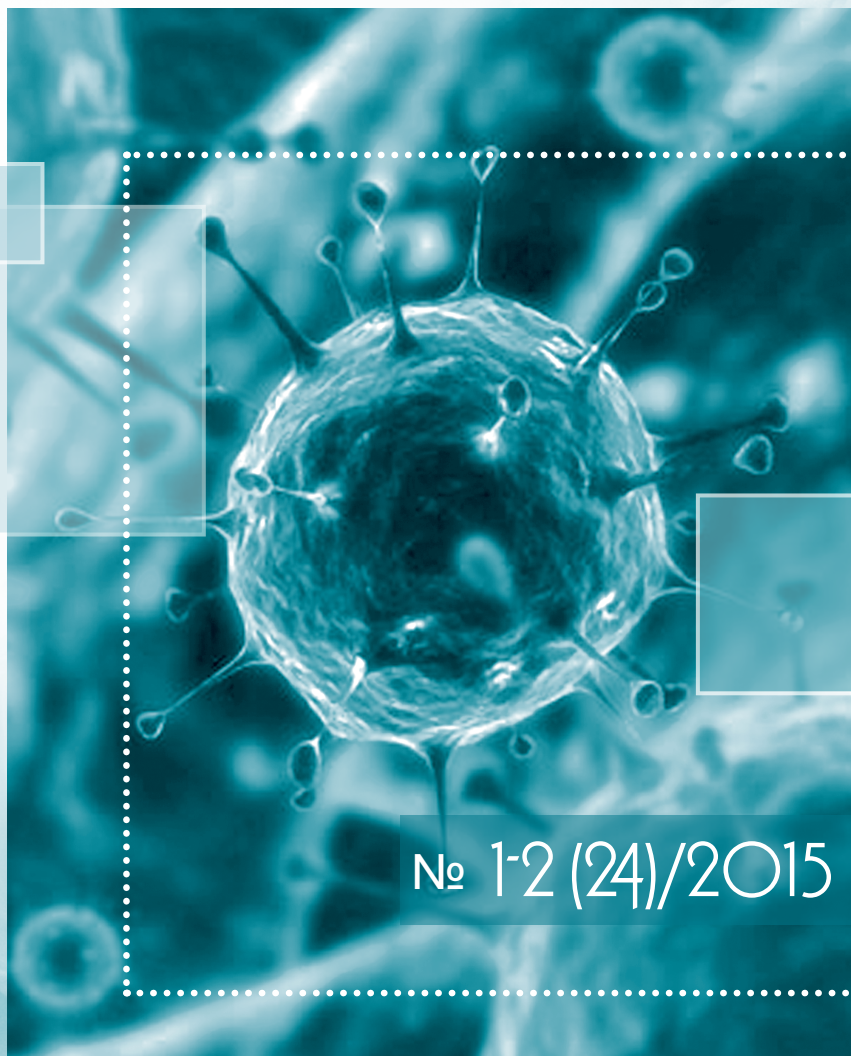


Державна установа "Інститут епідеміології  
та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського  
Національної академії медичних наук України"

# ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ  
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ  
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



№ 1-2 (24)/2015

Головний редактор

**В.І. Задорожна**

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Алексеєнко В.В.

Бодня Є.І.

Зарицький А.М.

Колєснікова І.П.

Марієвський В.Ф.

Маричев І.Л.

Матяш В.І.

Мироненко А.П.

Мурашко О.В. (відповідальний секретар)

Покас О.В.

Рибалко С.Л.

Руденко А.О.

Сергєєва Т.А. (заступник головного редактора)

Федорченко С.В.

Шагінян В.Р.

Щербінська А.М.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Беломеря Т.А. (Донецьк)

Виноград Н.О. (Львів)

Возіанова Ж.І. (Київ)

Вороненко Ю.В. (Київ)

Дикий Б.М. (Івано-Франківськ)

Засипка Л.Г. (Одеса)

Зозуля Ю.П. (Київ)

Кундієв Ю.І. (Київ)

Лазоришинець В.В. (Київ)

Лобзін Ю.В. (Санкт-Петербург)

Михайлов М.І. (Москва)

Міхньов В.А. (Київ)

Морозова Н.С. (Харків)

Москаленко В.Ф. (Київ)

Павлів Р.М. (Львів)

Покровський В.І. (Москва)

Розенфельд Л.Г. (Київ)

Рубан О.М. (Київ)

Сердюк А.М. (Київ)

Трахтенберг І.М. (Київ)

Трихліб В.І. (Київ)

Хайтович О.Б. (Сімферопіль)

Шандала М.Г. (Москва)

Широбоков В.П. (Київ)

#### **Засновник і видавець ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”**

“Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)”

Згідно з постановою Президії ВАК України від 10 лютого 2010 р. за № 1-05/1 журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі “медичні науки”.

#### **Адреса редакції:**

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Журнал “Профілактична медицина”

тел. (044) 275-37-55, E-mail: epidemics@ukr.net

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради Інституту журналу 30 січня 2015 р., протокол № 1.

#### **Виготовлення оригінал-макета та друк:**

ТОВ “ДІА” 03022, м. Київ, вул. М. Васильківська, 45

тел. (044) 455-91-52, E-mail: dia\_1997@ukr.net

Свідоцтво про внесення в Державний реєстр видавців ДК № 1149 від 12.12.2002 р.

Здано в набір 03.02.2015. Підписано до друку 27.02.2015.

Формат 60×84/8. Друк офсетний. Ум. др. арк. 15,8.

Обл.-вид. арк. 7,2. Наклад 300 прим. Замовлення ПМ-02-12.

# ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ • ВІРУСОЛОГІЯ  
ПАРАЗИТОЛОГІЯ • ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Заснований у 1922 році  
Поновлений у 2007 році

№ 1-2 (24)/2015

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13720-2694 ПР від 05.03.2008 р.

## ЗМІСТ

### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ

*Задорожна В.І., Гриневич О.Й., Соломаха Л.М.*

Еволюційні зміни епідемічного процесу ентеровірусної інфекції, що викликається ентеровірусом D типу 68: від спорадичних випадків до епідемічного поширення.....3  
*Виноград Н.О.*

Первинні протиепідемічні заходи в осередках особливо небезпечних інфекцій в лікувально-профілактичних установах..... 16

*Маркович В.П., Сергеева Т.А.*

Аналіз епідемічної ситуації та орієнтовні розрахунки економічних збитків від інфекційних хвороб в Україні в аспекті реформування профілактичного напрямку охорони здоров'я ..... 20

### МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ (додаток)

*Брижата С.І., Демчишина І.В.*

Специфічний імунітет до кору серед різних вікових груп населення в Україні за 2012 рік ..... 26

*Задорожна В.І., Чудна Л.М., Маричев І.Л., Шагінян В.Р.*

Проблеми вакцинокованих інфекцій в Україні та світі ..... 26

*Красюк Л.С., Брижата С.І., Кисляк І.І., Алексєєва І.В., Світа В.М.*

Захворюваність на краснуху в Україні..... 27

*Трихліб В.І., Сморгунова В.Ф.*

Зміни шкіри при хворобі Лайма ..... 28

*Чудна Л.М., Маричев І.Л., Подаваленко А.П.*

Залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від факторів середовища життєдіяльності ..... 30

*Чудна Л.М., Процап О.І., Маричев І.Л., Світа В.М.*

Сероепідеміологічні дослідження при вітряній віспі ..... 31

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Чернишова Л.І., Гільфанова А.М., Бондаренко А.В., Яновська В.В., Глушкевич Т.Г.*

Резистентність *Streptococcus pneumoniae* до  $\beta$ -лактамних антибіотиків в Україні..... 32

<i>Покас О.В., Собкова Ж.В., Синетар Е.О.</i> Утворення біоплівки клінічними штамами грибів роду <i>Candida</i> , виділених з різного біологічного матеріалу.....	38
<i>Дзюблик І.В., Самборська І.Ф., Котлик Л.С., Тихенко Н.М., Хатинська Ж.В.</i> Молекулярно-генетичні особливості норовірусів в Україні.....	41
<i>Л.М. Гриценко</i> Чутливість перевивних ліній клітин до вірусів ЕСНО, виділених від здорових та хворих осіб.....	46
<i>Марієвський В.Ф., Кролевецька Н.М., Рубан Н.М., Матошко Г.В., Макушенко О.В.</i> Водний басейн замкнутого циклу як можливий резервуар збудника синьогнійної інфекції.....	48
<i>Морозова Н.С., Попов А.А., Ридный С.В., Дехтярь А.В., Коробкова И.В.</i> Современные средства и технологии обеззараживания воздуха в лечебно-профилактических учреждениях.....	52
<i>Ракша-Слюсарева О.А., Пімоненко М.Ю., Слюсарев О.А.</i> Дослідження адсорбційних властивостей нового вуглецевого волокнистого сорбенту щодо патогенних мікроорганізмів у модельних експериментах.....	56
<i>Борщов С.П., Фільчаков І.В., Сініцин П.В., Серединська Н.М.</i> Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування рифаміцину.....	60
<i>Березіна Л.В., Фільчаков І.В., Серединська Н.М.</i> Експериментальне дослідження безпечності екстракорпарального лазерного опромінення крові.....	64
<i>Задорожний О.А.</i> Стан фетоплацентарного комплексу та корекція його порушень у вагітних, хворих на туберкульоз легень, обтяжений залізодефіцитною анемією.....	71
<i>Красюк Л.С., Чудна Л.М., Світа В.М., Глушкевич Т.Г., Головченко І.Ю.</i> Актуальні питання профілактичних заходів при дифтерії.....	76
<i>Півник В.М.</i> Актуальність та перспективи профілактики вірусних крапельних інфекцій серед військовослужбовців.....	80
<i>Максименок О.В., Кислих О.М., Гришаєва І.В., Кравець О.М.</i> Забезпечення якості серологічних досліджень з використанням швидких тестів для виявлення антитіл до ВІЛ.....	85
<i>Брит И.С., Алексеенко В.В., Лысенко З.А., Мурашко Е.В., Петренко Е.В.</i> Механизмы контроля перестроек генома прокариот, раскрытые в перекодировке токс-гена холерного вибриона.....	88

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>Маркович І.Г.</i> Погляд на проблему епідагляду за грипом та гострими респіраторними інфекціями у світі та в Україні.....	98
<i>Романенко Т.А.</i> Дискусійні питання щодо предмету і методу сучасної епідеміології.....	104

## ОГЛЯДИ

<i>Трихліб В.І., Ткачук С.І.</i> Деякі питання стосовно інфекційних захворювань під час локальних війн (огляд літератури).....	109
--	-----

## ЛЕКЦІЇ

<i>Білько І.П., Білько Д.І.</i> Сучасні дані про патогенність і вірулентність мікроорганізмів.....	119
<i>Кирик Д.Л.</i> Молекулярні методи у мікробіологічній діагностичній практиці і епідеміологічному аналізі.....	127

## ЮВІЛЕЇ

До 75-річчя Михайла Антоновича Андрейчина.....	135
--	-----

УДК 543.97.616–036.22:616.9.578.835.1

В.І. Задорожна<sup>1</sup>, О.Й. Гриневич<sup>2</sup>, Л.М. Соломаха<sup>2</sup>

## ЕВОЛЮЦІЙНІ ЗМІНИ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЕНТЕРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ВИКЛИКАЄТЬСЯ ЕНТЕРОВІРУСОМ D ТИПУ 68: ВІД СПОРАДИЧНИХ ВИПАДКІВ ДО ЕПІДЕМІЧНОГО ПОШИРЕННЯ

<sup>1</sup>“ДУ Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ  
<sup>2</sup>ООО “НПК Екофарм”, м. Київ, Україна

У США та Канаді в серпні — грудні 2014 р. спостерігалася епідемія ентеровірусної інфекції, викликана EV-D68, із превалюванням клінічних форм важкого респіраторного захворювання (1374 випадки, зокрема 17 летальних). У 93 пацієнтів захворювання супроводжувалося розвитком гострих в'ялих паралічів. Етіологічна роль EV-D68 у їх розвитку продовжує вивчатися. Спалахи цієї інфекції мали місце і в країнах Європи (Франція, Великобританія, Нідерланди, Норвегія). Це свідчить про зростання епідемічного та патогенного потенціалу EV-D68, який раніше викликав лише спорадичні випадки респіраторних захворювань, та дозволяє говорити про EV-D68 як ремерджентний збудник і вимагає впровадження належного вірусологічного моніторингу циркуляції EV-D68.

**Ключові слова:** ентеровірус D типу 68, важке гостре респіраторне захворювання, гострий в'ялий параліч, епідемічне поширення.

Щорічно у світі з'являються повідомлення про відкриття щонайменше 2 нових видів вірусів людини [56], більшість з яких розглядаються як емерджентні збудники (від англ. *emergency* — непередбачуваність, надзвичайність, незвичайність). У той же час, значно почастишали випадки епідемічних ускладнень, обумовлені так званими ремерджентними збудниками, тобто давно відомими, але змінившими властивості в бік збільшення епідемічного та/або патогенного потенціалу. При цьому в кожному такому випадку ризик полягає в тому, що до певного моменту невідомими залишаються наслідки функціонування нової або зміненої паразитарної системи і для здоров'я людства, і для глобальної стабільності.

Серед ремерджентних вірусів зараз особливою загрозою становлять вірус Ебола, ентеровірус D типу 68 (EV-D68) і “дикий” поліовірус. Що стосується EV-D68, відкритого ще на початку 1960-х років, то натепер ми спостерігаємо викликану ним епідемію в Північній Америці

і розповсюдження на території Європи з превалюванням клінічної картини важкого респіраторного захворювання, а в окремих випадках — тяжких неврологічних уражень. Деякі експерти в області охорони здоров'я висловлюють занепокоєння тим фактом, що ситуація, котра склалася, не отримує належної уваги з боку міжнародних організацій охорони здоров'я [54].

**Метою роботи** було висвітлення ситуації щодо епідеміологічних ризиків, пов'язаних зі змінами епідемічного та патогенного потенціалу EV-D68, та аналіз еволюції епідемічного процесу викликаного ним інфекції.

**Таксономічне положення та характеристика EV-D68.** У даний час відомо понад 100 типів ентеровірусів (EV) людини і їх кількість з кожним роком зростає. Рід *Enterovirus* належить до родини *Picornaviridae*. Спочатку EV людини були розділені на 4 групи (поліовірус — 3 типи, Коксакі А — 24 типи, Коксакі В — 6 типів, ЕСНО — 33 типи) на підставі їх біологічних властивостей і спричинених ними захворювань. Із розвитком молекулярно-генетичних методів дослідження і відкриття нових EV стала очевидною певна недосконалість використовуваної класифікації, у зв'язку з чим у подальшому при ідентифікації нового EV для позначення його типу вірусу стали присвоювати відповідний порядковий номер. Першим EV, класифікованим таким чином, став саме ентеровірус типу 68, згодом віднесений до виду EV-D поряд з вірусами EV-D70, EV-D94 і EV-D111. Згідно з останньою редакцією таксономії вірусів рід *Enterovirus* включає 12 видів: *Enterovirus* (EV) A, B, C, D, E, F, G, H, J і *Rhinovirus* (HRV) A, B, C [55].

Ентеровіруси мають сферичну форму, діаметр віріона становить близько 27–30 нм. Геном EV представлений одноланцюговою нефрагментованою РНК з позитивною полярністю завдовжки, приблизно, 7500 нуклеотидів. 5'NTR (нетрансльована ділянка) є висококонсервативною ділянкою

© В.І. Задорожна, О.Й. Гриневич, Л.М. Соломаха

геному і може бути мішенню для ентеровірус-специфічної ПЛР при ідентифікації EV. Капсид має ікосаедральний тип симетрії з 60 субодиницями, кожна з яких складається з 5 протомерів. Протомер складається з 4 поліпептидів VP4, VP2, VP3 і VP1. Послідовність геномної ділянки VP1 або її частина використовується як мішень при молекулярному типуванні EV [30].

Вперше EV-D68 був ізольований в 1962 р. в США від 4 дітей, хворих на пневмонію та бронхіт (прототипний штам *Fermon*, GenBankID: AY 426531) [33,39,43,50]. Протягом усього періоду спостереження вірус асоціювався з ураженням дихального тракту. Найбільшою групою ризику були діти віком 1–4 років. Однак 25% від загального числа викликаних ним захворювань відзначалися у дорослих 20 років і старше.

Подальші детальні дослідження з використанням молекулярно-генетичних методів показали, що риновірус типу 87 (HRV87) і EV-D68 є одним і тим же вірусом, котрий був остаточно класифікований як EV-D68 [33]. При вивченні нуклеотидних послідовностей фрагментів геномів прототипних штамів HRV87 (штам F02–3607Corn) і EV-D68 (штам *Fermon*), а саме: неповної нуклеотидної послідовності 5'NTR, капсидних ділянок VP4/VP2, VP1 і полімеразного гена 3D РНК, показана їх ідентичність на 97,3; 97,8; 95,2 і 95,9% відповідно. Амінокислотна ідентичність за 2 областями капсидних білків становила 100 і 98,1%, за 3D РНК-полімеразою — 97,9%. Наявність антигенної перехресної реакції між HRV87 і EV-D68 доведено реакцією мікронейтралізації з монотиповими антисироватками. Виявилось, що обидва штами використовують клітинні рецептори DAF (decay-accelerating factor), що характерно для EV-D70. У той же час, на відміну від EV-D70, що характеризується кислотостійкістю, досліджені штами цієї властивості не мали. Крім того, оптимальною температурою для розмноження EV-D68 є 33°C, тобто температура верхніх дихальних шляхів [43]. Таким чином, EV-D68 відрізняється від інших ентеровірусів тим, що поєднує ознаки, притаманні обом видам родини *Picornaviridae*, а саме ентеровірусам та риновірусам.

**Механізм передачі збудника інфекції.** Для EV-D68, як і для інших ентеровірусів, характерні 2 механізми передачі: фекально-оральний і крапельний. У той же час, враховуючи основні клінічні симптоми (ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів) та кислоточутливість вірусу, можна говорити про переважну роль крапельного механізму передачі, особливо в період епідемічних спалахів.

У той же час, виявлення EV-D68 в пробах фекалій і можливість тривалого збереження життєздатності ентеровірусів поза організмом людини говорить про досить високий потенціал фекально-орального механізму, за рахунок чого підтримується спорадичність захворюваності.

**Інкубаційний період.** Натепер немає точних даних щодо тривалості інкубаційного періоду для інфекції, спричиненої EV-D68. Загалом для ентеровірусних хвороб він становить від 2 до 30 днів. При експериментальному інфікуванні риновірусом виділення вірусу починалося через 8–18 годин, збігалось з розвитком респіраторних симптомів і досягало максимуму через 2–3 дні, далі швидко знижувалася. Після 3 тижнів риновірус не виявлявся в респіраторних пробах, однак у пацієнтів з ослабленим імунітетом персистенція вірусу може бути тривалою [32, 40, 43]. Наскільки аналогічною є реплікація EV-D68 і риновірусу, ще належить з'ясувати.

**Особливості епідемічного процесу інфекції, викликаной EV-D68, у попередні роки (до 2014 р.).** У попередні роки для EV-D68 не було характерним широке епідемічне поширення. Протягом 1970–2005 рр. у США виділено всього 26 його ізолятів, що становило менше 0,1% від загального числа ідентифікованих за цей період EV (49637 штамів) [28]. Згідно з проведеним ранжуванням вірус займав 47–е місце серед усіх ідентифікованих серотипів EV. У той же час, якщо в 1970–1979 рр. повідомлень про виявлення EV-D68 не було взагалі, то в 1980–1989 рр. і 1990–1999 рр. ранговий показник становив відповідно 55–57 і 40–41; у 2000–2005 рр. його значення підвищилося до 23, що свідчить про поступове зростання ролі цього вірусу в патології людини за рахунок незначного збільшення спорадичної захворюваності.

Інтенсифікація циркуляції EV-D68 почала спостерігатися, починаючи з 2008 р. (табл. 1). В останні роки випадки захворювання, викликаного EV-D68, спостерігалися майже на всіх континентах: у Франції (2008), Італії (2008–2009), Нідерландах (2008–2010), Великобританії (2009–2010), США (2009, 2010), Філіппінах (2008–2009), Японії (2010), Таїланді (2006–2011), Новій Зеландії (2010), Гамбії (2008), Сенегалі (2010), Кенії (2008–2011) та інших країнах [17, 28, 30, 37, 44, 45, 53]. У цей же період з'являються перші повідомлення про летальні випадки, пов'язані з цим збудником: Філіппіни (2008–2009) — 2 випадки; Японія (2010) — 1 випадок [8]. Вікові групи ризику відрізнялися на різних територіях

Таблиця 1. Огляд досліджень, в яких EV-D68 був пов'язаний з респіраторними захворюваннями, 2006–2011 рр. [22]

Дата/період часу	Країна/регіон	Кількість випадків та/або проб, позитивних на EV-D68	Загальні ознаки та симптоми	Вікові групи	Основне захворювання	Коментарі	Джерело
серпень–грудень 2006 р., січень–грудень 2008 р.	Китай	11 (2006 р.); 2 — з 130 випадків ентеровірусної інфекції (2008р.)	Фарингіти, міалгія, головний біль, озноб, біль у горлі, нежить, чхання, кашель	Дорослі з гострою інфекцією дихальних шляхів		Моніторинг респіраторних захворювань серед осіб старше 15 років (серпень 2006 р. — квітень 2010 р.)	[59]
травень 2008 р. — травень 2009 р.	Філіппіни (східний регіон)	21 (2,6%) із 816 проб від пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією	Кашель, утруднене дихання, хрипи і ретракції	17 (81%) із 21 пацієнтів були у віці 0–4 років	Не вказано	2 летальних випадки. Проби відбирали лише серед педіатричних хворих	[36]
вересень 2009 р. — червень 2010 р.	Франція (північний схід)	10 EV-D68 (63%) серед 16 штампів ентеровірусів	Утруднене дихання або бронхіт	Обстежили 651 хворих дітей. 10 пацієнтів, позитивних на EV-D68, були у віці 6 міс. — 10 років (середній вік — 3,8 років), чол./жін. — 1/1,5	У 8 із 10 позитивних пацієнтів була основна патологія (конкретно не вказано)	Відбір проб проводився серед госпіталізованих педіатричних хворих. Ніхто з 10 пацієнтів не потребував реанімаційної допомоги	[49]
Липень–жовтень 2010 р.	Японія	Понад 120 випадків	Астматичний бронхіт, пневмонія, судоми (1 випадок)	10 із 11 педіатричних хворих були у віці 0–4 років (у дослідження не включали пацієнтів віком 20 років і >)	Не вказано	Клініко-демографічна інформація оцінюється лише у 11 педіатричних хворих. 1 летальний випадок (хлопчик віком 4 роки)	[8]
серпень–жовтень 2009 р.	США (Пенсильванія)	У 360 дітей респіраторні проби були позитивні на HRV. При подальшому молекулярному дослідженні цих зразків від 66 дітей у 28 (42%) виявлено EV-D68	—	15 (54%) із 28 пацієнтів, позитивних на EV-D68, були у віці 0–4 років. Немає інформації про віковий розподіл інших пацієнтів		Для 15 (54%) із 28 застосовувалася реанімація. Летальних випадків не було. Середнє перебування в стаціонарі — 5 днів	[8]

Закінчення табл. 1

Дата/період часу	Країна/регіон	Кількість випадків та/або проб, позитивних на EV-D68	Загальні ознаки та симптоми	Вікові групи	Основне захворювання	Коментарі	Джерело
серпень–вересень 2010 р.	США (Арізона)	18 пацієнтів з респіраторними захворюваннями. EV-D68 визначено в 5 із 7 досліджених проб	Кашель і прискорене дихання або гіпоксемія, задишка, легенева недостатність	Не вказано	Не вказано	Дослідження проводилося у зв'язку із зростанням числа педіатричних хворих	[8]
1994–2010 рр.	Нідерланди	При епіднадгляді за ГРВІ: 240 (2,4%) із 9979 проб були позитивними на EV, зокрема 57 (24%) — на EV-D68. Серед дітей: 76 (2,7%) із 2764 проб були позитивними на ентеровіруси, зокрема 13 (12%) — на EV-D68	EV-D68-позитивні пацієнти мали сильнішу задишку, кашель і бронхіт. У дітей: помірні симптоми, кашель	Високий рівень виявлення EV-D68 серед пацієнтів у віці 50–59 років. Найбільше число EV-D68-негативних серед пацієнтів віком 10 років і <		Проби відбирали в рамках епіднадгляду за ГРВІ (1994–2010 рр.) і трьох досліджень серед дітей (2004–2009 рр.). Найбільше число EV-D68-позитивних пацієнтів зареєстровано протягом 6 тижнів у 2010 р.	[24]
жовтень 2008 р. — жовтень 2009 р.	Італія (Павія)	12 із 1500 проб	Дорослі та діти з гострими респіраторними захворюваннями	—	—	—	[46]
серпень — листопад 2010 р.	Нідерланди (Гронінген)	У 24 із 231 пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів виявлено EV-D68	Загострення: астма/хрипи (10 хворих), пневмонія (6), інфекції верхніх дихальних шляхів (8)	Від 1 місяця до 72 років (середній вік — 14 років), 10 пацієнтів молодше 10 років (42%)		5 пацієнтів потребували інтенсивної терапії. Летальних випадків не було	[43]
2006–2011 рр.	Таїланд	25 випадків виявлення EV-D68 серед 1810 дітей з респіраторними захворюваннями	Лихоманка, кашель, задишка і хрипи	64% дітей віком від 5 років		36% пацієнтів потребували госпіталізації	[45]



і в різні роки (від дітей перших років життя до осіб старше 50 років) [22,24,28].

У ретроспективному дослідженні (1994–2010) у Нідерландах при вірусологічному дослідженні 13310 проб від хворих людей у 71 (0,5%) було визначено EV-D68, 67 (94%) — мали респіраторні симптомам [59]. 24 проби (94%), позитивні на EV-D68, були виявлені в 2010 р. У пацієнтів з підтвердженою етіологічною роллю EV-D68 задишка, кашель і бронхіт спостерігалися частіше, ніж у хворих з респіраторними симптомами, але негативними результатами дослідження. Згідно з даними філогенетичного аналізу (за ділянкою геному VP1) у 2010 р. збільшилася генетична різноманітність циркулюючих вірусів.

У той же період в Японії (Осака, червень — вересень 2010 р.) при обстеженні пацієнтів з ГРВІ EV-D68 було визначено у 15 хворих, хоча за попередні 4 роки (2006–2009) в країні зафіксовано всього 14 випадків виявлення цього вірусу [39]. Клітинні культури Vero і RD-18S були нечутливими до цього вірусу. Усі ізоляти мали делеції в 5'NTR і генетично відрізнялися від штамів, виділених раніше. Враховуючи сьгоднішню ситуацію, можна припустити, що зазначені зміни мали істотне значення для подальшого епідемічного та патогенетичного потенціалу вірусу.

Надалі в Нідерландах також спостерігалися випадки виявлення EV-D68: 2012 р. — у 10 пацієнтів з респіраторними симптомами, 2013 р. — у 3 [21]. Починаючи з 2008 р, 60 випадків виявлення вірусу спостерігалось у Франції, зокрема 63% — у пацієнтів з респіраторними симптомами. EV-D68 було виявлено в 10 пробах, відібраних з дихальних шляхів дітей, госпіталізованих з приводу утрудненого дихання або бронхіту протягом 2009 р. на північному сході Франції [49]. Вірусне навантаження в досліджуваних пробах варіювало від  $2 \times 10^5$  до  $7,2 \times 10^7$  копій/мл. У Великобританії в 2012 р. вірус визначено у 7 дітей, у 2013 р. — у 3. У Філіппінах вірус визначали в 2013–2014 рр. у хворих з важкими респіраторними захворюваннями в районах, постраждалих від тайфуну Хайянь [29].

Таким чином, починаючи від відкриття EV-D68 у 1962 р. до 2007 р., спостерігалися лише спорадичні випадки викликаної ним інфекції. Протягом 2008–2013 рр. спостерігалася тенденція до зростання епідемічного потенціалу цього збудника.

**Клінічний перебіг і вікові групи ризику в період, що передував епідемічному поширенню EV-D68.** Серед клінічних проявів захворювань, що викликаються EV-D68, переважають симптоми

гострого респіраторного захворювання: кашель, підвищена температура і утруднене дихання. У пацієнтів з позитивними результатами на EV-D68 частіше спостерігали задишку і бронхіт [24]. EV-D68 також спорадично виявляли в осіб без клінічних проявів захворювання.

У 2013 р., аналізуючи епідемічну ситуацію з ентеровірусних інфекцій, нами була відзначена тенденція до зміни клінічного перебігу захворювань, етіологічно пов'язаних з EV-D68, у бік ускладнення симптоматики [2]. Якщо раніше вважалося, що цей збудник викликає захворювання респіраторного тракту з клінічним перебігом середньої тяжкості, що не вимагає госпіталізації та інтенсивних заходів лікування, то в 2008–2010 рр. з'явилися повідомлення про летальні випадки (2 — на Філіппінах і 1 — в Японії) [15]. За результатами аналізу епідемічної ситуації за цей період на 6 різних територіях (Філіппіни, Японія, Нідерланди, 3 штати США) будь-яких закономірностей щодо вікових груп ризику серед дитячого населення виявлено не було. У той же час, узагальнені результати аналізу 95 випадків захворювань показали більш високу сприйнятливості дітей віком 0–4 роки (54 дитини), тобто тих, хто представляє групу ризику в сьгоднішній епідемії. У Пекіні, навпаки, впродовж 2006–2010 рр. EV-D68 поряд з вірусом Коксакі А-21 був основною причиною респіраторної захворюваності серед дорослих [59]. Згідно з іншими дослідженнями, проведеними в Китаї в 2009–2012 рр., при обстеженні 1565 дітей ентеровіруси були виявлені у 41 (2,6%) дитини, риновіруси — у 223 (14,3%) [18]. Серед загального числа ентеровірусів 7 штамів (17,1%) були ідентифіковані як EV-D68. У 3 дітей спостерігалася тяжка пневмонія, у 1 — важкий напад астми. У дорослих EV-D68 виявлено у 2 випадках (0,34%, 585 обстежених), риновіруси — у 5 (0,85%). EV-D68 розглядається авторами як основний серед ентеровірусів етіологічний агент гострих респіраторних захворювань у дітей, випереджаючи ентеровірус типу 71 і Коксакі А6.

Ідентифікація EV-D68 у сироватці крові пацієнтів з пневмонією, у яких вірус попередньо виявлений в назофарингеальних пробах (28 хворих), показав наявність вірусу в сироватці у 12 (43%) пацієнтів віком від 1 до 4 років. Автори підкреслюють, що ці результати доводять, що EV-D68-інфекція може супроводжуватися віремією і системними проявами [37].

Як впливає з наведених даних, основним проявом захворювань, що викликаються EV-D68,

є симптоматика з боку респіраторного тракту з тенденцією до ускладнення патологічного процесу, аж до легеневої недостатності. У цілому поліморфізм клінічних проявів ентеровірусних інфекцій є характерною особливістю їх збудників. Більшість ентеровірусів здатні з різною частотою бути етіологічними агентами гострих в'ялих паралічів (ГВП). Однак EV-D68 довгий час залишався винятком.

Першим зафіксованим проявом нейротропності EV-D68 можна вважати фатальний випадок (2008 р.) у Нью-Гемпширі (США), коли у 5-річної дитини з менінгоенцефалітом EV-D68 ізолювали з спинно-мозкової рідини [7, 42]. Два випадки ГВП з ураженням передніх рогів спинного мозку спостерігалися в Каліфорнії в період з червня 2012 по червень 2014 рр. (до початку епідемічного поширення EV-D68) [4]. Проте в обох випадках вірус виявляли лише в респіраторних пробах, що не дозволило авторам з повною впевненістю говорити про його етіологічну роль у розвитку ГВП. У той же час, на нашу думку, ці дані опосередковано свідчать про ймовірні генетичні зміни вірусу в бік розширення тропізму і, як наслідок, розширенні патогенетичного і пов'язаного з ним клінічного потенціалу EV-D68.

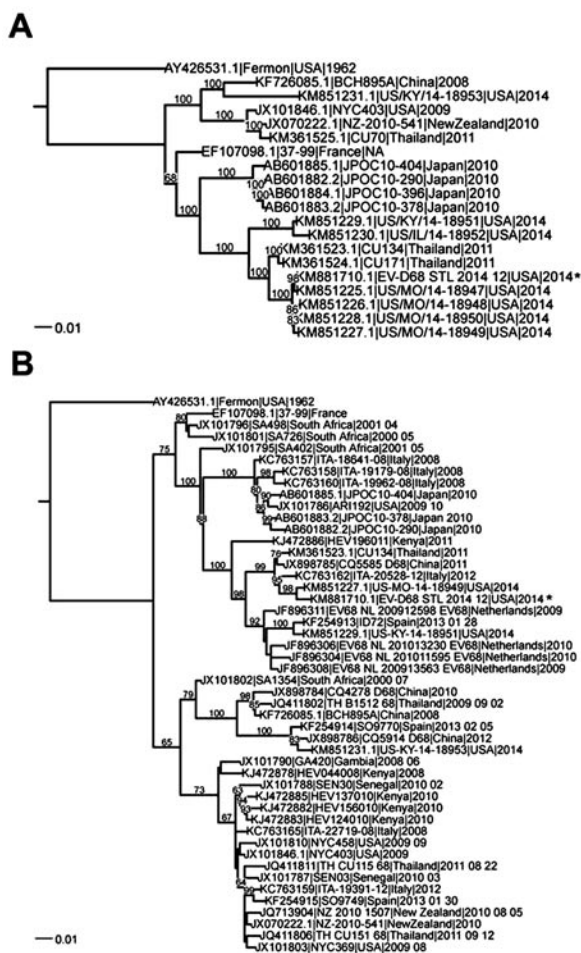
Для того, щоб пояснити такі епідеміологічні відмінності, необхідні молекулярно-епідеміологічні дослідження, на підставі яких можна говорити про походження того чи іншого варіанту вірусу, шляхів його поширення, ступеня генетичної та антигенної спорідненості з вірусами-попередниками і між штамми, виявленими на різних територіях.

**Генетична і фенотипова характеристика циркулюючих EV-D68.** Філогенетичний аналіз штамів, ізолюваних у різних регіонах світу, проведений за ділянкою геному VP1, показав існування в даний час кількох генетичних кластерів цього вірусу і тенденцію до формування нових його ліній [44,53]. 2 кластери було ідентифіковано в Південному Лондоні (Великобританія) в осінньо-зимовий період (2009–2010). Кластер 1, у свою чергу, складається з 2 субліній: 1.1 (штами з Японії та Данії, ізолювані в період 2004–2010 рр.) і 1.2 (штами з Великобританії, Японії, Нідерландів та Філіппін, ізолювані в період 2008–2010 рр.). Штами з Великобританії (2009 р.) і деякі штами з Данії та Японії (2009–2010) віднесені до сублінії 1.2.1, тоді як штами з Філіппін — до сублінії 1.2.2. Штами EV-D68, що циркулювали у Великобританії в 2010 р., належали до генетичного кластеру 2. EV-D68, що циркулювали в 2009–2012 рр. в Китаї, на основі філогенетичного аналізу фрагмента гена VP1, віднесені до двох

нових різних субліній і, ймовірно, були завезені з США та Нідерландів [18]. Молекулярно-генетичне дослідження 13 штамів EV68, виділених в Кенії в 2008–2011 рр., проведене на основі аналізу нуклеотидних послідовностей гіперваріабельного 3'-кінця геному VP1, показало відмінність між досліджуваними і прототипними штамми [30]. Виявлені зміни стали причиною амінокислотних замінів в капсидних пептидах ділянок петель BC і DE, які пов'язані з антигенними і вірулентними властивостями вірусу. В цілому досліджувані віруси виявилися спорідненими із циркулюючими в інших країнах. Філогенетичний аналіз дозволив віднести більшість кенійських штамів до клайду А (84,6%), хоча окремі штами належали до клайдів В і С. 10 штамів, ідентифікованих в пробах, відібраних у дітей з бронхітом і утрудненим диханням протягом 2009 р. на північному сході Франції, належали до клайду С [49].

Натепер у Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (США, Атланта) визначена повна геномна послідовність 1 штаму і закінчується вивчення геномних послідовностей ще 6 штамів EV-D68, що відносяться до 3 відомих клайдів вірусу [11]. Їх порівняння з послідовностями штамів попередніх років показало генетичну спорідненість сучасних вірусів з тими, що циркулювали раніше в США, Європі та Азії. Подальші дослідження щодо секвенування геномів та вірусного протеїну VP1 деяких сучасних штамів EV-D68 та їх філогенетичне порівняння з іншими EV-D68, підтвердило попередні висновки (рис.) [31, 58]. Найбільшу спорідненість геноми штамів із Сент-Луїса, штат Міссурі, США (2014) мали зі штамми CU134 (GenBank, № KM361523) і CU171 (KM361524), які були визначені в Таїланді в 2011 р. Оскільки натепер невідомі амінокислоти, які б можна було пов'язувати з вірулентністю вірусу, автори не вважали за можливе екстраполювати визначені зміни в геномах на фенотипічні ознаки вірусів. У той же час, висловлюється припущення про те, що незначні зміни в 5'-нетрансльованій області геному відповідають за швидкість поширення і високий ступінь тяжкості захворювань у 2014 р. EV-D68, що циркулює в даний час в США і Канаді, належить до клайду В [47].

Показані виражені антигенні відмінності між прототипними і сучасними штамми EV-D68 (за нейтралізуючою і гемаглютинуючою активністю), а також між сучасними штамми різних генетичних ліній [35]. Крім того, експериментально доведено здатність вірусу зв'язуватися з рецепторами клітин типу  $\alpha 2$ -6-linked sialic acids (аналогічно вірусу



**Рис.** Філогенетичне порівняння штамів EV-D68 із Сент-Луїса, штат Міссурі, США (2014 р.) з іншими штамми EV-D68. А — філогенетична спорідненість геномних послідовностей (нуклеотидів). В — Порівняння послідовностей вірусного протеїну VP1 [58]

грипу), що свідчить про його потенціал вражати верхні дихальні шляхи. Проте, відсутність відповідної моделі тварин стримує повне розуміння патогенезу EV-D68 [36].

Результати цих досліджень демонструють швидку еволюцію EV-D68, котра спостерігається останнім часом, і це, хоч і пояснює зміну епідеміологічних і клінічних характеристик спричинених цим вірусом захворювань, вимагає ще багато зусиль для оцінки теперішніх ризиків, епідеміологічного прогнозу і розробки превентивних заходів. На підставі того факту, що EV-D68 все частіше виступає як етіологічний агент респіраторних захворювань, у тому числі з тяжким клінічним перебігом і зростаючим епідемічним потенціалом, нами ще рік тому був зроблений висновок про необхідність молекулярно-епідеміологічного та клінічного моніторингу цього збудника [2].

**Епідемія 2014 р. США і Канада.** 10 вересня 2014 р. США інформували Панамериканську організацію охорони здоров'я про спалах важкої респіраторної хвороби, викликаной ентеровірусом EV-D68. Станом на 16 вересня надійшли повідомлення про 130 лабораторно підтверджених випадків цієї інфекції з 12 штатів США [1]. Підкреслювалося, що симптомами цієї хвороби можуть бути висока температура, нежить, чхання, кашель, болі в тілі і м'язах. Люди з обтяженим преморбідним фоном, таким як астма або інші респіраторні захворювання, можуть бути особливо схильні до важкого перебігу захворювання з можливою появою утрудненого дихання або хрипів. Вже через 2 міс. (на 20 листопада) був підтверджений 1121 випадок у 47 штатах і окрузі Колумбія, зокрема 12 летальних (1,07%) [11]. При дослідженні понад 2500 проб матеріалу від пацієнтів частота виявлення EV-D68 становила близько 40%. На 15 січня 2015 р. мало місце 1153 лабораторно підтверджених випадків хвороби у 49 штатах, серед яких кількість летальних зростає до 14 [20].

У Канаді з середини серпня 2014 р. також спостерігалось збільшення числа випадків важкої респіраторної хвороби, пов'язаної з EV-D68 [5, 26]. На 5 листопада було зареєстровано 214 лабораторно підтверджених випадків у 8 провінціях країни, а на 31 грудня — 221 випадок, зокрема 140 пацієнтів було госпіталізовано [19, 20, 25]. Серед госпіталізованих превалювали діти молодше 10 років. Спостерігали 5 неврологічних випадків (3 дітей, 2 дорослих) і 3 летальних випадки (дитина до 5 років, молода людина і літній пацієнт). Таким чином, на кінець листопада поширення інфекції, викликаной EV-D68, у США та Канаді набуло характеру епідемії, яка спостерігалась вперше з моменту відкриття EV-D68.

Для оцінки тяжкості клінічного перебігу захворювань, що викликаються EV-D68 і супроводжуються серйозними респіраторними симптомами (зокрема в значному відсотку випадків — легеневою недостатністю), вікових та клінічних груп ризику, які виявилися найбільш сприйнятливими і ініціювали інтенсифікацію епідемічного процесу, доцільно розглянути хронологію виникнення і розвитку спалахів цієї інфекції, яка за досить короткий час досягла масштабів епідемії.

Про перший підтверджений випадок захворювання в США повідомили 30 серпня 2014 р. CDC надав відомості про те, що спалахи ентеровірусної інфекції спостерігаються на 2 територіях [10, 19]. 19 серпня дитяча лікарня в Канзас-Сіті (Міссурі)

інформувала CDC про збільшення числа пацієнтів, що надходили з ускладненнями захворюваннями дихальних шляхів. Крім того повідомлялося, що РНК рино-/ентеровірусу виявляли за допомогою ПЛР у пробах із носоглотки, починаючи з 5 серпня. 23 серпня дитяча лікарня в Чикаго (штат Іллінойс) повідомила про збільшення числа пацієнтів з такими ж симптомами, як у хворих в Канзас-Сіті. EV-D68 виявили в 19 із 22 клінічних проб із Канзас-Сіті (Міссурі) і в 11 із 14 — із Чикаго (Іллінойс) (табл. 2).

Загалом вік пацієнтів коливався від 6 міс. до 16 років (середній — близько 4 років). Більшість дітей мали в анамнезі бронхіальну астму, потребували інтенсивної терапії, зокрема штучної вентиляції легень. Станом на 3 вересня в Канзас-Сіті було госпіталізовано 500 дітей, у 15% з яких застосовувалася інтенсивна терапія. На той момент повідомлень про летальні випадки не було, проте епідемія продовжувала розвиватися. Для оцінки епідемічної ситуації важливе значення мали початок досліджень з вивчення ідентичності вірусів, що циркулюють в США, Канаді та в межах кожної з цих країн; а також аналіз поліморфізму клінічних проявів захворювань, пов'язаних з EV-D68 [7, 27, 42]. Надалі, коли кількість хворих в Канаді досягла 150 (на 5 листопада), дещо змінився віковий

розподіл випадків. Віковий діапазон склав від дітей до 1 року до пацієнтів 80 років і старші [7]. 32 пацієнти були у віці 10 років і молодше. Серед хворих переважали пацієнти чоловічої статі (57%). EV-D68 становить велику небезпеку для пацієнтів зі злякисними захворюваннями крові та тих, хто переніс трансплантацію гемопоетичних клітин, про що свідчить досвід спостереження за 14 такими хворими у США під час теперішньої епідемії [14]. На тлі подальшого поширення захворювань, викликаних EV-D68, почали з'являтися повідомлення про випадки важких нейроінфекцій, зокрема ГВП, при яких виявляли цей вірус.

Епідемічне поширення хвороби у США і Канаді почало знижуватися в листопаді — грудні місяцях по мірі сезонної інтенсифікації епідемічного процесу грипу та інших ГРВІ. У США протягом 20 листопада 2014 р. — 15 січня 2015 р. захворіло лише 32 особи, у Канаді протягом 5 листопада — 31 грудня 2014 р. — 7 осіб.

**Оцінка нейротропного потенціалу EV-D68.** Протягом 8–15 серпня 2014 р. в Колорадо (США) зареєстровано 9 випадків гострих неврологічних захворювань у пацієнтів віком 1–18 років (середній вік — 8 років), що характеризувалися слабкістю кінцівок або черепно-мозковою дисфункцією (ди-

**Таблиця 2.** Характеристики випадків захворювань, викликаних EV-D68, у 3 дитячих лікарнях США, серпень 2014 р. [19]

Характеристика спалахів	Місце знаходження лікарні		
	Калгарі (провінція Альберта, Канада)	Канзас-Сіті (штат Міссурі, США)	Чикаго (штат Іллінойс, США)
Число лабораторно підтверджених випадків	9	19	11
Стать пацієнта	56% чоловіча	53% чоловіча	82% жіноча
Середній вік (років)	–	4	4
Віковий діапазон	22 місяці — 12 років	6 місяців — 16 років	20 місяців — 15 років
Наявність основних захворювань	33% — в анамнезі астма; 11% — наявність інших ГРВІ	68% — наявність астми або хрипів	73% — наявність астми або хрипів
Тяжкість перебігу	22% — переведені у відділення інтенсивної терапії; 11% — штучна вентиляція легень; 44% — додатковий кисень	100% — переведені у відділення інтенсивної терапії; 21% — штучна вентиляція легень	73% — переведені у відділення інтенсивної терапії; 18% — штучна вентиляція легень
Симптоми	У 100% пацієнтів попередніми діагнозами були астма або бронхіт	26% — лихоманка; 100% — гіпоксемія; 21% — хрипи	18% — лихоманка; 91% — дихальні розлади

пломія, поразка лицьового нерва, дисфагія або дизартрія) [5]. У всіх хворих розвитку неврологічної симптоматики передувало протягом 3–16 днів (у середньому 7 днів) гарячкове захворювання, у більшості випадків з симптомами ураження верхніх дихальних шляхів. У 7 із 8 пацієнтів за даними магнітно-резонансної томографії спостерігалось ураження сірої речовини спинного мозку, у 7 із 9 пацієнтів — ураження стовбура головного мозку. 8 осіб мали в анамнезі вакцинацію проти поліомієліту, що додатково дозволило виключити поліомієлітну етіологію захворювань. У 4 хворих у носоглоткових змивах виявлено EV-D68, у 1 — риновірус, у 1 — нетиповий ентеровірус. Вірусів у спинномозковій рідині не виявлено.

Станом на 20 листопада CDC підтвердив уже 88 випадків у 32 штатах США, пов'язаних із незрозумілими неврологічними захворюваннями, що супроводжуються ГВП, у дітей та осіб менших або тих що досягли 21 року [7, 23].

У зв'язку з такою ситуацією у США і Канаді розпочали проведення моніторингу таких пацієнтів за розробленим алгоритмом з метою вирішення питання про етіологію таких випадків, зокрема про причетність EV-D68.

**Європа.** Згідно з інформацією Європейського CDC (ECDC) про епідемічну ситуацію з ентеровірусної інфекції, викликані EV-D68, у США і Канаді (від 15 жовтня 2014 р.) ризик розповсюдження цього вірусу для європейських країн був оцінений як помірний у зв'язку з низьким потенціалом циркуляції цього вірусу в популяції [22]. У той же час, зроблено акцент на необхідності посилення моніторингу ентеровірусів при респіраторних захворюваннях і ГВП, оскільки число ГВП у США збільшилося і не можна виключити їх причинного зв'язку з будь-яким ентеровірусом. Підкреслювалося, що це вимагає епідеміологічного нагляду як за поліомієлітом, так і виявлення незвичайних групових випадків або тенденцій неpolіомієлітних ГВП. Проте вже 24 листопада в оновленій інформації йдеться про помірний ризик важких випадків цієї інфекції для європейських країн і про широку циркуляцію EV-D68 серед населення європейських країн [5].

У Великобританії в 2014 р. EV-D68 виявлено у 3 пацієнтів, у Фінляндії, починаючи з серпня, — більше 10 випадків, в Нідерландах (Groningen) — з 1896 проб 39 виявилися позитивними на EV і 18 — на EV-D68, у тому числі — 16 респіраторних проб [23, 47, 52]. Серед 16 пацієнтів 11 були педіатричного віку (від 1 міс. до 14 років) і 5 — дорослі (22–65 років).

Перший випадок важкого респіраторного захворювання з подальшим розвитком ГВП, викликаний EV-D68, ідентичним циркулюючому в США і Канаді, зареєстрований у 4-річного хлопчика у Франції в жовтні 2014 р. [3]. Захворювання почалося 20 жовтня з головного болю і блювоти. 22 жовтня розвинувся фебрильний менінгеальний синдром без ознак енцефаліту. У спинномозковій рідині виявлено плеоцитоз (190 лейкоцитів: 92% лімфоцитів; норма <10 лейкоцитів) з нормальним рівнем білка і глюкози. 26 жовтня дитину з гострим респіраторним дистрес-синдромом і серцево-судинною недостатністю було переведено до відділення інтенсивної терапії. Рентгенологічно встановлено двосторонню пневмонію та розпочато внутрішньовенну антибіотикотерапію (цефтріаксон). Методом УЗД діагностовано гострий міокардит. Лейкоцити виявилися підвищеними в 2–3 рази (20630/мм<sup>3</sup> при нормі 4500–13000/мм<sup>3</sup>). Рівень С-реактивного білка також був підвищений (75,8 мг/л при нормі <10 мг/л). Пацієнт отримував 0,5 г/кг в день внутрішньовенно імуноглобулін і мілрінон протягом 4 днів. 27 жовтня у нього розвинулися гострий в'ялий тетрапарез і дисфагія. EV-D68 виявлений у пробах фекалій (від 22 жовтня), бронхо-альвеолярної рідини і назофарингеальному змиві (від 24 жовтня) при негативному результаті дослідження на інші вірусні та бактеріальні збудники. Автори вказують на необхідність подальших фізіопатологічних досліджень для оцінки нейротропізму EV-D68. Необхідно відзначити, що хлопчик не залишав межі Франції і не мав контактів з прибулими з Північної Америки. Ніхто з членів його родини не мав респіраторних симптомів.

У січні 2015 р. з'явилися повідомлення, які значно змінюють погляд на поширення EV-D68 в Європі минулого року. Так, восени 2014 р. до університетської клініки Осло (Норвегія) було госпіталізовано незвичайно велику кількість дітей з тяжкими формами гострих респіраторних захворювань [6]. Протягом 1 вересня — 31 жовтня при вірусологічному дослідженні носоглоткових проб від 303 дітей віком до 15 років ентеровіруси визначені у 66 (22%) пацієнтів, серед яких 50% становили EV-D68. У 1 дитини цей вірус став причиною ГВП. Таким чином, випадок у Франції не був першим на європейській території, що свідчить про необхідність постійного моніторингу та створення єдиного інформаційного простору щодо циркуляції збудників із високим епідемічним потенціалом.

18 листопада 2014 р. Великобританія повідомила про випадок неврологічного захворювання,

пов'язаного з EV-D68 [23]. Епідеміологічне розслідування поки не закінчене. Всі бактеріологічні та вірусологічні дослідження показали негативні результати, за винятком виявлення EV-D68 в пробі з ендотрахеальної трубки. Даний вірус виявився на 98% ідентичним вірусам одного з кластерів, що циркулюють в даний час в США.

Таким чином, EV-D68, що викликав епідемію в Північній Америці, циркулює і на території Європи. Поки не можна оцінити масштаби його поширення, оскільки не в усіх країнах є система епідеміологічного нагляду за ентеровірусною інфекцією, далеко не завжди розшифровується етіологія гострих респіраторних захворювань і поодинокі лабораторії мають можливість ідентифікувати EV-D68.

**Діагностика.** Для виділення EV використовують перещеплювані клітинні культури з подальшим типуванням у реакції віруснейтралізації з використанням специфічних антитіл. Однак ці дослідження є трудомісткими і вимагають тривалого часу. Крім того, не завжди клітинні культури є чутливими до того чи іншого EV. Тому все частіше для виявлення EV використовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). EV-D68 може бути виявлений за допомогою ПЛР ділянки 5'NTR вірусного геному. Однак для ідентифікації вірусу необхідно, принаймні, часткове генотипування ділянки VP1. Генотипування використовується як для типової ідентифікації, так і внутритипової диференціації EV [24].

Пікорнавірусна лабораторія CDC протягом вересня — жовтня 2014 р. розробила і провела оцінку EV-D68—специфічного P<sub>от</sub>-ПЛР-аналізу (у реальному часі) [9, 12]. Чутливість методу склала 100%, специфічність — 96%. Для дослідження використовуються носо- і ротоглоточні змиви, а також інші респіраторні проби. Зазначене також підтверджує роль крапельного механізму передачі збудника. Низькою виявилася діагностична цінність сироваток крові, хоча кілька проб від дітей віком 2–10 років виявилися позитивними на EV-D68. Запропонований метод дозволить розширити обсяг досліджень і швидше оцінити тенденції поширення вірусу.

Дослідження з визначення специфічних антитіл (*IgM* і *IgG*) використовуються, головним чином, у наукових дослідженнях і не застосовуються для діагностики EV-D68-інфекції.

**Лікування та профілактика.** Специфічних засобів лікування та профілактики захворювань, що викликаються EV-D68, на сьогоднішній день немає, хоча у світі активно триває пошук антиентеровірусних препаратів [41]. Прикладом може бути *Pleconaril*, який за механізмом дії є капсид-

зв'язуючим інгібітором. В експерименті на клітинній культурі він викликав гальмування реплікації 90% клінічних ізолятів ентеровірусів, а *in vivo* підвищував виживання тварин в умовах введення їм летальної дози EV; у клінічних дослідженнях показав ефективність відносно ентеро- і риновірусної інфекцій, зокрема неонатальної ентеровірусної інфекції [57]. На моделі декількох EV показана активність серії препаратів 2,6-дігалогенфеніл-заміщеного 1H, 3H-тіазол [3,4-а] бензімідазолу; на моделі вірусу Коксакі В3 — сполуки 5-нітро-2-феноксібензонітрила; на моделі EV типу 71 — галової кислоти, отриманої з квітів непальської рослини *Woodfordia fruticosa* [16, 38, 48].

Оскільки основними проявами ентеровірусної інфекції, викликаної EV-D68, є температура, нежить/синусити, чхання, кашель, болі в тілі і м'язах, головний біль, хрипи, утруднене дихання, то при легкому перебігу захворювання застосовують симптоматичну терапію, при важких — необхідна госпіталізація, патогенетична терапія, у тому числі інтенсивна. У разі неврологічних проявів обов'язковою є госпіталізація. Оскільки триває вивчення причетності EV-D68 до розвитку ГВП, ураження сірої речовини передніх рогів спинного мозку, ведення хворих з клінічним проявом гострого поліомієліту має відповідати тим же принципами, що і при лікуванні пацієнтів з поліомієлітом, викликаним поліовірусом.

Що стосується профілактики EV-D68-інфекції, то в даному випадку велике значення має виконання всіх тих заходів, які рекомендуються для профілактики грипу та ГРВІ: дотримання правил особистої гігієни, культури поведінки, адекватні санітарно-гігієнічні та комунально-побутові умови, підвищення санітарної освіти населення, обмеження відвідувань масових заходів, ізоляція хворих тощо. У той же час, не слід забувати про можливість реалізації фекально-орального механізму передачі вірусу.

На закінчення необхідно зупинитися на останніх рекомендаціях ECDC [23], згідно з якими у випадках важкого респіраторного захворювання, якщо тести на всі інші респіраторні збудники негативні або виявлений рино-/ентеровірус, EV-D68 слід розглядати як потенційний етіологічний агент захворювання. Також необхідне впровадження в європейських країнах системи епідеміологічного нагляду за важкими респіраторними хворобами, починаючи з первинної ланки (місцевого рівня), для виявлення EV-D68 з належним документуванням таких випадків. Крім того, у рамках епідеміоло-

гічного нагляду за ГВП/поліомієлітом необхідно посилити спостереження за неполіомієлітними ГВП, випадками незвичайного збільшення рівнів неврологічних захворювань, зокрема ентеровірусних менінгітів. У хворих з ГВП необхідно отримати проби фекалій, ліквору, респіраторні проби для тестування на поліовірус та інші EV. Не можна виключити вірогідність виникнення внутрішньо-лікарняних випадків EV-D68-інфекції, особливо у пацієнтів з імунодефіцитом. Зазначене передбачає дотримання правил інфекційного контролю з урахуванням механізмів передачі збудника.

### Висновки

1. Епідемія ентеровірусної інфекції, викликана EV-D68, що спостерігалася в серпні-грудні 2014 р. у США та Канаді, спалахи цієї інфекції в країнах Європи свідчать про зростання епідемічного потенціалу EV-D68, який раніше викликав лише спорадичні випадки респіраторних захворювань.

2. Розширення поліморфізму клінічних проявів, зокрема ймовірна здатність до ураження сірої речовини спинного мозку, що супроводжується розвитком ГВП, тенденція до зростання важких клінічних форм респіраторних захворювань, що потребують інтенсивної терапії, зокрема штучної вентиляції легень, свідчать про зростання патогенного потенціалу вірусу.

3. Аналіз епідеміологічних особливостей ентеровірусної інфекції, викликані EV-D68, у динаміці дозволяє говорити про EV-D68 як емерджентний збудник.

**Перспективою подальших досліджень** є розробка та впровадження належного вірусологічного моніторингу циркуляції EV-D68, що дозволить дати відповіді на ряд невирішених питань щодо ситуації, що склалася, прогнозувати подальшу інтенсивність епідемічного процесу і науково обґрунтувати профілактичні заходи.

### ЛІТЕРАТУРА

- ВОЗ: Энтеровирус D68 в Соединенных Штатах Америки // Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR): Новости о вспышках болезней. — 17 сентября 2014 г. — Режим доступу: (<http://www.who.int/csr/don/17-september-2014-enterovirus/ru/>).
- Задорожная В.И. Вопросы классификации энтеровирусов человека и характеристика их некоторых "новых" типов // Профілактична медицина, 2013. — № 3 — 4(21) — С. 90–101.
- Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014 / M. Lang, A. Mirand, N. Savy, C. Henquell // Eurosurveillance. — 2014. — № 19(44) — Режим доступу: (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20952>).
- Acute Flaccid Paralysis with Anterior Myelitis — California, June 2012–June 2014 / P. Ayscue, K. Van Haren, H. Sheriff, E. Waubant // MMWR. — 2014. — № 63(40). — P. 903–906.
- Acute neurological illness of Unknown etiology in Children — Colorado, August–September 2014 / D.M. Pastula, N. Aliabadi, A.K. Haynes, K. Messacar, T. Schreiner // MMWR. — 2014. — № 63(40). — P. 901–902.
- Bragstad K., Jakobsen K., Rojahn A.E. High frequency of enterovirus D68 in children hospitalised with respiratory illness in Norway, autumn 2014 // Influenza Other Respir Viruses. — 2014 Dec 23. — Режим доступу: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534826>).
- British Columbia Centre for Disease Control. Emerging Respiratory Virus Bulletin: MERS-CoV, Influenza A(H7N9) and A(H3N2)v, Enterovirus D68 // British Columbia: Centre for Disease Control. 4 Oct 2014. — Режим доступу: ([http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/88FD3DD4-BEB0-4F29-93C0-6093A7AFBD4B/0/Full\\_ERVUpdate20141004.pdf](http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/88FD3DD4-BEB0-4F29-93C0-6093A7AFBD4B/0/Full_ERVUpdate20141004.pdf)).
- CDC: Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 — Asia, Europe, and United States, 2008–2010 // MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. — 2011. — № 60(38). — P. 301–304.
- CDC: CDC Develops a New, Faster Lab Test for Enterovirus D68 Режим доступу: (<http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p1014-test-enterovirus-D68.html>).
- CDC: Enterovirus D68 in the United States: Epidemiology, Diagnosis & Treatment. 2014. — Режим доступу: ([http://emergency.cdc.gov/coca/calls/2014/callinfo\\_091614.asp](http://emergency.cdc.gov/coca/calls/2014/callinfo_091614.asp)).
- CDC: Non-Polio Enterovirus: Enterovirus D68 in the United States, 2014. — Режим доступу: (<http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreaks/EV-D68-outbreaks.html>).
- CDC: Enterovirus D68 (EV-D68) 2014 Outbreak Strain-Specific Real-Time Reverse Transcription / Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR) Assay Instructions-Version 10.14.2014. — Режим доступу: (<http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/downloads/EV-D68-RT-PCR-protocol.pdf>).
- CDC: Enterovirus D68 in the United States, 2014. — Режим доступу: (<http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreaks/EV-D68-outbreaks.html>).
- Clinical disease due to enterovirus D68 in adult hematologic malignancy patients and hematopoietic cell transplant recipients / A. Waghmare, S.A. Pergam, K.R. Jerome, J.A. Englund, M. Boeckh, J. Kuypers // Blood. — 2015 Jan 15. — Режим доступу: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593338>).
- Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 — Asia, Europe, and United States, 2008–2010 // MMWR. — 2011. — № 60(38). — P. 1301–1304.
- De Palma A.M. Anti-enterovirus activity and structure–activity relationship of a series of 2,6-dihalophenyl-substituted 1H,3H-thiazolo[3,4-b]benzimidazoles / A.M. De Palma, W. Heggerrmont, P. Leyssen // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2007. — № 353. — P. 628–632.
- Detection and whole genome sequence analysis of an enterovirus 68 cluster / A. Todd, R. Hall, J. Wang, M. Peacey, S. McTavish // Virology journal. — 2013. — № 10. — P. 103.

18. Detection of enterovirus 68 as one of the commonest types of enterovirus found in patients with acute respiratory tract infection in China / Q.B. Lu, Y. Wo, HY. Wang, M.T. Wei, L. Zhang, H. Yang // *J. Med. Microbiol.* — 2014. — № 63(3). — P. 408–414.
19. Disease Debrief: EV-D68 // National Collaborating Centre for Infectious Diseases: Canada. — 2014. — Режим доступу: (<http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68#table2>).
20. Disease Debrief: EV-D68. — National Collaborating Centre for Infectious Diseases: Canada. — January 19, 2015. — Режим доступу: (<http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68>).
21. ECDC: Enterovirus 68 detections in the USA and Canada — 26 September 2014. — Режим доступу: (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/enterovirus-68-USA-Canada-rapid-risk-assessment.pdf>).
22. ECDC: Rapid Risk Assessment: Enterovirus 68 detected in the USA and Canada, First update 15 October 2014. — Режим доступу: ([http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1183](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1183)).
23. ECDC: Enterovirus 68 detected in the USA, Canada and Europe — Second update, 25 November 2014. — Режим доступу: ([http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/\\_layouts/forms/News\\_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=112546](http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=112546)).
24. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in the Netherlands in 2010 / A. Meijer, S. van der Sanden, B.E. Snijders, G. Jaramillo-Gutierrez, L. Bont // *Virology.* — 2012. — № 423(1). — P. 49–57.
25. Emerging Respiratory Pathogens // British Columbia Influenza Surveillance Bulletin. — № 11. — 2014. — Режим доступу: ([http://www.google.com.ua/url?url=http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B8298409-17F2-48B3-B146-519D40AB5A06/0/Influ\\_Bulletin\\_Number11\\_Weeks5152\\_201415.pdf&rc=j&q=&esrc=s&sa=U&ei=hgv\\_OVILP\\_GIXjaoOAgrgH&ved=0CBkQFjAB&sig2=XG4u1Pg0umOLeoNIHHuwSg&usq=AFQjCNFeF0JtkTmZJowHylDr8o2Cgd8gYQ](http://www.google.com.ua/url?url=http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B8298409-17F2-48B3-B146-519D40AB5A06/0/Influ_Bulletin_Number11_Weeks5152_201415.pdf&rc=j&q=&esrc=s&sa=U&ei=hgv_OVILP_GIXjaoOAgrgH&ved=0CBkQFjAB&sig2=XG4u1Pg0umOLeoNIHHuwSg&usq=AFQjCNFeF0JtkTmZJowHylDr8o2Cgd8gYQ)).
26. Enterovirus D68 // Ontario Agency for Health Protection and Promotion. 2014. — Режим доступу: (<http://www.publichealthontario.ca/en/BrowseByTopic/InfectiousDiseases/Pages/Enterovirus-D68.aspx#.VE6lyvmsXXZ>).
27. Enterovirus D68: A clinically important respiratory enterovirus / C.B. Foster, N. Friedman, J. Carl, G. Piedimonte // *Cleve Clin J. Med.* — 2015. — № 82(1). — P. 26–31.
28. Enterovirus Surveillance — United States, 1970–2005 / N. Khet-suriani, A. La Monte-Fowlkes, M.S. Oberste, M.A. Pallansch // *MMWR.* 2006. 55(SS-08). — Режим доступу: (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5508a1.htm>).
29. Furuse Y., Chaimongkol N., Okamoto M. Molecular epidemiology of Enterovirus D68 from 2013–2014 in the Philippines // *J. Clin. Microbiol.* — 2015 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568441>).
30. Genetic diversity of human enterovirus 68 strains isolated in Kenya using the hypervariable 3'-end of VP1 gene / S.M. Opan-da, F. Wamunyokoli, S. Khamadi, R. Coldren, W.D. Bulimo // *PloS One.* — 2014. — № 9(7). — Режим доступу: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054861>).
31. Genome Sequence of Enterovirus D68 and Clinical Disease, Thailand / S. Vongpunsawad, S. Prachayangprecha, J. Chansaenroj, B.L. Haagmans, S.L. Smits, Y. Poovorawan // *Emerging Infectious Diseases.* — 2015. — Vol. 21, № 2. — Режим доступу: ([http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1742\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1742_article)).
32. Harris J.M, 2<sup>nd</sup>. Incubation periods of experimental rhinovirus infection and illness / J.M Harris, 2<sup>nd</sup>, J.M Gwaltney<sup>jr</sup>, // *Clin Infect Dis.* — 1996. — Vol. 23(6). — P. 1287–1290.
33. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus properties / S. Blomqvist, C. Savolainen, L. Râman, M. Roivainen // *Clin. Microbiol.* — 2002. — № 40(11). — P. 4218–4223.
34. Imamura T.F.N. Enterovirus 68 among children with severe acute respiratory infection, the Philippines / T.F.N. Imamura, A. Suzuki // *Emerg Infect Dis.* — 2011. — № 17(8). — P. 1430–6.
35. Imamura T. Antigenic and Receptor Binding Properties of Enterovirus 68 / T. Imamura, M. Okamoto, S. Nakakita // *J. Virol.* — 2014. — № 88(5). — P. 2374–2384.
36. Imamura T. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections / T. Imamura, H. Oshitani // *Rev. Med. Virol.* — 2014. — Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.1820/pdf>).
37. Imamura T. Detection of enterovirus 68 in serum from pediatric patients with pneumonia and their clinical outcomes / T. Imamura, A. Suzuki, S. Lupisan // *Influenza and Other Respiratory Viruses.* — 2014. — № 8(1). — P. 21–24.
38. *In vitro* anti-enterovirus 71 activity of gallic acid from *Woodfordia fruticosa* flowers / H.J. Choi, J. H. Song, K.S. Park, S.H. Baek // *Letters in Applied Microbiology.* — 2010. — № 50(4). — P. 438–440.
39. Kaida A. Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan / A. Kaida, H. Kubo, J. Sekiguchi // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — № 17(8). — P. 1494–1497.
40. Kaiser L. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients / L. Kaiser, J.D. Aubert, J.C. Pache // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2006. — № 174(12). — P. 1392–1399.
41. Kew O. The genetics of polio eradications / O. Kew // International symposium: Underauspices of the Austrian Academia of Sciences and the Medical University of Vienna (November 20, 2009), Austria. — Режим доступу: (<http://www.google.com.ua/search?q=polio+molecular+epidemiology&hl=uk&prmd=ivns&ei=CP81TbqA-E4vqOYGylbYC&start=20&sa=N>).
42. Kreuter J.D. A fatal central nervous system enterovirus 68 infection / J.D. Kreuter, A. Barnes, J.E. McCarthy. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2011. — № 135. — P. 793–796.
43. Langendoen J. Clinical and epidemiological aspects of viral infections: a molecular approach / J. Langendoen. — Rijksuniversiteit Groningen, 2014. — 157 p.
44. Lineages, sub-lineages and variants of enterovirus 68 in recent outbreaks / I.L. Lauinger, J.M. Bible, E. Halligan, E. Aarons, E. MacMahon, C. YW Tong // *PLoS one.* — 2012. — № 7(4). — Режим доступу: (<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0036005>).
45. Molecular epidemiology and evolution of human enterovirus serotype 68 in Thailand 2006–2011 / P. Linsuwanon, J. Puenpa, K. Suwannakarn, V. Auksornkitti, P. Vichiwattana // *PloS one.* — 2012. — № 7(5). — P. 190.
46. Piralla A. Phylogenetic patterns of human respiratory picornavirus species, including the newly identified group C rhinoviruses, during a 1-year surveillance of a hospitalized patient population in Italy / A. Piralla, F. Baldanti, G. Gerna // *Journal of Clinical Microbiology.* — 2011. — № 49(1). — P. 373–6.
47. Public Health England (PHE). Weekly National Influenza Report. 20 November 2014. — Режим доступу: ([www.gov](http://www.gov)).



- uk/government/uploads/system/uploads/attachment\_data/file/377074/Weekly\_report\_current\_47.pdf).
48. *Pustinger G.* Synthesis and anti-CVB 3 evaluation of substituted 5-nitro-2-phenoxybenzotrioles / G. Pustinger, A.M. De Palma, G. Zimmerhofer // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2008. — № 18. — P. 5123–5125.
  49. *Renois F.* Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases / F. Renois, A. Bouin, L. Andreoletti // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2013. — № 51(2). — P. 640–643.
  50. *Schieble J.H.* A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases / J.H. Schieble, V.L. Fox, E.H. Lennette // *American journal of epidemiology*. — 1967. — № 85(2). — P. 297–310.
  51. Statement from the Public Health Agency of Canada on Enterovirus EV-D68. — Режим доступу: (<http://news.gc.ca/web/article-en.do?mthd=tp&crtr.page=1&nid=884989&crtr.tp1D=980>).
  52. The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Center and the necessity for routinely screening for respiratory viruses / R. Poelman, E.H. Schölvinc, R. Borger, H.G. Niesters, C. van Leer-Buter // *J. Clin. Virol.* — 2015. — № 62. — P. 1–5.
  53. *Tokarz R.* Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68 / R. Tokarz, C. Firth, S.A. Madhi // *J. Gen. Virol.* 2012. — № 93(9). — P. 1952–1958.
  54. *Vaesa J.* Polio-like Virus in California: Enterovirus-68 Paralyzing Kids. — Режим доступу: (<http://www.decodedscience.com/polio-like-virus-california-enterovirus-68-paralyzing-kids/43034>).
  55. *Virus Taxonomy: 2013 Release.* — International Committee on Taxonomy of Viruse. — 2014. Режим доступу: (<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>).
  56. *Woolhouse M.E.J.* Temporal trends in the discovery of human viruses / M.E.J. Woolhouse, R. Howey, E. Gaunt // *Proceedings B*. DOI: 10.1098/rspb.2008.0294. (<http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/275/1647/2111>).
  57. *Worcester S.* Pleconaril shows promise for neonatal enteroviral sepsis // *Family Practice News*. Digital Network. October 11, 2014. (<http://www.familypracticenews.com/home/article/pleconaril-shows-promise-for-neonatal-enteroviral-sepsis/fe0e9e20ff89a686ca7f4a5b2938c1d1.html>).
  58. *Wylie K.M.* Genome Sequence of Enterovirus D68 from St. Louis, Missouri, USA // *Emerging Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 21, № 1. ([http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-1605\\_article](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-1605_article)).
  59. *Xiang Z.* Coxsackievirus A21, enterovirus 68, and acute respiratory tract infection, China / Z. Xiang, R. Gonzalez, Z. Wang, L. Ren, Y. Xiao, J. Li, Y. Li // *Emerg Infect Dis.* — 2012. — 18(5). — P. 821–824.

### ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ЭНТЕРОВИРУСОМ D ТИПА 68: ОТ СПОРАДИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ К ЭПИДЕМИЧЕСКОМУ РАСПРОСТРАНЕНИЮ

В.И. Задорожная<sup>1</sup>, О.И. Гриневич<sup>2</sup>, Л.Н. Соломаха<sup>2</sup>

<sup>1</sup>“ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев  
<sup>2</sup>ООО “НПК Экофарм”, г. Киев, Украина

В США и Канаде в августе–декабре 2014 наблюдалась эпидемия энтеровирусной инфекции, вызванная EV-D68, с превалированием клинических форм тяжелого респираторного заболевания (1374 случая, в том числе 17 летальных). У 93 пациентов заболевание сопровождалось развитием острых вялых параличей. Этиологическая роль EV-D68 в их развитии продолжает изучаться. Вспышки этой инфекции имели место и в странах Европы (Франция, Великобритания, Нидерланды, Норвегия). Это свидетельствует о росте эпидемического и патогенного потенциала EV-D68, ранее вызывал лишь спорадические случаи респираторных заболеваний, и позволяет говорить о EV-D68 как реэмерджентном возбудителе и требует внедрения надлежащего вирусологического мониторинга циркуляции EV-D68.

**Ключевые слова:** энтеровирус D типа 68, тяжелое острое респираторное заболевание, острый вялый паралич, эпидемическое распространение.

### EVOLUTIONARY CHANGES EPIDEMIC PROCESS OF ENTEROVIRUS INFECTIONS CAUSED BY ENTEROVIRUS 68 D TYPE: FROM SPORADIC CASES FOR THE COMING EPIDEMIC

V.I. Zadorozhna<sup>1</sup>, O.I. Hrynevych<sup>2</sup>, L.N. Solomaha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev  
<sup>2</sup>LLK “NPK Ecopharm”, Kiev, Ukraine

In the US and Canada in August–December 2014 there was an epidemic of enterovirus infection caused by EV-D68, with the prevalence of clinical forms of severe respiratory disease (1374 cases, including 17 deaths). In 93 patients, the disease was accompanied by the development of acute flaccid paralysis. The etiological role of EV-D68 in their development continues to be studied. Outbreaks have occurred in European countries (France, UK, Netherlands, Norway). This indicates a growing epidemic and pathogenic potential EV-D68, previously caused only sporadic cases of respiratory disease, and suggests the EV-D68 as reemerging exciter and requires the implementation of proper monitoring viral circulation EV-D68.

**Key words:** D enterovirus type 68, severe acute respiratory disease, acute flaccid paralysis, epidemic spread.

Н.О. Виноград

## ПЕРВИННІ ПРОТИЕПІДЕМІЧНІ ЗАХОДИ В ОСЕРЕДКАХ ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ІНФЕКЦІЙ В ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ УСТАНОВАХ

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

*Викладено сучасні стандарти реагування при виявленні хворого (трупа) з підозрою на інфікування збудниками особливо небезпечних інфекцій. Представлені групи заходів, що проводяться в лікувальних установах на різних рівнях надання медичної допомоги.*

**Ключові слова:** первинні протиепідемічні заходи, особливо небезпечні інфекції

Проблеми захисту території та населення від біологічних загроз є пріоритетним завданням не лише кожної окремо взятої держави, але й планети у цілому. Цим питанням приділялося багато уваги віддавна, при цьому акценти при виборі тактики і стратегії дій визначалися пріоритетними видами біологічних загроз, включно й використанням біологічної зброї як виду зброї масового знищення, а в останні роки — загрозами проведення біотерористичних атак [1, 2, 5, 6, 7, 11, 13].

Складність створення ефективних систем захисту від біологічних загроз у значний спосіб визначається основною особливістю сучасного періоду — глобалізацією усіх процесів на планеті, й перш за все, інтенсифікацією міграційних процесів людей, стрімким збільшенням обсягів вантажоперевезень, урбанізацією, зростанням народонаселення, зміною клімату, що суттєво ускладнює роботу систем протиепідемічного захисту. Як засвідчили остання пандемія грипу H1N1pdm09 і поширення хвороби, викликаной вірусом Ебола, адекватні системи реагування на біологічні загрози, що базуються на ранньому виявленні випадків захворювань та адекватних первинних протиепідемічних заходах, спроможні суттєво мінімізувати втрати від епідемічних ускладнень, спричинених збудниками особливо небезпечних інфекцій (ОНІ) [2, 8, 10, 12, 15].

Поступ у створенні нових засобів захисту в останнє десятиріччя дозволив суттєво підвищити ефективність низки заходів, зокрема захисту персоналу, швидкої специфічної індикації патогенних

біологічних агентів (ПБА) тощо. Доповнено й алгоритми реагування, що, як і у попередні роки, включають обов'язкові заходи: активне виявлення і госпіталізацію хворих людей; виявлення і захоронення померлих від контрольованого захворювання; виявлення й ізоляція осіб, які ймовірно піддалися ризику зараження; поточну і заключну дезінфекцію, дезінсекцію, дератизацію; термінову профілактику контрольованого захворювання серед груп ризику (населення, медичний персонал, контингенти сил реагування); обмежувальні заходи щодо використання потенційно заражених об'єктів (за даними санітарно-епідеміологічної розвідки); специфічні протиепідемічні заходи щодо зоонозних і сапронозних джерел збудників інфекції; посилення протиепідемічних заходів на епідеміологічно важливих об'єктах, санітарну очистку населених пунктів; інформаційне забезпечення населення, професійних груп системи реагування [2, 4, 5, 9, 13].

У той же час, вчені й практики визнають, що людство залишається неспроможним забезпечити надійний захист від поширення нових хвороб, у тому числі, штучно створених збудників з використанням генно-інженерних технологій. На жаль, нові Міжнародні медико-санітарні правила 2005 р. (ММПС 2005) не виправдали сподівань щодо збільшення можливостей міжнародної спільноти у попередженні хвороб і надзвичайних ситуацій (НС) у сфері суспільної охорони здоров'я, що мають високий потенціал до швидкого міждержавного поширення і становлять загрозу для населення інших країн. Як зазначено у ММПС 2005, обов'язковими до негайного звітування є чотири нозоформи: натуральна віспа, поліомієліт, спричинений диким штамом поліовірусу; людський грип, викликаний новим підтипом вірусу; тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) [2]. У той же час, кожна країна визначає перелік ОНІ, що становлять національний пріоритет і підлягають епідеміологічному нагляду.

Відповідно до нормативно-правової бази України, збудники ОНІ належать до 1 і 2 груп патогенності [3]. Регламенти роботи зі збудниками ОНІ включають і визначають: швидкість подачі інформації при виявленні випадків захворювань; особливості транспортування, госпіталізації, лікування, секції померлих, поховання трупа; захист персоналу і населення (індивідуальні захисні костюми-укладки); запровадження обмежувально-ізоляційних заходів (обсервація, карантин); відбір, транспортування, зберігання зразків для досліджень; обладнання і контеймент в лабораторіях; алгоритми індикації та ідентифікації ПБА [2, 5, 9, 13].

І хоча базові принципи протиепідемічних заходів в осередках ОНІ є стандартними, та їх проведення суттєво відрізняється при різних групах інфекційних і паразитарних захворювань. На думку ряду експертів, визначальною ознакою при виборі тактики в осередках ОНІ є контагіозність ПБА. При цьому виділяють чотири групи ОНІ: з високим, помірним, низьким індексом контагіозності, а також неконтагіозні.

Ключовим моментом є раннє виявлення випадку захворювання на ОНІ. Найкращим підходом для раннього виявлення хворих з підозрою на ОНІ залишається синдромальний принцип, що на сучасному етапі включає наступні синдромальні комплекси у хворих з гіпертермічними станами: гострого тяжкого респіраторного синдрому, геморагічного синдрому, синдромів жовтяниці, гострої діареї, гострий неврологічний синдром ураження центральної і / чи периферійної нервової системи, висипу; інтоксикаційний синдром з ураженням органу зору. Практично для усіх зазначених клінічних проявів відповідають чотири варіанти епідеміологічного анамнезу: прибуття з місцевості неблагополучної з ОНІ; спілкування з хворим (померлим), який прибув з таких територій; перебування на території, де виникли групові за-

хворювання (смерть) з невстановленою етіологією; перебування на території, що межує із регіоном, де виникли групові захворювання (смерть) з невстановленою етіологією або ОНІ. Прискорені методи індикації дозволяють впродовж першої години з високою ймовірністю визначити вид ПБА [2, 13].

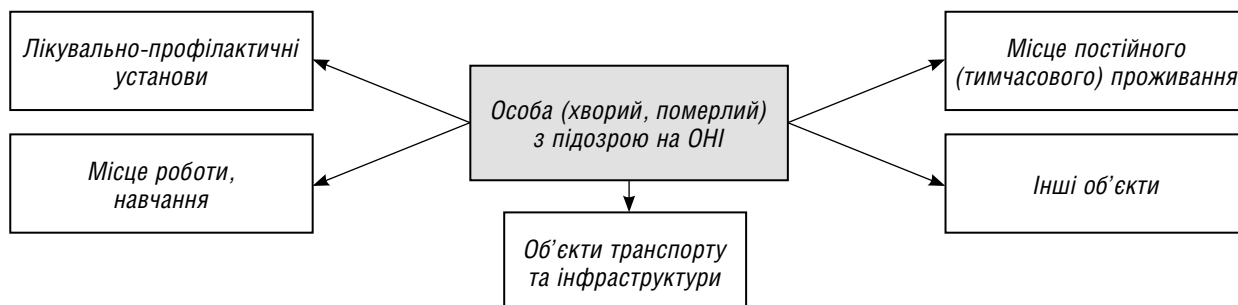
За місцем виявлення випадків ОНІ, що обумовлює специфіку проведення первинних протиепідемічних заходів, можна виділити декілька варіантів (рис. 1). Перший — це виявлення підозрілого випадку в лікувально-профілактичних установах (ЛПУ): стаціонарах різного профілю (соматичних, хірургічних, інфекційних), поліклініках (місто), ФАП і ЛАСМ (сільська місцевість), в патологоанатомічному відділенні (морзі).

Другий етап — це виявлення випадку за місцем постійного чи тимчасового проживання (квартира, гуртожиток, готель), третій — роботи / навчання. У наступну групу доцільно об'єднати виявлення підозрілого випадку на різних транспортних засобах (потяг, пароплав, літак, автобус) чи при перебуванні особи на вокзалі (в аеропорту).

Підготовка до виникнення НС розпочинається при звичайному режимі функціонування ЛПУ і включає розробку планів, матеріальне забезпечення для заходів на випадок НС, навчання персоналу відповідно до штатного розпису.

Принципи і напрямки дій при виявленні підозрілого випадку включають п'ять різнонаправлених блоків заходів, що схематично представлені на рис. 2.

При виявленні підозрілого випадку в ЛПУ медичний працівник інформує про виявлення хворого (померлого) з підозрою на ОНІ керівника закладу за схемою оповіщення. Подача інформації має бути негайною (телефон або нарочним), а термінове повідомлення надсилається впродовж 2 годин. Загальні принципи дій включають наступні заходи: тимчасову ізоляцію хворого з подальшою



**Рисунок 1.** Групи об'єктів за особливостями організації первинних протиепідемічних заходів при виявленні хворого (померлого) з підозрою на ОНІ

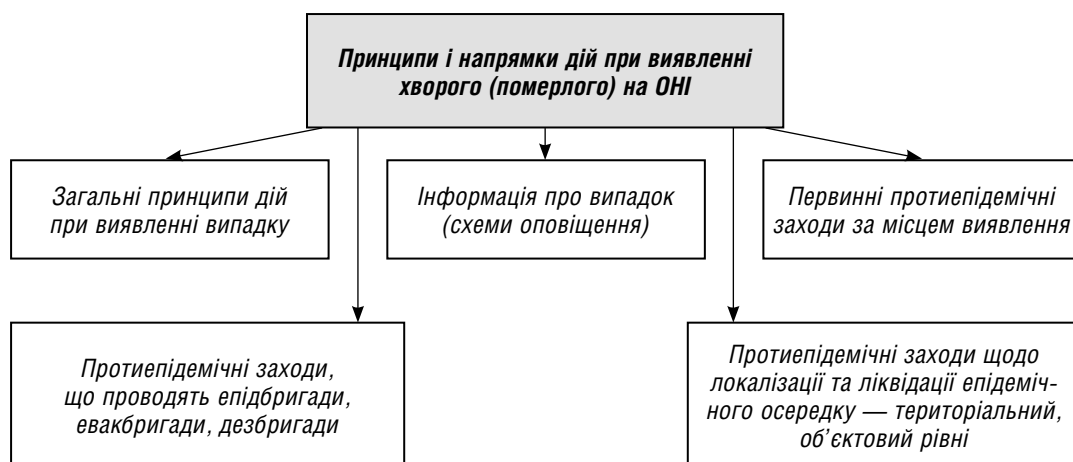


Рисунок 2. Структура і напрямки дій при виявленні хворих (померлих) з підозрою на зараження збудниками ОНІ

його госпіталізацією; захист персоналу від інфікування (засоби індивідуального захисту — ЗІЗ, підручні засоби); уточнення діагнозу; виклик консультантів; надання хворому необхідної медичної допомоги; забір матеріалу для лабораторного дослідження; виявлення, реєстрація контактних з хворим або контамінованих збудників об'єктів. Медичний працівник, який виявив хворого, не має права залишати приміщення і повинен негайно з підручних засобів приготувати ЗІЗ (пов'язка, маска) для захисту органів дихання, обробити руки і відкриті частини тіла дезінфекційними засобами (хлорамін 1%, спирт 70° тощо).

Первинні протиепідемічні заходи передбачають проведення поточної дезінфекції впродовж усього періоду присутності хворого, а після його госпіталізації — повний обсяг заключної дезінфекції з камерною обробкою речей (за показаннями).

У разі виявлення хворого з підозрою на натуральну віспу, ТГРС, чуму, холеру, високо контагіозні геморагічні гарячки (ВКГГ), людський грип, викликаний новим підтипом вірусу, проводиться тимчасова ізоляція осіб, які спілкувалися з хворим, у будь-яке вільне приміщення, забороняється вхід і вихід у/з відділення (об'єкт), переміщення на об'єкті. Евакуація хворого у визначений інфекційний госпіталь (стаціонар) проводиться спеціальною евакбригадою, із дотриманням режимних вимог. Особи, які підпали під потенційний ризик інфікування, розміщуються в провізорному госпіталі для медичного спостереження і превентивного лікування. У разі, якщо хворий нетранспортабельний (ураження ботулотоксином, септичний меліоїдоз, сибірка, чума тощо) необхідна медична допомога надається на місці з викликом оснащеної усім необхідним бригади швидкої невідкладної допомоги.

Як показав досвід ліквідації епідемічних ускладнень ТРГС в Китаї, що виникали в ЛПУ, доцільним є не переміщення груп хворих і потенційно зараженого персоналу та інших пацієнтів, а перепрофілізація стаціонару, де виявлено таких хворих, у госпітальну базу із зонуванням на зони суворого режиму для лікування хворих, провізорні відділення — медичне спостереження за контактними, обсерваційні блоки — для персоналу, який працює з пацієнтами [14]. Оптимальними термінами надання первинної долікарської допомоги є 4–6 год з моменту виявлення хворого і його ізоляції, а спеціалізованої меддопомоги — у перші 8–12 год після постановки діагнозу і госпіталізації хворих. Сутність лікувально-евакуаційного забезпечення хворих на ОНІ полягає в організації своєчасних і послідовних заходів з надання медичної допомоги і лікування хворих, а також осіб, що підпали під потенційний ризик зараження, при одночасному недопущенні поширення ПБА. Доцільність евакуації визначається низкою обставин: станом хворого, відстанню і тривалістю евакуації, видом транспорту, характером дороги, висотою польоту та іншими чинниками. В спецмашині дозволяється перевозити тільки однотипних хворих, а після доправлення хворого у стаціонар чи померлого у морг транспорт підлягає заключній дезінфекції на спеціальних площадках [4, 9, 13].

При виявленні підозрілих хворих на зараження збудниками ОНІ на первинному рівні надання медичної допомоги (ФАП, ЛАСМ) необхідно негайно закрити, перекрити вхід і вихід, скласти список присутніх, ізолювати їх, проводити медичне спостереження. Повідомити по телефону або нарочним головного лікаря РЦПМСД (ЦРБ) про виявлений випадок, надати догоспітальну допомогу

хворому і залишитися з ним до прибуття лікаря. Дотримання особистої профілактики, принципи лікування хворого, захист органів дихання і очей, виявлення контактних, поточна дезінфекція та інші заходи проводяться як в стаціонарі.

Як свідчить досвід, одним з реальних місць виявлення випадків інфікування збудниками ОНІ є патологоанатомічні відділення і морги. У такому випадку, необхідно призупинити розтин трупа і роботу в анатомічному залі до прибуття фахівців з ОНІ, проінформувати завідуючого відділенням, головного лікаря про підозру на ОНІ. Слід негайно відключити секційний стіл від зливу в каналізацію, закрити вікна, двері, відключити вентиляцію (окрім холери, малярії, поліомієліту).

Усі співробітники мають залишити прозекторську, в чистому приміщенні зняти робочий одяг, помістити в 3% розчин хлораміну, обробити відкриті ділянки тіла 0,5%-1% р-ном хлораміну або 70° етиловим спиртом. Рот і горло прополоскати 70° етиловим спиртом, в ніс закапати 1% р-н протарголу. Слизові оболонки очей і носа обробити розчином антибіотиків, а при підозрі на ВКГГ — слабким розчином марганцево-кислого калію.

Продовження роботи в секційній залі дозволяється після приїзду фахівців (якщо неможлива їх участь — без них) з використанням засобів ЗІЗ відповідно до нозології. При цьому необхідно провести відбір матеріалу стерильними інструментами для лабораторного дослідження, а під час розтину проводити поточну дезінфекцію. Після завершення розтину трупу обробити 3% розчином хлораміну,

завернути в простирadlo і помістити в металевий чи дерев'яний, оббитий зсередини цератою гріб, на дно якого насипати 10 см хлорного вапна. У приміщенні прозекторської провести заключну дезінфекцію.

При підтвердженні підозри на ОНІ, персонал, який безпосередньо займався розтином, підлягає ізоляції та профілактичному лікуванню, за іншими, хто був у прозекторській, здійснюється медичне спостереження.

У кожній із зазначених ситуацій проводиться збір детальної інформації про виявлений випадок, що подається відповідно до регламентів по вертикалі та до відповідних служб. Ця інформація повинна містити наступні дані: про хворого (померлого) — прізвище, ім'я, по батькові та вік; звідки він прибув (країна, місто, район, територія) і яким видом транспорту (№ поїзду, автомашини, рейс літака, судна), час і дата прибуття; адреса постійного місця його проживання і громадянство; дата захворювання; попередній діагноз, ким виставлений (прізвище/ім'я/по-батькові лікаря, його посада, назва установи), на підставі яких даних (клінічних, епідеміологічних, патологоанатомічних); дата, час, місце виявлення хворого (трупа); де знаходиться хворий (трупа) на момент подання інформації (стаціонар, морг, літак, поїзд, судно тощо). Щодо осіб, які підпали під ризик зараження, то вони мають бути виявлені не пізніше 4–6 годин і на них складається список з детальною інформацією, що дозволяє ідентифікувати кожного з них.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дроздов С.Г. Защита неземических территорий от тропических вирусных геморрагических лихорадок / С.Г. Дроздов, В.П. Сергеев. — М.: Медицина, 1984. — 288 с.
2. Міжнародні медико-санітарні правила (2005 р.) [Електронний ресурс]: Всесвітня організація охорони здоров'я. — Женева, ВОЗ, 2005. — Режим доступу: <http://www.who.int>. — Назва з екрану.
3. Про затвердження Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб: Наказ МОЗ України № 133 від 19.07.1995 р. [Електронний ресурс] / Офіційний вебсайт МОЗ України. — Київ. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
4. Санитарно-противозидемическое обеспечение населения в чрезвычайных ситуациях. Руководство / Под ред. А.А. Шапошникова. — М.: ЗАО "МП Гигиена", 2006. — 550 с.
5. Стандарти епидемиологического надзора, рекомендуемые ВОЗ [Електронний ресурс]: Департамент по епидемиологическому надзору и борьбе с инфекционными болезнями. — Женева, ВОЗ, 1999. — Режим доступу: <http://www.who.int>. — Назва з екрану.
6. Черкасский Б.Л. Справочник по особо опасным инфекциям / Б.Л. Черкасский. — М.: Медицина, 1996. — 160 с.
7. Щепин О.П. Международный карантин / О.П. Щепин, В.В. Ермаков — М.: Медицина, 1982. — 320 с.
8. Chen L.H. Role of the travel in emerging infections and magnitude of travel / L.H. Chen, M.E. Wilson // Med. Clin. N. Amer. — 2008. — Vol. 92(6). — P. 1409–1432.
9. Control of Communicable Diseases in Man / Ed. Abram S Benenson. — Washington, D.C., 1990. — 532 p.
10. Hochberg N.S. Emerging Infectious Diseases in Mobile Populations / N.S. Hochberg, C. Franko-Paredes // Emerging Infection 9. Edit. W.M. Scheld, M.L. Grayson, J. Hughes. — Washington Press, 2010. — P. 305–327.
11. Human Development report 2009. Overcoming barriers: Human Mobility and Development [Electronic resource]: United Nations Development Programme, New York, NY, 2009. — Mode of access: <http://www.un.int>. — Name from screen.

12. Lederberg J. Emerging Infection: Microbial threats to health in the United States / J. Lederberg, R.E. Shope, S.C. Stanley Ed. — NAP: Washington, D.C., 1992. — 294 p.
13. Public Health Action in Emergencies Caused by Epidemics. A practical guide / Prepared by P. Press. — Geneva: WHO, 1993. — Second edition. — 325 p.
14. Shen Z. Superspreading SARS events, Beijing, 2003 / Z. Shen, F. Ning, W. Zhou, X. He [at al]. // Emerg. Dis. — 2004. — Vol. 10 (2). — P. 256–260.
15. Stauffer W.M. Emerging clinical issue in refugees / W.M. Stauffer, M. Weinberg // Current Opin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 22 (5). — P. 436–442.

## ПЕРВИЧНЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГАХ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Н.А. Виноград

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина  
Изложены современные стандарты реагирования при обнаружении больного (трупа) с подозрением на инфицирование возбудителями особо опасных инфекций. Представлены группы мероприятий, проводимые в лечебных учреждениях на разных уровнях оказания медицинской помощи.

**Ключевые слова:** первичные противоэпидемические мероприятия, особо опасные инфекции.

## PRIMARY COUNTERMEASURES IN THE FOCI OF ESPECIALLY DANGEROUS INFECTIONS IN HEALTH-CARE SETTINGS

N.O. Vynograd

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The modern standards of response to the patient (dead body) with suspected infection with pathogens of especially dangerous infections describes. The activities carried out in hospitals at different levels of care submitted.

**Key words:** primary countermeasures, especially dangerous infections.

УДК 616–036.22.001.8:616.9–084:347.426.3(477)

В.П. Маркович<sup>1</sup>, Т.А. Сергеева<sup>2</sup>

## АНАЛІЗ ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ ТА ОРІЄНТОВНІ РОЗРАХУНКИ ЕКОНОМІЧНИХ ЗБИТКІВ ВІД ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ В АСПЕКТІ РЕФОРМУВАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОГО НАПРЯМКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

<sup>1</sup>Головне управління Держсанепідслужби у Закарпатській області, м. Ужгород, Україна

<sup>2</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна

Стаття присвячена оцінці епідемічної ситуації з інфекційних захворювань в Україні на основі аналізу наявності й циркуляції збудників хвороб, факторів і механізмів реалізації епідемічного процесу та стану імунітету населення до керованих інфекцій. Автори проаналізували основні індикатори нестабільної епідемічної ситуації в Україні, що не свідчать на користь медико-економічної ефективності теперішнього стану профілактичної медицини. На базі деяких статистичних даних, результатів епідеміологічного прогнозу та

орієнтовного розрахунку майбутнього економічного тягаря інфекційних захворювань автори визначили імовірність погіршення епідемічної ситуації, а також збільшення економічних втрат від інфекційних захворювань, що пов'язано з сучасною політичною й соціально-економічною ситуацією в країні. У статті також проаналізовані деякі аспекти впровадження реформ щодо профілактичного напрямку в охороні здоров'я України в останні роки та зроблений висновок щодо можливих негативних результатів реалізації ряду з них. Теперішнє відношення до проблеми інфекційних хвороб, специфічної імунoproфілактики, санітарно-епідемічного

© В.П. Маркович, Т.А. Сергеева

**благополуччя і профілактичної медицини в цілому може призвести до суттєвих ускладнень епідемічної ситуації й новим соціально-економічним втратам.**

**Ключові слова:** тягар інфекційних захворювань, санітарно-епідеміологічна ситуація, вакцинопрофілактика, реформи профілактичної медицини.

Інфекційні хвороби, незважаючи на досягнення сучасної медичної науки і практики, зусилля медичної спільноти, залишаються суттєвим медико-санітарним, соціальним та економічним тягарем для суспільства у світовому масштабі та в межах окремих країн. Зокрема, це є вкрай актуальним для і України, особливо в скрутні економічні та політичні часи, коли питання контролю епідемічної ситуації, управління інфекційною захворюваністю в державі набуває статусу національної безпеки.

Останніми роками ситуація з інфекційними хворобами в Україні ускладнюється, що обумовлено цілою низкою чинників. Серед них різке зниження рівня охоплення профілактичними щепленнями як дитячого, так і дорослого населення, що, за відсутності відповідних термінових заходів, найближчим часом може призвести до спалахів та подальшого епідемічного поширення поліомієліту, дифтерії, кору, епідемічного паротиту та інших інфекцій, що раніше контролювалися засобами вакцинопрофілактики. Фахівці відмічають інтенсифікацію епідемічного процесу інфекційних хвороб з високим епідемічним потенціалом (туберкульоз, ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити), ентеровірусних інфекцій (гострі в'ялі паралічі, серозні менингіти тощо), низки кишкових інфекцій тощо (наша держава займає одне з перших місць в Європі за рівнями інфекційної захворюваності, передусім, на ВІЛ-інфекцію, туберкульоз, вірусні гепатити В і С). Не можна не згадати потенційний ризик заносу та поширення збудників особливо небезпечних інфекцій на територію України з інших держав. Все це посилюється за рахунок погіршення соціально-економічних та санітарних умов життя значної частини населення, інтенсифікації процесів внутрішньої та зовнішньої міграції тощо.

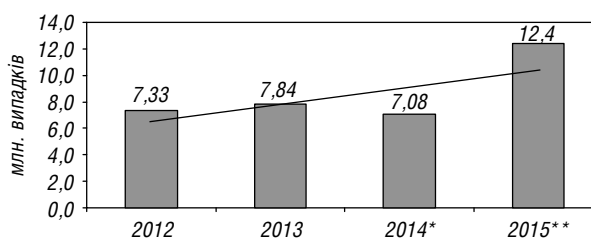
Для ілюстрації викладеного вище наводимо результати епідеміологічного аналізу та прогноз епідемічної ситуації з інфекційних хвороб на 2015 р., здійсненого шляхом оцінювання таких явищ як наявність і циркуляція збудників інфекційних захворювань в Україні; стан факторів і механізми реалізації епідемічного процесу; стан імунітету населення до інфекційних захворювань.

**1. Наявність і циркуляція збудників.** У 2012 р. в Україні було зареєстровано 7332729 випадків

інфекційних захворювань, у тому числі тих, що керуються засобами специфічної імунопрофілактики; у 2013 р. — 7843365 випадків; за 9 місяців 2014 р. (без даних по АР Крим, м. Севастополь, Луганській області та ряду районів Донецької області) — 5091169 випадків (рис.). Ці дані свідчать про інтенсивну циркуляцію збудників, що призводять до інфекційних захворювань, в першу чергу, серед незахищеного (неімунізованого) населення. Зокрема, за 9 місяців 2014 р. вперше захворіло на туберкульоз органів дихання 18590 осіб, кашлюк — 1131, кір — 2201, краснуху — 1260, гострий гепатит В — 1164, епідемічний паротит — 347.

**2. Фактори і механізм реалізації епідемічного процесу.** Стан комунально-побутового благоустрою, соціальні та санітарно-гігієнічні умови життя людей в цілому по країні можна розглядати заледве як задовільні, що ускладнюються через війну та прояви тероризму. Надзвичайна ситуація в енергетиці, зубожіння населення і падіння економіки, невисока якість питної води та харчових продуктів, загальне погіршення якості факторів середовища життєдіяльності людей, значні міграційні процеси, фінансові проблеми із наданням медичної допомоги та ліквідація державного санепідагляду активізують всі наявні фактори та механізми реалізації епідемічного процесу.

**3. Стан імунізації населення.** На сьогодні немає сенсу обговорювати значення специфічної імунопрофілактики інфекційних захворювань, як одного з ефективніших профілактичних та протиепідемічних заходів, що було продемонстровано десятками років її практичного запровадження. За постулатами класичної епідеміології, при наявності в популяції 95% несприйнятливих до інфекційних захворювань (тобто щеплених) осіб циркуляція збудника припиняється, а сама популяція розцінюється як епідемічно благополучна (Л.В. Громашевський).



**Рисунок.** Інфекційна захворюваність в Україні (млн. випадків)

\* — 3 березня 2014 р. без даних з АРК; з квітня 2014 р. — без даних з м. Севастополя; з серпня — без даних з 4-х міст та 4-районів Луганської області; з вересня 2014 р. — з 7 міст та 3-х районів Луганської області.

\*\* — Прогноз

Аналіз результатів виконання плану профілактичних щеплень за 2009–2013 роки в цілому по Україні показав, що протягом вказаних років в державі практично зірвано утворення популяційного імунітету до інфекційних хвороб (табл.).

Як бачимо, за 5 аналізованих років охоплення вакцинацією дитячого та дорослого населення України зменшувалось в середньому на 1,15% на рік (помірна тенденція), ревакцинацією — на 10,57% на рік (виражена тенденція), а в цілому план виконання специфічної імунопрофілактики щороку зменшувався на 7,37%. Тільки протягом 2013 р. в країні було заплановано виконати 12834344 щеплення, з них не виконано 6486253 імунізації — 50,5%, а за 9 місяців 2014 р. ситуація значно погіршилася.

Таким чином, населення України залишається критично незахищеним проти інфекційних захворювань, що керуються засобами імунопрофілактики.

#### 4. Розрахунок втрат країни від інфекційних захворювань у 2013 р. та за 9 місяців 2014 року.

При середній тривалості лікування одного випадку інфекційного захворювання в 7 днів у 2013 р. країна втратила 3574389 людино-днів на лікування хворих людей, а не на зростання ВВП (87,75 грн. на 1 день); таким чином, ВВП країни втратив біля 314 млн. гривень доходу. Крім того, вартість інтенсивного лікування інфекційного хворого складала біля 250 грн. в день (з урахуванням витрат на діагностику, медичні препарати, харчування тощо). Видатки на лікування з бюджету та коштів населення становили приблизно 894 млн. гривень.

Аналогічні розрахунки за 9 місяців 2014 року свідчать про те, що за вказаний період країною втрачено 35638183 людино-днів. Відповідно, втра-

ти ВВП країни за 9 місяців 2014 року внаслідок інфекційних захворювань склали, орієнтовно, 3,127 млрд. грн. Додаткові витрати бюджету країни та коштів населення для лікування інфекційних хворих склали біля 8,9 млрд. грн. Отже, загальні витрати в країні внаслідок інфекційних захворювань за 9 місяців 2014 року складають понад 12 млрд. грн.

**5. Прогноз.** Для початку визначимося у термінах. Епідемічна ситуація — це показник епідемічного благополуччя території (об'єкта) у певний час, що характеризується рівнем і динамікою захворювання людей на інфекційні хвороби, наявністю або відсутністю відповідних факторів передачі збудника інфекції та іншими обставинами, що впливають на поширення інфекційних хвороб. Відповідно до основних положень Закону України “Про захист населення від інфекційних хвороб” (від 06.04.2000 р. № 1645-III), епідемічна ситуація може бути благополучною, нестійкою та неблагополучною. Благополучна епідемічна ситуація — інфекційні хвороби не реєструються або реєструються їх поодинокі випадки, відсутні сприятливі умови для поширення цих хвороб; нестійка епідемічна ситуація — рівень захворювання людей на інфекційні хвороби не перевищує середні багаторічні показники, проте є сприятливі умови для їх поширення; неблагополучна епідемічна ситуація — рівень захворювання людей на інфекційні хвороби перевищує середні багаторічні показники, реєструються спалахи інфекційних хвороб. Санітарно-епідемічна ситуація — стан середовища життєдіяльності та обумовлений ним стан здоров'я населення на певній території в конкретно визначений час.

**Таблиця.** Виконання плану профілактичних щеплень в Україні за 2009–2013 роки

Роки/Т <sup>ср.</sup>	Показники виконання плану (%)		
	Вакцинація	Ревакцинація	Всього
2009	64,84	78,79	73,97
2010	50,03	60,25	56,72
2011	51,13	43,10	45,91
2012	67,10	61,46	63,02
2013	53,01	47,43	49,50
Середній багаторічний темп зниження	-1,15%	-10,57%	-7,37%



Виходячи із вищенаведеного аналізу, стан епідемічної та санітарно-епідемічної ситуації в Україні називати благополучним немає підстав.

Не слід також забувати, що на сьогодні в окремих регіонах України склалася надзвичайна ситуація, що через проведення АТО, а, фактично, через воєнні дії, не може не позначитися на епідемічному процесі низки інфекційних захворювань у бік його активізації, про що свідчить історія. Отже, є всі підстави говорити про надзвичайну епідемічну ситуацію — прогресуюче зростання кількості інфекційних хворих в епідемічних осередках, що призводить до порушення ритму життя населення певної території, що склався, можливого винесенню збудника інфекції за її межі, обтяженню перебігу хвороби та збільшенню кількості її несприятливих наслідків.

Формування та динаміка епідемічної ситуації залежить від комплексу факторів, що особливо відчувається в умовах надзвичайних ситуацій. До переліку цих факторів, зокрема, належать: інтенсивність міграції окремих груп населення, епідеміологічна ситуація в регіоні; руйнування житлового фонду, енергетичних мереж, систем водозабезпечення й каналізації, об'єктів громадського харчування, сфери послуг; погіршення санітарних умов життя населення і таке інше. Надзвичайні ситуації, за відсутності або суттєвого обмеження проведення відповідних протиепідемічних і профілактичних заходів, призводять до зростання захворюваності на гострі кишкові і респіраторні інфекції, природно-вогнищеві та особливо небезпечні хвороби, педикульоз тощо; у ряді випадків можлива тривала загроза виникнення хвороб, збудники яких утворюють спори. При цьому для спалахів, що виникають на тлі надзвичайних ситуацій, характерна активізація механізму та усіх шляхів передачі збудників інфекцій, одночасне масове зараження людей, що може призвести до "епідеміологічного вибуху". Крім цього порушується налагоджена система протиепідемічних і профілактичних заходів, забезпечення профілактичними вакцинами та порядок їх застосування; утруднений доступ населення до медичної допомоги у разі виникнення інфекційного захворювання або спалаху; зменшуються можливості і потужності інфекційних стаціонарів (потенційні джерела збудників інфекції тривалий час залишаються без ізоляції та відповідної медичної допомоги); несвоєчасно ховають тіла загиблих тощо. Все це, безпосередньо та опосередковано торкаючись всіх трьох складових ланок епідемічного процесу

(активізуються і джерело збудника інфекції, і механізм його передачі, підвищується сприйнятливість організму), призводить до зростання інфекційної захворюваності.

Отже, цілком зрозуміло, що для прогнозу епідемічної ситуації був проведений розрахунок ймовірності виникнення інфекційних захворювань (санітарних втрат) при надзвичайних ситуаціях за формулою:

$$S=K \times I \times (1-N) \times (1-P) \times E,$$

де S — кількість захворілих (санітарні втрати); K — чисельність населення (контактуючого); I — контагіозний індекс; N — коефіцієнт неспецифічного захисту; P — коефіцієнт специфічного захисту; E — коефіцієнт екстреної профілактики.

$$S=45377581 \times 0,6(1-0,3) \times (1-0,35) \times 1=12388079$$

Таким чином, без належної протиепідемічної роботи протягом 2015 року можна очікувати близько 12,4 млн. випадків інфекційних захворювань (див. рис.), що призведе до втрати біля 86,8 млн. людино-днів, близько 7,616 млрд. грн. втрат ВВП і витрат на лікування хворих (із коштів держави та населення) сумою 21,7 млрд. грн. Очікувані втрати країни від інфекційних захворювань в 2015 році можуть скласти понад 29 млрд. грн.

Протягом багатьох десятиріч епідемічна ситуація з інфекційних хвороб в Україні контролювалася за рахунок функціонування на базі санітарно-епідеміологічної служби налагодженої системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами, що охоплювала всі адміністративно-територіальні рівні країни та координувалася МОЗ. Таке відомче підпорядкування дозволяло раціонально здійснювати профілактичні та протиепідемічні заходи для захисту населення від інфекційних хвороб, проводити епідеміологічний нагляд за хворобами, контролювати протиепідемічні і профілактичні заходи, своєчасно і злагоджено долати епідемічні спалахи та епідемії, забезпечувати контроль над більшістю інфекційних хвороб, керованих засобами специфічної профілактики тощо. Все це разом дозволило зберегти сотні тисяч життів та забезпечити значній частині населення повноцінні роки життя.

У вересні 2014 р. Кабінетом Міністрів України була прийнята постанова "Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади", відповідно до якої утворюється Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, шляхом злиття Державної

ветеринарної та фітосанітарної служби України, Державної інспекції України з питань захисту прав споживачів та Державної санітарно-епідеміологічної служби України (ДСЕСУ). І таке реформування галузі охорони здоров'я в частині профілактичної медицини триває не перший рік. Так, Урядом Азарова було прийнято рішення щодо ліквідації із 2013 року санепідслужби МОЗ, яка займалася усуненням впливу шкідливих факторів на здоров'я людей, зменшенням захворюваності, в тому числі інфекційної. Що дала ліквідація санітарно-епідеміологічної служби країні? У 2012 р., коли служба працювала в повному складі, функціонував державний нагляд, виконувалися профілактичні заходи в потрібному обсязі, в країні було зареєстровано 7332729 випадків інфекційних захворювань. З 1 січня 2013 р. санепідстанції припинили існування. І майже два роки залишки ліквідованої служби всієї України проводять реорганізаційні заходи, на що вже пішли мільйони гривень. Якщо поррахувати видатки бюджету на виплати по скороченню чисельності працівників СЕС (близько 20 тисяч спеціалістів), а саме на компенсації, вихідну допомогу, невиплачені заборгованості, капіталізаційні видатки, видатки служби зайнятості, в тому числі на перекваліфікацію вивільнених працівників, то сума загальних втрат бюджету в десятки раз перевищила фонд зекономленої оплати праці вивільнених працівників. До того ж було припинено базову підготовку лікарів-епідеміологів і гігієністів, ліквідовано факультети у ВНЗ, недостатньо фінансуються гігієнічні та епідеміологічні напрямки науки. Економічна шкода, завдана країні від непродуманої реорганізації, є очевидною навіть без врахування соціальної складової проблеми та подальших наслідків.

Звісно, на сьогоднішній день необхідна реформа ДСЕСУ, як і зміни у системі охорони здоров'я України в цілому. Але розподілення функцій санітарно-епідеміологічної служби між різними міністерствами та відомствами без визначення чіткого алгоритму функціонування новоутвореної Державної служби у питаннях епідеміології і профілактики інфекційних хвороб, у тому числі, вакцинопрофілактики, розслідування спалахів, роботи у вогнищах інфекційних хвороб тощо, на тлі застарілої або відсутньої нормативної бази щодо багатьох інфекційних хвороб призведуть до того, що профілактичний напрям залишиться без належної уваги. При цьому не слід забувати, що характерною особливістю інфекційних хвороб є можливість до широкого розповсюдження

при найменшому зниженні інтенсивності заходів боротьби і профілактики на тлі погіршення соціально-економічних умов життя населення. Виступаючи на засіданні Комітету з питань охорони здоров'я Верховної Ради України (03.04.2013 р.), академік НАМН України Ю.І. Кундієв відзначав, що Президент США Барак Обама в рамках державної програми охорони здоров'я проголосив створення у США профілактичної служби на основі моделі Державної санітарно-епідеміологічної служби колишнього Радянського Союзу, яка є виправданою та апробованою впродовж століття.

Цілком очевидно, що потрібно відновити профілактичну медицину, налагодити належну діагностику на первинному рівні, ввести обов'язкову диспансеризацію населення, поновити планові госпіталізації. Для цього потрібно об'єднати зусилля лікарів, менеджерів, економістів, населення, та із підтримкою державної влади покращити, а не зламати надзвичайно соціально чутливу галузь.

Зрозуміло, що реформування галузі охорони здоров'я — це насправді реформування суспільства, усіх складових його взаємовідносин та устоїв. Тому реорганізацію необхідно проводити надзвичайно прозоро, аргументовано і з розумінням процесів перетворення як медиками, так і кожним громадянином. Кожен повинен чітко розуміти, що йому дасть реформа, де він отримає необхідну допомогу і в якому обсязі. На жаль, про це говориться мало.

## Висновки

1. Причинами ситуації, що склалася в країні у сфері санітарного та епідемічного благополуччя є недостатня увага на всіх рівнях управління протягом останніх років до профілактичного напрямку в охороні здоров'я з пріоритетом лікування хворих; ліквідація профілактичного напрямку охорони здоров'я, фактичне знищення державної санітарно-епідеміологічної служби.

2. Необхідне негайне вжиття заходів щодо вдосконалення системи забезпечення державного санітарно-епідеміологічного нагляду. Невжиття відповідних заходів на державному рівні в Україні становить реальну загрозу виникнення епідемії інфекційних захворювань, що неминуче призведе до удару по демографічній ситуації в країні, значним втратам ВВП та бюджету. Буде завдана суттєва шкода національній безпеці, міжнародним зв'язкам, інвестиціям, обороноздатності країни.

**АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ РАСЧЕТЫ ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В УКРАИНЕ В АСПЕКТЕ РЕФОРМИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

В.П. Маркович<sup>1</sup>, Т.А. Сергеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Главное управление Госсанэпидслужбы в Закарпатской области, г. Ужгород, Украина

<sup>2</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев, Украина

Статья посвящена оценке эпидемической ситуации по инфекционным заболеваниям в Украине на основе анализа наличия и циркуляции возбудителей болезней, факторов и механизмов реализации эпидемического процесса и состояние иммунитета населения к управляемым инфекциям. Авторы проанализировали основные индикаторы нестабильной эпидемической ситуации в Украине, которые не свидетельствуют в пользу медико-экономической эффективности нынешнего состояния профилактической медицины. На основе некоторых статистических данных, результатов эпидемиологического прогноза и приблизительного расчета будущего экономического бремени инфекционных заболеваний авторы определили вероятность ухудшения эпидемической ситуации, а также увеличения экономических потерь от инфекционных заболеваний, что связано с нынешней политической и социально-экономической ситуацией в стране. В статье также проанализированы некоторые аспекты внедрения медицинских реформ в отношении профилактического направления в здравоохранении Украины в последние годы, и сделан вывод о возможных негативных результатах реализации некоторых из них. Существующее на сегодня отношение к проблеме инфекционных болезней, специфической иммунопрофилактике, санитарно-эпидемического благополучия и профилактической медицины в целом может привести к существенным осложнениям эпидемической ситуации и новым социально-экономическим потерям.

**Ключевые слова:** бремя инфекционных заболеваний, санитарно-эпидемиологическая ситуация, вакцинопрофилактика, реформы профилактической медицины.

**ANALYSIS OF EPIDEMIC SITUATION AND TENTATIVE CALCULATIONS OF ECONOMIC LOSSES FROM INFECTIOUS DISEASES IN UKRAINE IN ASPECTS OF PREVENTIVE HEALTH DIRECTION'S REFORM**

V.P. Markovych<sup>1</sup>, T.A. Sergeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General directorate of sanitary epidemiological service of Ukraine in Zakarpattia region, Uzhgorod, Ukraine

<sup>2</sup>DI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases NAMS Ukraine”, Kiev, Ukraine

The article is devoted to the estimation of infectious diseases epidemic situation in Ukraine based on analyses of infectious agents presence and circulation, factors and mechanisms for the epidemic process realization, and state of population immunity to vaccine-preventable diseases. The authors have analyzed the key indicators of unstable epidemic situation in Ukraine that not testify the medical-economic efficiency of current state of preventive medicine. On the basis of some statistics, and results of epidemiological prognosis, and tentative calculation of future infectious disease burden authors determine the probability of the deterioration of epidemic situation as well as increasing of economic losses from infectious diseases associated with the present political and socio-economic status in country. In paper some aspects of medical reforms for prevention direction of health care of Ukraine in recent years analyzed also, and made conclusion on possible negative results of some of them implementation. Current attitude to the problem of infectious diseases, specific immunoprophylaxis, sanitation and epidemic wellbeing, and preventive medicine in general can lead to substantial complications of epidemic situation and new socio-economic losses.

**Key words:** infectious diseases burden, sanitation and epidemic situation, vaccinoprophylaxis, preventive medicine reforms.

*С.І. Брижата<sup>1</sup>, І.В. Демчишина<sup>2</sup>*

## СПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ ДО КОРУ СЕРЕД РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ В УКРАЇНІ ЗА 2012 РІК

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

<sup>2</sup>Центральна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України, м. Київ

**Мета.** Аналіз стану вивчення специфічного імунітету до збудника кору у різних вікових групах населення України.

**Матеріали і методи.** Статистична форма 40 “Державна галузева статистична звітність МОЗ України” за 2012 р.

**Результати та обговорення.** В 2012 р. в областях України серологічно обстежено методом імуноферментного аналізу (ІФА) 10629 зразків сироваток крові від осіб в різних вікових групах населення. Кількість серонегативних серед обстежених становила 9,3%, серед дітей до 17 років — 9,3%, серед дорослих — 8,2%.

Як і в попередні роки (2005–2011 рр.), у 2012 р. найбільша кількість серонегативних дітей була у віці до 1 року — 22,4%, у віковій групі 12–15 міс.—24,9%, у віці 2 роки показник серонегативності знижується до 15,3%. Низький рівень материнського імунітету у новонароджених дітей та несвоєчасне проведення вакцинації сприяло зростанню захворюваності на кір в 2012 р. Саме у віковій групі 1–4 роки зареєстровано 2648 випадків захворювання на кір (136,9 на 100 тис. відповідного

віку), з них 1614 дітей були не щеплені (61,0%). У віковій групі 5 років кількість серонегативних дітей складає 9,8%. Найменша кількість дітей, серонегативних до маркерів збудника кору, виявлена у віковій групі 7 років — 4,9%, у вікових групах 8–11 років — 7,2%. Починаючи з 12-річного віку кількість серонегативних зростає і в 14 років досягає 10,4%. У вікових групах 15–17 років питома вага серонегативних складає 9,8% (показник захворюваності 118,8 на 100 тис.). Серед дорослого населення частка серонегативних становила 8,2% (показник захворюваності 12,8 на 100 тис.).

### Висновки

1. Результати проведеного аналізу дозволили визначити в Україні найбільш уразливі вікові групи, а саме: діти до 1 року (частка серонегативних — 22,4%), у віці 12–15 міс. (24,9%), у віковій групі 1–4 років (13,7%).

2. Порушення планового проведення вакцинопрофілактики кору обумовлює зростання прошарку не імунних до цієї інфекції осіб, що становить загрозу зростання захворюваності на кір.

*В.І. Задорожна, Л.М. Чудна, І.Л. Маричев, В.Р. Шагінян*

## ПРОБЛЕМИ ВАКЦИНОКЕРОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна

**Мета.** Аналіз епідситуації з інфекцій, що керуються засобами специфічної імунопрофілактики, в Україні та світі.

**Матеріали та методи.** Статистичні форми МОЗ України та Центральної СЕС.

**Результати та обговорення.** Проблема поліомієліту, залишається однією з провідних у світі. У 2010 р. в Європейському регіоні відбулося віднов-

лення циркуляції “дикого” поліовірусу (епідемія в Таджикистані 458 випадків, зокрема 29 летальних, випадки в Росії, Туркменістані, Казахстані). У Китаї у 2011 р. вперше за 11 років зареєстрований спалах (4 випадки у дітей віком від 4 місяців до 2 років) поліомієліту. У 2013 році вперше за тривалий час у неендемічних країнах (Ефіопія, Камерун, Сомалі, Сирія, Кенія, Нігерія, Чад) зареєстровано 63,9% із загальної кількості випадків поліомієліту

(2012 рік — 2,6%). Встановлена циркуляція “дикого” поліовірусу на території Ізраїлю.

За результатами 25-ої наради Європейської регіональної комісії з сертифікації ліквідації поліомієліту, яка відбулася в Копенгагені в серпні 2011 р., Україну визнано як територію з високим ризиком передачі “дикого” поліовірусу в разі його завезення. Натепер низький рівень охоплення щепленнями проти поліомієліту в Україні викликає занепокоєння у фахівців та міжнародної спільноти.

У США в 2013 р. відмічається підйом захворюваності на дитячі інфекційні хвороби. В штаті Техас спалах кашлюку у 2013 р. досяг епідемічних масштабів, кількість захворілих склала більше 2 тис. осіб і загрожує перевищити 50-річний максимум у 3358 випадків, зареєстрований у 2009 р. У 2012 р. у США було зареєстровано більше 41 тисяч випадків кашлюку, в основному серед дітей молодшого віку. У 49 штатах відмічається ріст захворювання, що пов’язують з використанням вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом, більш безпечної, але з обмеженим по часу ефектом, а також з відмовами батьків від щеплення дітей. У штаті Нью-Джерсі зареєстрований спалах епіде-

мічного паротиту серед дорослих. У США в 2013 р. зафіксований підйом захворюваності на кір, за перше півріччя зареєстровано 135 випадків захворювання, що у 2 рази більше ніж за 2012 рік.

За результатами аналізу інфекційної захворюваності в Україні за останні роки має місце зростання захворюваності на керовані інфекції, епідемічний процес яких на кінець 2010 р. перебував у стані спаду, що було результатом ефективної роботи з імунопрофілактики в минулі роки, коли показники охоплення щепленнями дорівнювали 97,0–99,0%. Завдяки цьому був досягнутий достатньо напружений рівень популяційного імунітету, що сприяв протягом останніх років стримуванню росту та розповсюдженню інфекційних хвороб, керованих засобами специфічної імунопрофілактики.

**Висновки.** Зростання захворюваності на інфекції, керовані засобами специфічної імунопрофілактики, при значному зниженні обсягів профілактичних щеплень в останні роки в Україні, а найбільше в 2010–2012 роках, свідчить про поступове накопичення в популяції населення прошарку осіб, сприйнятливих до інфекцій, що керуються засобами специфічної імунопрофілактики.

*Л.С. Красюк<sup>1</sup>, С.І. Брижата<sup>1</sup>, І.І. Кисляк<sup>2</sup>, І.В. Алексєєва<sup>2</sup>, В.М. Світа<sup>3</sup>*

## ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА КРАСНУХУ В УКРАЇНІ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

<sup>2</sup>Київська міська санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України

<sup>3</sup>ДЗ “УЦКМЗ МОЗ”

**Мета.** Визначити тенденцію епідемічного процесу краснухи в Україні.

**Матеріали і методи.** Статистичні форми МОЗ України за 1999–2013 рр.

**Результати та обговорення.** В Україні офіційна реєстрація краснухи введена з 1983 р. Вивчення багаторічної динаміки захворюваності на цю інфекцію за останні 15 років (1999–2013 рр.) встановило тенденцію до зниження захворюваності та нерівномірність розподілення по регіонах України. Рівень захворюваності серед населення коливався в межах від 212,6 в 1999 р. до 2,8 в 2013 р. на 100 тис. населення.

У 2002 р. відзначався ріст захворюваності до 332,2 на 100 тис. населення.

Характерною рисою епідемічної ситуації щодо захворюваності на краснуху є уповільнення темпів зниження захворюваності. Так, в 2007 р. у порівнянні з попереднім роком цей показник становив 61,4%. У наступні роки він дорівнював –40,0% (2008 р.), –17,4% (2009 р.), –42,8% (2010 р.), –46,7% (2012 р.). За 2013 р. темп зниження захворюваності на краснуху становив –34,9%.

Аналіз захворюваності на краснуху в Україні серед вікових груп населення в 2012 р. показав, що серед дітей до 17 років вона була в 6 разів вища ніж серед дорослих (13,94 та 2,22 на 100 тис. вікової групи); у 2013 р. — у 5,6 разів вище (8,54 та 1,53 на 100 тис. відповідного населення).

Уповільнення темпів зниження захворюваності на краснуху в Україні та найбільш висока захворюваність у деяких регіонах пов'язані з незадовільним рівнем охоплення щепленнями як в цілому в Україні, так і в регіонах.

Так, рівень охоплення щепленнями проти краснухи в Україні до 2008 р. складав 98,8%. З 2009 р. цей показник знизився (79,7% — вакцинація, 83,3% — ревакцинація); у 2010 р. — 56,1% та 40,7%; у 2011 р. — 67,0% та 55,6%; у 2012 р. 83,7% та 56,6%, відповідно. За 9 місяців 2013 р. рівень охоплення щепленнями становив 34,4% (вакцинація), 29,0% (ревакцинація у 6 років) та 20,2% (ревакцинація у 7 років).

Зниження рівня охоплення щепленнями проти краснухи в останні роки свідчить про негативні тенденції перебігу епідемічного процесу, що є несприятливим прогностичним фактором.

**Висновки.** Уповільнення темпів зниження захворюваності на краснуху та нерівномірність її по регіонах України визначає необхідність впровадження серологічного моніторингу в системі епідеміологічного нагляду за краснушою інфекцією, що може забезпечити стеження за епідемічним процесом, що перебігає без явних ознак серед різних груп населення, виявлення груп та умов високого ризику інфікування, а також своєчасної діагностики краснухи.

*В.І. Трихліб, В.Ф. Сморгунова*

## ЗМІНИ ШКІРИ ПРИ ХВОРОБІ ЛАЙМА

*Українська військово-медична академія, м. Київ  
Головний військово-медичний клінічний центр "ГВКГ", м. Київ*

**Актуальність.** В Україні в структурі інфекційних захворювань, що спричинені укусами кліща, значне місце посідає хвороба Лайма (ХЛ). За даними Белецької Г.В. зі співав., 2014; Васильєвої Н.А. зі співав., 2014, оптимальною територією для формування ізольованих та сполучених вогнищ кліщових інфекцій є західні райони України, де існують стійкі вогнища кліщового вірусного енцефаліту, хвороби Лайма, гранулоцитарного анаплазмозу людини. В цих регіонах показник захворюваності дорівнює 4,0 і більше на 100 тис. За період 2000–2013 рр. кількість хворих на ХЛ щорічно зростає на 30–40%. У 2012 р. випадки ХЛ зареєстровані на території 2554 населених пунктів у всіх регіонах країни, інтенсивний показник захворюваності зріс з 0,12 в 2000 р. до 3,62 (в окремих регіонах 12,1 і вище) на 100 тис. населення (Белецькая Г.В., 2014 р.).

Васильєва Н.А. зі співав., 2014, вказують, що навіть у 7% осіб, які отримували екстрену хіміопротекцію, в наступному через 2–4 тижні виявлялись антитіла до збудника ХЛ, а у 1,3% осіб через 10–68 днів розвивались клінічні прояви. Деяким хворим проводились повторні — двічі і тричі курси лікування. 90% осіб відмічали укуси кліщів за 5–90 днів до виникнення клінічних проявів.

Інкубаційний період при ХЛ склав від 1 до 60 днів (Аїтов К.А. зі співав., 2014 р., Радіонова О.А., Клімова І.В., 2014 р., Загребіна Є.Р. зі співав., 2014р.). Виноград Н.О., Комаренко Н.С., 2014 р., встановили, що у більшості хворих інкубаційний період коливався у межах двох тижнів. Частка пацієнтів, у яких ознаки захворювання з'явилися на 1–5 дні від присмокування кліщів, у 2010 році становила 28,6±2,26%, у 2011 році — 24,2±1,52%, у 2012 році — 25,6±1,69%; на 6–15 дні: 45,7±4,04%, 22,1±1,35%, 20,0±1,21%, відповідно. У 2012 році у 35,5±2,59% хворих інкубаційний період встановити не вдалось через відсутність даних щодо укусів кліщами. У дітей еритема з'являлась в місці укусу кліща в термін до 45 днів (максимально) від моменту присмокування кліща (в середньому на 11 день) (Радіонова О.А., Клімова І.В., 2014 р.).

Еритемна форма була діагностована у 31,8% пацієнтів (Міноранська Н.С., Усков А.Н., 2014 р.); у 78,2% хворих (Аїтов К.А. зі співав., 2014 р.), у 77,8% хворих (Мошкова Д.Ю. зі співав., 2014 р.), у 98,9% дітей (Радіонова О.А., Клімова І.В., 2014 р.); у 2010 році — у 97,2±5,97%; у 2011 році — у 93,7±5,68% та у 2012 році — у 91,1±6,12% хворих (Виноград Н.О., Комаренко Н.С., 2014 р.). У 46,3%

випадках першими ознаками захворювання ХЛ у дітей було почервоніння шкіри в ділянці укусу кліща (Радіонова О.А., Клімова І.В., 2014 р.). Мігруюча еритема реєструвалась у 58,4% хворих (Белецька Г.В. зі співав., 2014 р.). Кільцеподібна еритема від 1,5–50 см у — хворих (Васильєва Н.А. зі співав., 2014 р.). Суцільна мігруюча еритема спостерігалась у 60,2, а кільцеподібна — у 39,8% хворих (Міноранська Н.С., Усков А.Н., 2014р.). Як вказує Утенкова Є.О., 2014 р., у дітей суцільна еритема зустрічалась у 61,1±6,7% хворих, у дорослих — у 65,2±7,2% хворих.

**Метою** нашого дослідження було вивчення характеру змін шкіри при ХЛ у осіб, які проживають в м. Києві та Київській області, та звернулись за допомогою у медичні заклади м.Києва.

**Матеріали і методи.** Нами були проаналізовані дані медичних карток 95 осіб, які звернулись за медичною допомогою до поліклініки ГВМКЦ “ГВКГ”, клініки інфекційних захворювань ГВМКЦ “ГВКГ”, Центральної поліклініки МВС.

**Результати та їх обговорення.** За нашими даними, за останні 2 роки за медичною допомогою з приводу укусу кліщів звернулось 95 осіб, з них по місяцях: у січні — 2 особи, лютому — 6, березні — 2, квітні — 3, травні — 8, червні — 28, липні — 16, серпні — 14, вересні — 3, жовтні — 1, листопаді — 6, грудні — 6.

В середньому час звернення пацієнта до лікаря, після виявлення кліща, який присмоктався, склав  $2,25 \pm 1,07$  діб (від 1 до 4 діб). 27 (28,4%) осіб знайшли на тілі кліща, який присмоктався, протягом 1 доби після перебування в умовах вірогідного нападу кліщів, 31 пацієнт (32,6%) — на другу добу, 18 (18,9%) пацієнтів — на 3 добу, 16 (16,8%) — на 4 добу. У 2-х пацієнтів було 2 кліща, які присмокталися (до того, у одного пацієнта вони були видалені одразу, а у іншого пацієнта один кліщ — видалений хірургом в поліклініці, другий був виявлений при повторному огляді вже інфекціоністом). 3 (3,2%) хворих з типовою еритемою заперечували факт присмокування кліщів.

Лише еритемна форма захворювання була діагностована у 14 (14,7%) осіб, укушених кліщами (всі пацієнти не приймали антибактеріальні препарати з метою екстреної хіміопрофілактики). Тривалість інкубаційного періоду склала до 2-х тижнів після укусу. У 9 пацієнтів діагноз був серологічно підтверджений, у інших — був встановлений на підставі типової клінічної картини. Суцільна еритема спостерігалась у 6 хворих, а кільцеподібна — у 8-хворих. Діагноз підтверджений серологічно (позитивні *IgM*).

У осіб, що звертались за медичною допомогою у зимово-весняний період на шкірі тулуба, кінцівок виявлялись плями різного розміру (від 10 см до 50 см) та переважно синюшного кольору різної інтенсивності (від ледь помітного синюшного кільця або плями до більш інтенсивно забарвлених синюшного та рожевого кольору). У одного хворого, який звернувся в березні на 3-й місяць від появи висипки, була виявлена кільцеподібна пляма на шкірі тулуба, що займала поверхню спини, попереку, бокової поверхні тулуба та дещо заходила на живіт, була розміром до 0,5 м, синюшного кольору з більш інтенсивним забарвленням по периметру. Діагноз ХЛ підтверджений серологічно (були виявлені позитивні результати *IgM*, *IgG* на *Borellia burgdorferi*). В той же час у осіб, які звертались за допомогою у весняно — літньо — осінні місяці висипка була червоного кольору розміром від  $3,0 \times 4,0$  см до  $9,0 \times 25$  см.

**Висновки:** 1) більша кількість уражених кліщами була в літні місяці; 2) при зверненні пацієнтів в зимово-весняні місяці з приводу появи на шкірі плям різного кольору (від синюшного ледь видного до рожевого) лікарі повинні пам'ятати про ймовірність хвороби Лайма; 3) у літньо-осінні місяці висипка при хворобі Лайма була червоного кольору, що потребувало проведення диференційної діагностики з бешихою, оперізуючим лишаєм, абсцесом, фурункулом, стрептодермією.

Л.М. Чудна<sup>1</sup>, І.Л. Маричев<sup>1</sup>, А.П. Подаваленко<sup>2</sup>

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ІНТЕНСИФІКАЦІЇ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ КРАПЕЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ВІД ФАКТОРІВ СЕРЕДОВИЩА ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

Згідно з даними ВООЗ, стан здоров'я населення залежить від способу життя (більше 50,0%); стану довкілля (близько 20,0%), спадковості (близько 20,0%), діяльності органів та закладів системи охорони здоров'я (менше 10,0%). Спільна дія цих чинників, в тому числі стан здоров'я населення на певній території, може значною мірою впливати на інтенсивність розвитку епідемічного процесу інфекційних хвороб. В Україні впродовж 1990-х рр. спостерігалася затяжна системна криза, яка призвела до передчасної смерті близько 16 млн осіб (Е.М. Лібанова, 2007).

Зазначене визначило **мету роботи**, яка полягала у вивченні залежності інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від факторів середовища життєдіяльності в Україні.

**Матеріали та методи.** У роботі використані звіти Головного управління Держсанепідслужби України за 1985–2012 рр. Аналіз проводили за допомогою пакету SPSS 17. Задля встановлення зв'язку були розраховані коефіцієнт рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) та статистична значущість цієї величини ( $p$ ). Для визначення умов та причини інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій проводили багатофакторний аналіз, застосовуючи метод бінарної логістичної регресії.

**Результати та їх обговорення.** На основі епідеміологічного аналізу захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит, кашлюк, дифтерію, вітряну віспу, менінгококову інфекцію, скарлатину в різних областях та загалом в Україні було встановлено вищі в 2–10 разів рівні захворюваності на ці інфекції в період соціальної, економічної та політичної кризи в Україні (1985–1998 рр.) у порівнянні з періодом стабілізації цих процесів

(1999–2012 рр.). Проведений кореляційний аналіз виявив пряму кореляційну зв'язку великої сили між показниками захворюваності на крапельні інфекції та щільністю населення у 41,9% випадків (від  $r_s=0,7$ ;  $p<0,05$  до  $r_s=0,9$ ;  $p<0,01$ ), а також між показниками захворюваності та кількістю найпоширеніших шкідливих речовин (пил, діоксид сірки та азоту, оксид вуглецю) в атмосферному повітрі у 26,0% випадків (від  $r_s=0,7$ ;  $p<0,05$  до  $r_s=0,8$ ;  $p<0,01$ ).

За допомогою математично побудованої моделі прогнозування ускладнення епідемічної ситуації з крапельних інфекцій визначено імовірність інтенсифікації їх епідемічного процесу під впливом соціальних (при підвищенні загального приросту населення в 4–6 разів, ступеня урбанізації — на 10,0–45,0%) та екологічних факторів (при підвищенні вмісту в атмосферному повітрі оксиду вуглецю, діоксиду азоту та сірки — на 25,0–80,0%).

За 2005–2011 рр. в Україні, незважаючи на зниження смертності, зросла з 14,5 до 15,9% серед населення частка імунокомпрометованих осіб. Серед імунокомпрометованих найбільш уразливими щодо крапельних інфекцій є особи з хронічними захворюваннями дихальних шляхів. За період спостереження відмічається також їх зростання з 57,9 до 60,6 на 1000 населення.

Таким чином, аналіз захворюваності на дифтерію, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуху, менінгококову інфекцію, скарлатину і вітряну віспу наряду з вивченням показників соціально-гігієнічного моніторингу дав можливість встановити вплив факторів середовища життєдіяльності на інтенсифікацію епідемічного процесу цих інфекцій, що необхідно враховувати при прогнозуванні.



Л.М. Чудна<sup>1</sup>, О.І. Процап<sup>1</sup>, І.Л. Маричев<sup>1</sup>, В.М. Світа<sup>2</sup>

## СЕРОЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ВІТРЯНІЙ ВІСПІ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДЗ СЕС МОЗ України

**Мета.** Аналіз епідемічної ситуації з інфекції, викликаной вірусом вітряної віспи (VZV) в Україні.

**Матеріали та методи.** При серологічному дослідженні найбільшу групу склали пацієнти (682 осіб, із них 35 дітей), яким потрібно було підтвердити реактивацію або первинне інфікування VZV. Обстежені діти віком 10–14 років та дорослі старше 35 років. Серологічні дослідження з визначення специфічних антитіл класу *IgG* та *IgM* до VZV проводили на комерційних тест-системах виробництва Росії методом імуноферментного аналізу згідно до інструкцій.

**Результати та обговорення.** За останні 42 роки (1970–2012 рр.) найвища захворюваність на вітряну віспу в Україні спостерігалась в 1986 р. — 549,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. У подальші роки захворюваність поступово зменшувалась до 165,2 0/0000 в 1997 р., після чого знову почала підвищуватись. В 2012 р. захворюваність на вітряну віспу досягла показника 387,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. Перебіг та клінічні прояви VZV-інфекції є досить різноманітні, що ускладнює її діагностику і не дозволяє об'єктивно оцінити поширеність цієї інфекції. Тяжкий перебіг вітряної віспи має місце у новонароджених і людей похилого віку. Особливо небезпечна вітряна віспа для новонароджених,

чиї матері захворіли протягом останнього тижня до пологів. Інфекційний процес (інфікування або реактивація), викликаний VZV, часто супроводжує імунокомпромісні стани (при трансплантації органів, захворювання нирок, енцефалопатії, СНІДі, онкогематологічних захворюваннях тощо). Захворювання на вітряну віспу може зустрічатися в будь-якому віці, але максимальна кількість захворювань припадає на дітей віком 2–7 років.

Проведені дослідження показали, що в групі дітей 54% (19 осіб) мали антитіла до VZV класу *IgG*, у 26,3% (9 осіб) визначались антитіла класу *IgM*, 7 дітей (20%) були серонегативними. Серед дорослих 7,5% (51 особа) мали антитіла до VZV класу *IgG*, 1,3% (9 осіб) мали антитіла класу *IgM*, що може свідчити про реактивацію інфекції.

**Висновки.** На сьогодні в багатьох країнах до календаря профілактичних щеплень входить вакцинація проти VZV. В Україні щеплення проти VZV не є обов'язковим. Впровадження в Україні серологічного моніторингу та вакцинації проти захворювання на вітряну віспу дозволить знизити не тільки захворюваність, але й зменшити кількість ускладнень, пов'язаних з перебігом цієї хвороби.

УДК:616.981.21-085.33-053.2]:615.015.8(477)

Л.І. Чернишова<sup>1</sup>, А.М. Гільфанова<sup>1</sup>, А.В. Бондаренко<sup>1</sup>, В.В. Яновська<sup>2</sup>, Т.Г. Глушкевич<sup>2</sup>РЕЗИСТЕНТНІСТЬ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIA* ДО  $\beta$ -ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ В УКРАЇНІ<sup>1</sup>НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДЗ “Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України”, м. Київ, Україна

Визначено поширеність резистентних до  $\beta$ -лактамних антибіотиків штамів пневмококів при назофарингеальному носійстві серед дітей різних категорій віком до 5 років та їх зв'язок із серотипами.

**Ключові слова:** *S. pneumoniae*, назофарингеальне носійство,  $\beta$ -лактами, резистентність.

Проблема резистентності до антибіотиків викликає загальне занепокоєння, оскільки вона проявляється прямо зараз у будь-якому регіоні світу і може негативно позначитися на кожному [5]. Механізм резистентності до пеніциліну та інших  $\beta$ -лактамів, що є найстарішими та найбільш вживаними антибіотиками у світі, опосередковується через експресію закодованих в хромосомі ненормальних пеніцилін зв'язувальних білків (*penicillin binding proteins*), що каталізують важливі етапи синтезу пептидоглікану клітинної стінки та є основними мішенями для даного класу антибіотиків [2, 4]. Розвиток носійства пеніцилінорезистентних пневмококів в осіб, які отримують антибіотики є, в першу чергу, результатом дестабілізації екології носоглотки, зокрема, ерадикації чутливих до пеніциліну пневмококів. Це, в свою чергу, сприяє надмірно швидкому розмноженню резистентного до пеніциліну клону, що колонізує носоглотку, або колонізація новим мікроорганізмом завдяки горизонтальному поширенню при тісному контакті. Поява пеніцилін- та мультирезистентних штамів пневмококів навіть у здорових носіїв може ускладнити емпіричне лікування інфекцій, що викликані такими штамми [15]. Власні дані про чутливість пневмококів до антибіотиків є вирішальними для політики використання антибіотиків, що ставить на меті стримування резистентності та забезпечення максимальної клінічної ефективності лікування пневмококової інфекції.

**Мета роботи:** визначити рівень резистентності *S. pneumoniae*, виділених з носоглотки дітей до 5 років, до  $\beta$ -лактамних антибіотиків та серотипи, асоційовані зі стійкістю до антимікробних препаратів.

## Матеріали та методи досліджень

В дослідження включили 180 штамів *S. pneumoniae*, виділених з носоглотки здорових дітей віком до 5 років протягом 2013–2014 рр. З них 76 отримали в Києві, 100 — в Київській області: Білій Церкві (58), Києво-Святошинському районі (24), Вишгородському районі (15), інших населених пунктах Київської області (3); ще 4 — в інших регіонах країни. У дітей з будинків дитини (БД) отримали 31 ізолят пневмокока, з дошкільних навчальних закладів (ДНЗ) — 97 ізолятів, у дітей, які виховуються вдома (“домашні”) — 52 ізоляти.

Для виділення *S. pneumoniae* використовували кров'яний агар з 5% крові барана і “шоколадний” агар. Основою для цих середовищ слугували триптиказо-соєвий агар (Biomerieux, Франція). Посіви інкубували при температурі 37 °С в атмосфері з підвищеним вмістом CO<sub>2</sub> (5–10%) протягом 18–24 год. Пневмококи ідентифікували за культуральними, морфологічними та біохімічними властивостями. Підозрілі колонії відсівали на кров'яний агар та визначали чутливість до оптохіну (Erba Lachema, Чехія). У разі отримання зони затримки росту  $\geq 14$  мм, продовжували ідентифікацію за допомогою тест-систем STREPTOtest-16 (Erba Lachema, Чехія). Для контролю якості досліджень на усіх етапах ідентифікації виділених культур пневмококів використовували контрольний тест-штам *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Проводили рутинний скринінг на чутливість до пеніциліну диско-дифузійним методом з використанням дисків, що містили 1 мкг оксациліну (Oxoid, США). Штами *S. pneumoniae* із зоною затримки росту навколо диску 20 мм і більше розцінювали як чутливі до пеніциліну та всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків. При отриманні діаметра зони затримки росту  $< 20$  мм визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) методом серійних розведень в бульйоні наступних  $\beta$ -лактамних антибіотиків: природнього пеніциліну (бензилпеніциліну), напівсинтетичного амінопеніциліну (амоксіциліну,

© Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В. Бондаренко, В.В. Яновська, Т.Г. Глушкевич

захищеного клавулановою кислотою), іміноцефалоспоринові II і III покоління (цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму) та карбапенему (меропенему). Визначення чутливості, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно наказу МОЗ України від 05.04.2007 № 167 [3] та рекомендацій Інституту клінічних та лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) [9]. Як поживне середовище використовували бульйон Мюллер-Хінтона (ТОВ “Фармактив”, Україна) з додаванням 5% лізованої крові коня. За отриманими результатами штами поділили на три категорії: чутливі (S), помірно стійкі (I) та стійкі (R). Пеніцилінорезистентними пневмококами вважали штами з МІК  $\geq 0,1$  мг/л.

Визначення серотипів *S. pneumoniae* проводили методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції із детекцією у 2% агарозному гелі з акцентом на вакцинні серотипи, що представлені у ліцензованих пневмококових кон'югованих вакцинах (ПКВ). Для цього використовували реакційну суміш “ПЦР-суміш-2 red” та трифосфати (АмпліСенс®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія), праймери до 15 серотипів *S. pneumoniae* (ЗАО “Синтол”, Росія): 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 20, 23F.

Отримані в процесі дослідження дані обробляли методом математичної статистики за допомогою пакетів програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., USA). З метою аналізу впливу соціальної активності та віку дітей, а також серотипової приналежності пневмококів на резистентність останніх до антибіотиків, використовували таблиці спряженості та критерій  $\chi^2$  Пірсона / точний критерій Фішера. Критичне значення рівня значимості приймали рівним 5%.

### Результати та їх обговорення

В результаті скринінгового дослідження виявили, що із 180 ізолятів 121 (67,2%) були чутливими (S), тобто мали зону затримки росту в

межах 45–20 мм, а 59 ізолятів (32,8%) — стійкими (R) із зоною затримки росту в межах 19–6 мм. Серед 59 оксацилінорезистентних штамів пневмококів 36 (61,0%) були стійкими до пеніциліну (МІК  $> 0,06$  мг/л) (табл. 1).

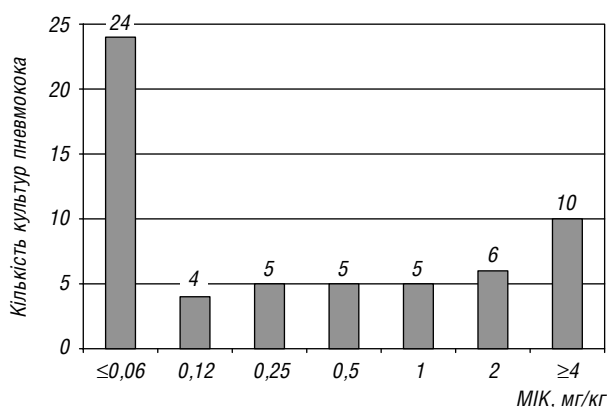
Усі штами пневмококів, МІК яких  $> 4$  мг/л, мали зону затримки росту 6 мм. Половина штамів із МІК 2 мг/л, мали зону затримки росту 6 мм, інша половина — від 12 до 16 мм. Помірно стійкі до пеніциліну ізоляти пневмококів (МІК 0,12–1,0 мг/л) у 68% випадків мали зону затримки росту до оксациліну 6 мм, у 32% — діаметр зони затримки росту становив 10–15 мм. Ризик отримати хибно-негативний результат чутливості пневмококів до пеніциліну існував при будь-якій зоні затримки росту, що була меншою 20 мм. По зоні затримки росту (у діапазоні від 6 до 19 мм) не можна робити остаточний висновок про чутливість до пеніциліну. Недоліком скринінгу була висока імовірність (38,3%) хибної ідентифікації штамів пневмококів як пеніцилінорезистентних. Отже, за результатами визначення чутливості до оксациліну клініцист може зорієнтуватись стосовно терапії пневмококової інфекції. Проте, при ідентифікації пневмокока як резистентного до оксациліну, необхідно вивчити чутливість до пеніциліну та інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків більш точними та ефективними методами, що дозволяють визначити МІК.

Враховуючи, що усі чутливі до оксациліну штами (зона затримки росту  $\geq 20$  мм) були чутливі і до пеніциліну, то загалом частка пеніцилінорезистентних штамів у здорових носіїв становила 20,0%. Штами з підвищеною резистентністю до бензилпеніциліну однаково часто виділялись у різних вікових групах дітей ( $\chi^2_{(4)}=2,57$ ;  $p=0,633$ ). Наші результати вказують на те, що пеніцилін у 80% випадків може бути ефективним для емпіричного лікування пневмококової інфекції у дітей, мешканців м. Києва та Київської області.

За даними літератури, поширеність стійких до пеніциліну *S. pneumoniae* у різних країнах мала

**Таблиця 1.** Визначення чутливості пневмококів до оксациліну, як надійний скринінговий тест на пеніцилінорезистентність

Зона затримки росту, мм	Кількість культур	Частка пеніцилінорезистентних штамів (R+I)	
		n	%
<9	37	26	71,1
10–15	14	9	64,3
16–19	8	1	12,5



**Рисунок 1.** Ступінь резистентності пневмококів до бензилпеніциліну

гетерогенну картину. В Туреччині питома вага пневмококів з підвищеною стійкістю до пеніциліну становила від 15,3% [17] до 36,2% [18], Бразилії — 45% [8], Гонконгу — 58,2% [14]. У річному звіті Європейського центру профілактики та контролю захворювань повідомлялось, що найвищий рівень пеніцилінорезистентних пневмококів (>25%) відмічався у південних та східних країнах: Кіпрі, Франції, Угорщині, Мальті та Румунії [6]. За даними дослідження ПеГАС III резистентність пневмокока до пеніциліну складала 11,2% (у тому числі 9,1% — помірно стійкі штами), що у 2 рази нижче ніж у нашому дослідженні [4].

Усі оксацилінорезистентні пневмококи були стійкі або помірно стійкі до амоксициліну/клавуланату. Вісім стійких до амоксициліну/клавуланату штамів за МІК та серотипами розподілились наступним чином: 1

з них мав МІК 8 мг/л і належав до серотипу 6A/B, ще 7 — мали МІК 4 мг/л і належали до серотипів 14 (3 ізоляти), 6A/B (1 ізолят) та невакцинованих пневмококів (3 ізоляти). Сім із восьми ізолятів були водночас резистентними до пеніциліну, але 1 резистентний ізолят із серотипом 6A/B був чутливим. По чотири резистентних ізоляти було виділено у “домашніх” дітей та дітей, що відвідують ДНЗ, і жодного — у вихованців БД. Резистентні до ко-амоксициліну штами виділялись у дітей будь-якого віку. Отже, найбільшу проблему складають *S. pneumoniae* стійкі та помірно стійкі до амоксициліну/клавуланату (кожен третій ізолят). Оскільки стійкість бактерій до амоксициліну можна подолати шляхом збільшення дози антибіотика, то для емпіричного лікування пневмококової інфекції більш доцільно застосовувати високодозний режим терапії (80–90 мг/кг/д).

Серед цефалоспоринів найвищий рівень стійкості пневмококів відмічали до цефуроксиму (12,2%), у той час, як до цефотаксиму та цефтриаксону він становив 2,2 та 1,1%, відповідно. Стійкість до пеніцилінів та цефалоспоринів була виявлена у 22 з 59 ізолятів стійких до оксациліну (37,3%), питома вага таких штамів становила 12,2% від усієї кількості культур. Відмічався варіабельний профіль чутливості пневмококів до β-лактамних антибіотиків (табл. 2).

Поєднання стійкості до пеніциліну та трьох цефалоспоринів відмічали лише у 2 ізолятів (3,4% від усіх оксацилінорезистентних штамів). Найбільше пневмококів були чутливими до цефтриаксону

**Таблиця 2.** Профіль чутливості оксацилінорезистентних штамів пневмококів до цефалоспоринів

n	Серотипи	Чутливість (МІК антибіотиків, мг/л)			
		Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Пеніцилін
2	6A/B, НТ	R (≥2)	I (2)	I (2)	R (4)
1	14	R (>2)	I (2)	S (0,25)	R (2)
4	14, НТ	R (>2)	S (0,25–0,5)	S (0,25–1)	R (4)
7	14, 19F, НВ, НТ	R (≥2)	S (0,25–1)	S (0,25–1)	R (≥2)
3	6A/B, 23F, НВ	R (2)	S (0,25–1)	S (0,25–1)	I (0,5–1)
2	НВ	I (1)	S (0,25–1)	S (0,25–1)	R (≥2)
2	19F, НВ	I (1)	S (0,25–0,5)	S (0,25–0,5)	I (0,25–1)
2	6A/B, 19F	I (1)	S (0,25)	S (0,25)	S (0,06)
1	НТ	S (0,25)	I (2)	S (0,25)	S (0,06)
2	6A/B, 14	S (0,25)	S (0,25)	S (0,25)	R (≥2)
12	6A/B, 14, 18, 19F, НВ	S (0,25)	S (0,25–0,5)	S (0,25–1)	I (0,12–1)
21	6A/B, 18, 19F, 23F, НВ, НТ	S (0,25–0,5)	S (0,25–1)	S (0,25–0,5)	S (0,06)

та цефотаксиму, МІК яких у жодному випадку не перевищувала 2 мг/л. Таким чином, від носіїв пневмококів не було виділено жодного ізоляту стійкого або помірно стійкого до цефалоспоринів III покоління. У дитини, яка відвідувала ДНЗ м. Білої Церкви та у вихованця столичного БД було виділено по 1 ізоляту, стійкому до трьох цефалоспоринів. Ще 2 помірно стійкі до цефотаксиму ізоляти були виділені у однієї “домашньої” дитини та одного вихованця ДНЗ м. Києва. Лише 4 з 36 пеніцилінорезистентних штамів (11,1%) були стійкими або помірно стійкими до цефотаксиму, та 2 з 36 (5,6%) — до цефтриаксону.

Було виявлено 16 резистентних до цефуроксиму штамів (МІК $\geq$ 2 мг/л) та 6 штамів з проміжною чутливістю (МІК=1 мг/л), що складало 27,1 та 10,2% від усіх оксацилінорезистентних пневмококів, відповідно. Найчастіше стійкість до цефуроксиму поєднувалась зі стійкістю до пеніциліну (20 з 22 штамів), проте 2 штами, що мали проміжну чутливість до цефуроксиму, були чутливими до пеніциліну. Загалом 20 з 36 пеніцилінорезистентних штамів (55,6%) були стійкими та помірно стійкими до цефуроксиму.

Рівень стійкості пневмококів до цефтриаксону у нашому дослідженні співставний з таким,

який реєструвався в Росії (ПеГАС III), але у 2 рази вищий до цефотаксиму [13].

Нами було виявлено один ізолят стійкий до меропенему (МІК=2 мг/л). Частота резистентності до меропенему серед оксацилінорезистентних штамів становила 1,7%, а серед усіх культур пневмокока — 0,6%. Ізолят був виділений від 4-річної дівчинки, яка мешкала у м. Києві та відвідувала ДНЗ. Дитина мала рекурентні інфекції дихальних шляхів, проте в анамнезі були відсутні гострий середній отит, пневмонія і сепсис, а також хронічні захворювання та стани, асоційовані з пневмококовою інфекцією. Виділений ізолят характеризувався як мультирезистентний, він був стійкий до пеніциліну, цефуроксиму, еритроміцину, азитроміцину, ванкоміцину, левофлоксацину, ко-тримоксазолу, а також помірно стійкий до амоксициліну/клавуланату та ципрофлоксацину. Даний штам був безкапсульним (НТ). У дослідженнях-аналогах, проведених в інших країнах, рівень стійкості до меропенему коливалася від 0 [12] до 4,9% [16].

Помічено, що резистентність пневмококів до певного антимікробного препарату корелювала з його серотипом (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, найбільшою мірою із резистентністю до пеніцилінів та цефалоспо-

**Таблиця 3.** Резистентність штамів пневмокока до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у залежності від серотипу

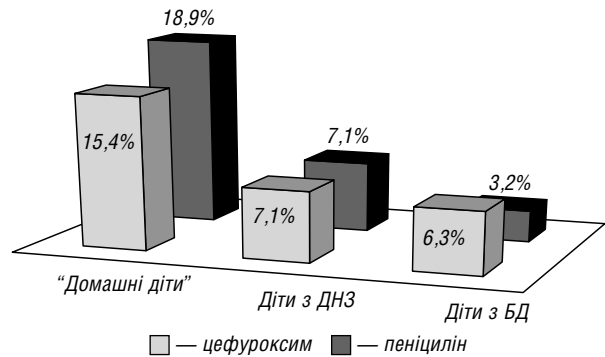
Серотип	Культури, n	Кількість резистентних штамів до антимікробних препаратів, % (n)					
		Бензилпеніцилін	Амоксицилін/ Клавуланат	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Меропенем
3	2	0	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0
6A/B	32	18,8 (6)	46,9 (15)	9,4 (3)	3,1 (1)	3,1 (1)	0
9V/A	1	0	0	0	0	0	0
14	10	70 (7)	70 (7)	50 (5)	10 (1)	0	0
18C	5	20 (1)	40 (2)	0	0	0	0
19F	47	21,3 (10)	34,0 (16)	8,5 (4)	0	0	0
23F	11	9,1 (1)	18,2 (2)	9,1 (1)	0	0	0
Вакцинні	109	22,9 (25)	38,5 (42)	11,9 (13)	1,8 (2)	0,9 (1)	0
6C	3	0	0	0	0	0	0
НТ	15	26,7 (4)	46,7 (7)	26,7 (4)	13,3 (2)	6,7 (1)	6,7 (1)
Інші	53	13,2 (7)	18,9 (10)	9,4 (5)	0	0	0
Невакцинні	71	15,5 (11)	23,9 (17)	12,7 (9)	2,8 (2)	1,4 (1)	1,4 (1)
Всього	180	20,0 (36)	32,8 (59)	12,2 (22)	2,2 (4)	1,1 (2)	0,55 (1)

ринів пов'язані серотипи 14, 19F, 18C, 6A/B та 23F, чимало таких штамів (>25%) було і серед НТ пневмококів. Такі серотипи, як 3, 4, 6C та 9V/A, характеризувались чутливістю до усіх антимікробних препаратів. Пневмококи вакцинних серотипів істотно частіше ( $p < 0,001$ ) були резистентними до бензилпеніциліну та амоксициліну/клавуланату ніж ті, що не відносились до вакцинних серотипів, проте останні суттєво частіше ( $p < 0,02$ ) виявляли резистентність до цефалоспоринових ніж ті серотипи, що включені до ПКВ. Найбільше зі стійкістю до пеніциліну в нашому дослідженні асоціювались пневмококи серотипів 14, 6A/B, 18, 19F, 23F, а також НТ. Більшість дослідників вказували, що найбільше резистентних до пеніциліну штамів пневмококів відносяться серогруп 19 [7], 14, 23 [10], та 6 [13].

Частота виділення штамів пневмококів резистентних до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у дітей з різною соціальною активністю представлена на рисунку 2.

При візуальній оцінці графіка (рис. 2) можна було б зробити висновок про більшу поширеність штамів пневмокока стійких до пеніциліну та цефуроксиму серед "домашніх" дітей. Проте, пневмококи, стійкі та помірно стійкі до пеніциліну ( $\text{МІК} \geq 0,12$  мг/л) і цефуроксиму ( $\text{МІК} \geq 1$  мг/л), однаково часто виділялись у дітей не залежно від їх соціальної активності ( $p = 0,596$  та  $p = 0,155$ , відповідно). Стійкі до пеніциліну штами ( $\text{МІК} \geq 2$  мг/л) пневмококів істотно частіше виділялись у "домашніх" дітей, порівняно з вихованцями ДНЗ ( $\chi^2_{(1)} = 4,44$ ;  $p = 0,035$ ) та БД (точний критерій Фішера = 4,09;  $p = 0,05$ ). Натомість суттєвої різниці у поширеності стійких до цефуроксиму штамів ( $\text{МІК} \geq 2$  мг/л) пневмококів у "домашніх" дітей, порівняно з вихованцями ДНЗ ( $\chi^2_{(1)} = 2,24$ ;  $p = 0,135$ ) та БД (точний критерій Фішера = 1,33;  $p = 0,314$ ) знайти не вдалось.

Використання пневмококових кон'югованих вакцин у дітей знижує рівень антибактеріальної резистентності, пов'язаної з вакцинними серотипами [11, 19], а також зменшення потреби у призначенні антимікробних препаратів. Впровадження 13-валентної ПКВ для рутинної імунізації дітей до 5 років потенційно може знизити рівень назофарингіального носійства пеніцилінорезистентних пневмококів з 20,0 до 15,5%, амоксицилін-резистентних — з 32,8 до 23,9%, але незначно підвищити колонізацію носоглотки штамми резистентними до цефуроксиму (з 12,2 до 12,7%), цефотаксиму (з 2,2 до 2,8%) та цефтриасону (з 1,1 до 1,4%).



**Рисунок 2.** Питома вага пеніцилін- та цефуроксимрезистентних пневмококів серед культур, виділених у дітей з різною соціальною активністю

Використання вакцин попередить виникнення захворювань викликаних пневмококами вакцинних серотипів, але зростає частка пневмококів з серотипами, що не покриваються ПКВ, за рахунок заміщення витіснених серотипів.

### Висновки

1. Штами пневмококів, виділених з носоглотки дітей, відзначаються підвищеною резистентністю до амоксициліну/клавуланату (32,8%), пеніциліну (20,0%) та цефуроксиму (12,2%).

2. Для емпіричної терапії пневмококової інфекції більш доцільно застосовувати амоксициліну/клавуланат у високодозному режимі.

3. При клінічній неефективності бензилпеніциліну бажано використовувати цефалоспоринові III покоління, а від призначення цефуроксиму слід утриматись, оскільки 55,6% пеніцилінорезистентних штамів мають до нього підвищений рівень резистентності.

4. Цефотаксим, цефтриаксон та меропенем можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої резистентними до інших антибіотиків штамми пневмокока завдяки їх найвищій антипневмококовій активності — 97,8, 98,9 та 99,4%, відповідно.

5. Універсальна вакцинація проти пневмокока за допомогою ПКВ13 може знизити рівень носійства пеніцилінорезистентних пневмококів на 4,5%, а резистентних до амоксициліну/клавуланату — на 8,9%. Можна очікувати незначне підвищення рівня резистентності пневмококів, що колонізують носоглотку, до цефалоспоринових за рахунок зростання частки невакцинних серотипів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у нагляді за зміною серотипового пейзажу на тлі застосування пневмококових вакцин.

## ЛІТЕРАТУРА

- Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречекова, Н.В. Иванчик // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 329–341.
- Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее / Р.С. Козлов. — Смоленск. — 2005. — 128 с.
- Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”.
- Оцінка стану проблеми пневмококових інфекцій: епідеміологія, діагностика, розвиток резистентності до антибіотиків та її профілактика / М.П. Стовбан, М.М. Островський, І.В. Стовбан, І.О. Савеліхіна // Архів клінічної медицини. — 2008. — № 1 (13). — С. 15–18.
- Устойчивость к антибиотикам — серьезная угроза общественному здравоохранению [Электронный документ]. — WHO’s first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. — Офіційний сайт ВООЗ. — Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>.
- Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Surveillance report [Electronic recourse]. — Stockholm: ECDC; 2010: Mode od access: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf). — Name from screen.
- Antibiotic susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Hungary / O. Dobay, F. Rozgonyi, E. Hajdu [et al.] // J Antimicrob. Chemother. — 2003. — Vol. 51. — P. 887–893.
- Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil / L.C. Rey, B. Wolf, J.L. Moreira [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol. 20 (2). — P. 86–92.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement // CLSI document M100–S23. — 2013. — Vol. 33 (1). — P. 104–109.
- Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in eight French counties / J. Maugein, D. Guillemot, M.J. Dupont [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 9 (4). — P. 280–288.
- Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children / S.S. Huang, V.L. Hinrichsen, A.E. Stevenson [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124 (1). — P. e1–e11.
- Dashti A.S. Nasopharyngeal carrier rate of streptococcus pneumoniae in children: serotype distribution and antimicrobial resistance / A.S. Dashti, B. Abdinia, A. Karimi // Arch. Iran. Med. — 2012. — Vol. 15 (8). — P. 500–503.
- Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children / M. Bakir, A. Yagci, C. Akbenlioglu [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161 (3). — P. 165–166.
- Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among young children attending 79 kindergartens and day care centres in Hong Kong / S.S. Chiu, P.L. Ho, F.K. Chow [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45 (10). — P. 2765–2770.
- Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* among young children in rural Nepal / C.L. Coles, J.B. Sherchand, S.K. Khatry [et al.] // Trop. Med. Int. Health. — 2009. — Vol. 14 (9). — P. 1025–1033.
- Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine / P. Marchisio, S. Esposito, G.C. Schito [et al.] and the Hercules Project Collaborative Group // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 8 (5). — P. 479–485.
- Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants / B. Ozdemir, U. Beyazova, A.D. Camurdan [et al.] // J. Infect. — 2008. — Vol. 56 (5). — P. 332–339.
- Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey / D. Gür, B. Güçüz, G. Hasçelik [et al.] // J. Chemother. — 2001. — Vol. 13 (5). — P. 541–5.
- Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage / K.E. Fleming-Dutra, L. Congil, J.D. Loo [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2014. — Vol. 33 (Suppl 2). — P. S152–S160.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE К  $\beta$ -ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ В УКРАИНЕ

Л.И. Чернышова<sup>1</sup>, А.Н. Гильфанова<sup>1</sup>, А.В. Бондаренко<sup>1</sup>, В.В. Яновская<sup>2</sup>, Т.Г. Глушкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>ГУ “Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины”, г. Киев, Украина

Определена распространенность резистентных к  $\beta$ -лактамам антибиотикам штаммов пневмококков при назофарингеальном носительстве среди детей разных категорий в возрасте до 5 лет и их связь с серотипами.

**Ключевые слова:** *S. pneumoniae*, назофарингеальное носительство,  $\beta$ -лактамы, резистентность.

RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TO  $\beta$ -LACTAMS IN UKRAINE

L.I. Chernyshova<sup>1</sup>, A.M. Gilfanova<sup>1</sup>, A.V. Bondarenko<sup>1</sup>, V.V. Yanovska<sup>2</sup>, T.G. Glushkevych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupic National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI “Ukrainian Center of Diseases Control and monitoring of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

It was determined the prevalence of  $\beta$ -lactam resistant *S. pneumoniae* in nasopharyngeal carriers of different categories of children under 5 and their relationship with serotypes.

**Key words:** *S. pneumoniae*, nasopharyngeal carriage,  $\beta$ -lactams, resistance.

УДК 579.262+582.28:616.071

О.В. Покас<sup>1</sup>, Ж.В. Собкова<sup>2</sup>, Е.О. Синетар<sup>1</sup>

## УТВОРЕННЯ БІОПЛІВОК КЛІНІЧНИМИ ШТАМАМИ ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA*, ВИДІЛЕНИХ З РІЗНОГО БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Головний військово-медичний клінічний центр МО України, м. Київ, Україна

**Вивчена здатність до формування біоплівок 33 штамів грибів роду *Candida*, виділених з різного біологічного матеріалу. Встановлено, що штами грибів, виділені з однотипного біологічного матеріалу, відрізняються за здатністю утворювати біоплівку, тобто, цей показник є штамоспецифічним. Найбільш кількісну біоплівку утворювали штами, виділені з сечі.**

**Ключові слова:** гриби роду *Candida*, біоплівки

Сучасний період характеризується поступовим переглядом наших уявлень про мікроорганізми як одноклітинні утворення. Все більше накопичується даних про те, що вони являють собою цілісні “надорганізми”, що ведуть соціальний спосіб життя, зі складною багаторівневою соціальною організацією, спрямованою на виживання мікроорганізмів у постійно мінливому агресивному середовищі. Ключовим фактором, що забезпечує збереження виду, є біоплівки [4, 6].

Біоплівки утворюють як бактерії так і гриби. Серед грибів особлива роль належить дріжджоподібним грибам роду *Candida*, оскільки вони здатні викликати широкий спектр інфекцій: від поверхневих захворювань шкіри і слизових оболонок до інвазивних процесів, що можуть вражати практично будь-який орган, часто утворюючи при цьому загрозу для життя хворих. В клініках хірургічного профілю дріжджоподібні гриби входять до числа десяти найбільш виявляємих патогенів, а в відділеннях інтенсивної терапії вони займають п'яте місце, що становить 17,1% від загального числа збудників патологічних процесів [2, 3].

Мікроорганізми в біоплівках ізольовані від зовнішнього середовища, зокрема від проникнення антимікробних препаратів, та проявляють резистентність до антибіотиків і до факторів імунітету. Так, для ерадикації біоплівок *C. albicans* необхідна в 30–2000 разів вища концентрація амфотерицину В, флуконазолу, інтраконазолу, кетоконазолу, ніж для дріжджових планктонних клітин [7, 9].

Частина популяції мікроорганізмів здатна відокремлюватися від біоплівки, вона наділена більшою вірулентністю, ніж планктонні клітини і може призводити до гострої гематогенної грибкової інфекції [8].

Здатність дріжджоподібних грибів роду *Candida* утворювати біоплівки є клінічно значуща, оскільки ця властивість є причиною персистентної кандидемії в результаті високої стійкості до традиційних антимікотичних препаратів.

**Метою** даної роботи було визначення здатності формування біоплівок клінічними штамми грибів роду *Candida* виділених з різного біологічного матеріалу.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідах використали 33 штами грибів роду *Candida*, виділених з сечі (6), харкотиння (7), крові (7) та зіву (13) у пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Здатність до формування грибами біоплівок проводили згідно з методикою Романової Ю.М. із співавт. [5]. Культури вирощували при температурі 37 °С в триптиказосоевому бульйоні (TSB) виробництва *bioMerieux*, (Франція). Визначення проводили в плоскодонних планшетах для імуноферментного аналізу. Нічні культури штамів розводили TSB до 10<sup>7</sup> КУО/мл, отримані суспензії по 150 мкл вносили у 96-лункову планшету (по 4 лунки для кожного штаму). Для контролю у 4 лунки вносили поживний бульйон, в якому інкубували культури. Планшети інкубували при 37 °С 48 год. Кількість сформованої біоплівки оцінювали на мікроспектрофотометрі (Rayto RT-2100C Microplate Reader) при довжині хвилі 630 нм по інтенсивності забарвлення спирту. Кількісним визначенням ступеня утворення біоплівок слугували значення оптичної густини (ОД ОГ). Всі дослідження проведені чотириразово.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики [1]. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за критерієм Ст'юдента (t).

© О.В. Покас, Ж.В. Собкова, Е.О. Синетар



**Результати та їх обговорення**

Штами грибів роду *Candida*, виділені з однако-вих біотопів, відрізнялися за здатністю до утворення біоплівки (табл.). Так, штами, виділені з сечі, утворювали біоплівку в межах від  $(0,95 \pm 0,03)$  до  $(0,26 \pm 0,04)$  ОД ОГ. Штами № 366 та № 4 утворювали майже в

4 рази більш кількісну біоплівку ( $p < 0,05$ ), ніж штам № 248 та в 3 рази ( $p < 0,05$ ), ніж штам № 404.

Найбільшу здатність до утворення біоплівки серед грибів, виділених з харкотиння, мав штам № 408 —  $(0,68 \pm 0,08)$  ОД ОГ; в 7,5 разів меншу біоплівку формував штам № 378 —  $(0,09 \pm 0,01)$  ОД ОГ;

**Таблиця.** Кількісна оцінка біоплівок, утворених грибами роду *Candida*, виділених з різного біологічного матеріалу

№ штаму	культура	Біоматеріал	ОД ОГ ( $M \pm m$ )
366	<i>C. tropicalis</i>	сеча	$0,95 \pm 0,03$
4	<i>C. albicans</i>	сеча	$0,48 \pm 0,02$
258	<i>C. tropicalis</i>	сеча	$0,38 \pm 0,1$
248	<i>C. albicans</i>	сеча	$0,26 \pm 0,04$
259	<i>C. albicans</i>	сеча	$0,94 \pm 0,04$
404	<i>C. glabrata</i>	сеча	$0,31 \pm 0,03$
396	<i>C. glabrata</i>	харкотиння	$0,15 \pm 0,01$
391	<i>C. albicans</i>	харкотиння	$0,33 \pm 0,06$
378	<i>C. albicans</i>	харкотиння	$0,09 \pm 0,01$
376	<i>C. albicans</i>	харкотиння	$0,25 \pm 0,04$
408	<i>C. krusei</i>	харкотиння	$0,68 \pm 0,08$
163	<i>C. sake</i>	харкотиння	$0,53 \pm 0,07$
280	<i>C. albicans</i>	харкотиння	$0,17 \pm 0,04$
356	<i>C. krusei</i>	кров	$0,5 \pm 0,04$
1	<i>C. albicans</i>	кров	$0,65 \pm 0,03$
168	<i>C. lusitaniae</i>	кров	$0,39 \pm 0,03$
155	<i>C. albicans</i>	кров	$0,14 \pm 0,03$
156	<i>C. albicans</i>	кров	$0,4 \pm 0,08$
125	<i>C. parapsilosis</i>	кров	$0,26 \pm 0,03$
122	<i>C. sake</i>	кров	$0,23 \pm 0,04$
375	<i>C. albicans</i>	зів	$0,36 \pm 0,07$
373	<i>C. albicans</i>	зів	$0,21 \pm 0,03$
362	<i>C. tropicalis</i>	зів	$0,45 \pm 0,01$
361	<i>C. albicans</i>	зів	$0,22 \pm 0,03$
360	<i>C. albicans</i>	зів	$0,43 \pm 0,08$
400	<i>C. albicans</i>	зів	$0,25 \pm 0,04$
401	<i>C. albicans</i>	зів	$0,36 \pm 0,04$
394	<i>C. albicans</i>	зів	$0,44 \pm 0,01$
384	<i>C. albicans</i>	зів	$0,42 \pm 0,02$
402	<i>C. albicans</i>	зів	$0,34 \pm 0,04$
393	<i>C. albicans</i>	зів	$0,21 \pm 0,02$
374	<i>C. albicans</i>	зів	$0,19 \pm 0,01$
368	<i>C. albicans</i>	зів	$0,15 \pm 0,06$

в 4 рази — штам № 280 —  $(0,17 \pm 0,04)$  ОД ОГ та в 2,7 разів штам № 376 —  $(0,25 \pm 0,04)$  ОД ОГ ( $p < 0,05$ ).

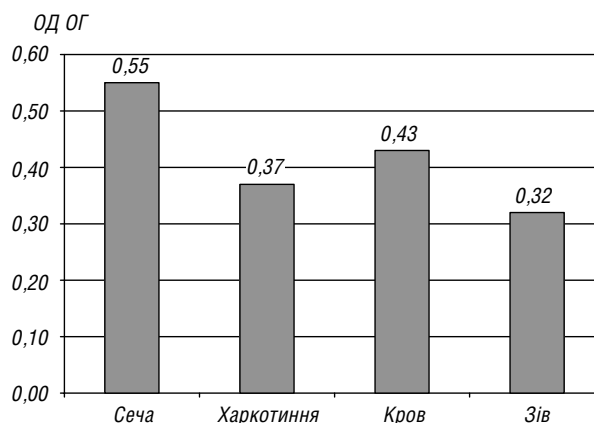
Серед штамів, виділених з крові, більшою здатністю утворювати біоплівку володіє штам № 1 —  $(0,65 \pm 0,03)$  ОД ОГ, ніж штами № 122, 155, 125, 168, виділені з того ж виду біоматеріалу ( $p < 0,05$ ).

Виділені з зіву штами також мали різну здатність щодо утворення біоплівки, кількість її була в межах  $(0,15 \pm 0,06)$  —  $(0,25 \pm 0,04)$  ОД ОГ. Найбільшу, майже однакову, кількість біоплівки утворювали штами № 363, 360, 394, 384 ( $p > 0,05$ ), порівняно зі штамами № 368, 400, 361, 373, 122, 125, 393, 374 ( $p < 0,05$ ).

При аналізі середнього значення кількості утвореної біоплівки штамами, виділеними з різних біоматеріалів (рис.), можна зазначити, що найбільшою здатністю до утворення біоплівок володіли штами виділені з сечі ( $(0,55 \pm 0,12)$  ОД ОГ), а найменшою — штами, виділені з зіву ( $(0,32 \pm 0,03)$  ОД ОГ). Штами, виділені з харкотиння та з крові, мали середнє значення ( $(0,37 \pm 0,11)$  та  $(0,43 \pm 0,07)$  ОД ОГ). За даною характеристикою групи штамів між собою не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

## Висновки

1. Досліджені нами штами грибів, виділені з однотипного біологічного матеріалу, відрізняються



**Рисунок.** Кількісна оцінка біоплівок штамів грибів, виділених з різного біологічного матеріалу

за здатністю утворювати біоплівку, тобто, цей показник є штамоспецифічним.

2. Штами, виділені з зіву, характеризувались найменшою здатністю утворювати біоплівку, найбільшою — штами, виділені з сечі, але без достовірної різниці за даними показниками.

**Перспективи подальших досліджень** мають бути спрямовані на визначення здатності до формування біоплівки грибами роду *Candida* в асоціації з умовно-патогенними бактеріями та вивчення генетичної детермінації процесу біоплівкоутворення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев — Л.: Медгиз, 1962. — 179 с.
2. Голубка О.В. Поширеність кандидозів, загальна характеристика збудника, особливості лабораторної діагностики // Annals of Mechnikov Institute. — 2011. — № 2. — С. 51–59.
3. Оценка способности формировать биопленку грибами рода *Candida*, выделенными из разных источников / В.В. Леонов, В.В. Варничина, Т.Х. Тимохина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2009. — № 2. — С. 91–92.
4. Романова Ю.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и в организме хозяина / Ю.Л. Романова, А.Л. Гинцбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 3. — С. 99–109.
5. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова [и др.] // Журн. микробиол. — 2006. — № 4. — С. 38–42.
6. Hall-Stoodley L. Evolving concepts in biofilm infections / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley // Cell Microbiol. — 2009. — Vol. 11(7). — P. 1034–1043.
7. Antifungal Susceptibility of *Candida albicans* in biofilms / S. Tobudic, C. Kratzer, A. Lassnigg, E. Presterl // Mycoses. — 2011. — Vol. 55(3). — P. 199–204.
8. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle [Electronic recourse] / Uppuluri P., Chaturvedi A.K., Srinivasan A. [et al.] Dispersion as an Important Step in the *Candida albicans* Biofilm Developmental Cycle. PLoS Pathog. — 2010. — 6(3): e1000828. doi:10.1371/journal.ppat.1000828. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847914/> — Name from screen.
9. Fungal biofilm resistance [Electronic recourse] / G. Ramage, R. Rajendran, L. Sherry, C. Williams // Int. J. of Microbiol. — 2012. — Vol. 2012. Article ID 528521. — Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/528521>. — Name from screen.

## ОБРАЗОВАНИЕ БИОПЛЕНОК КЛИНИЧЕСКИМИ ШТАММАМИ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA*, ВИДЕЛЕННЫМИ ИЗ РАЗНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Е.В. Покас<sup>1</sup>, Ж.В. Собкова<sup>2</sup>, Э.А. Синетар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

<sup>2</sup>Главный военно-медицинский клинический центр МО Украины, г. Киев

Изучена способность формировать биопленки 33 штаммов Грибов рода *Candida*, выделенных из разного клинического материала. Установлено, что штаммы грибов, выделенные из однотипного

биологического материала, отличаются по способности образовывать биопленку, этот показатель есть штаммоспецифическим. Наиболее количественную биопленку образовывали штаммы, выделенные из мочи.

**Ключевые слова:** грибы рода *Candida*, биопленки.

## FORMING BIOFILMS BY CLINICAL STRAINS OF *CANDIDA SP.* WHICH ARE ISOLATED FROM DIFFERENT BIOLOGICAL MATERIALS

O.V. Pokas<sup>1</sup>, J.V. Sobkova<sup>2</sup>, E.A. Synetar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI "L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases NAMS of Ukraine", Kyiv

<sup>2</sup>Main military clinical medical center of Ukraine, Kyiv

The ability to form biofilms by 33 strains of *Candida* sp. which are isolated from different biological materials is studied. It is determined that the strains of *Candida* sp., isolated of different biological material, differ in their ability to form biofilms, this index is strains specific. The most quantitative biofilms were formed by strains, isolated from urine.

**Key words:** *Candida* sp., biofilms.

УДК 576.858.4:616-076/078

**I.B. Дзюблик<sup>1</sup>, I.Ф. Самборська<sup>1,2</sup>, Л.С. Котлик<sup>3</sup>, Н.М. Тихенко<sup>3</sup>, Ж.В. Хатинська<sup>4</sup>**

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НОРОВІРУСІВ В УКРАЇНІ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup>Інститут клітинної терапії, Київ, Україна

<sup>3</sup>ДЗ "Одеський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України", Одеса, Україна

<sup>4</sup>ДЗ "Сумський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України", Суми, Україна

*Представлено результати досліджень на норовіруси фекальних проб пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні стаціонари з діагнозом: гостра кишкова інфекція. Застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією з двома способами детекції: електрофоретичною та в режимі реального часу, а також секвенування геномів норовірусів. Встановлено факт циркуляції та описані молекулярно-генетичні особливості норовірусів I та II геногруп серед дітей і дорослих у восьми регіонах України за період 2006-2012 років. Підтверджено етіологічну роль норовірусів у розвитку гострих кишкових інфекцій. Доведено домінування в Україні геноваріанта GII.4 2006b. Обговорено провідне місце норовірусів GII.4 2006b серед чинників норовірусної інфекції, представлених іншими геноваріантами і генотипами норовірусів, в різних країнах світу.*

**Ключові слова:** гострі кишкові інфекції, норовіруси, норовірусна інфекція, генетичні варіанти, методи молекулярної діагностики.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) були завжди і залишаються сьогодні однією з найбільш актуаль-

них медико-соціальних проблем у світі. За частотою та поширеністю їх можна порівняти хіба що з гострими респіраторними захворюваннями серед усіх масових інфекційних хвороб. Щорічно в країнах з низьким і середнім рівнем економічного розвитку до 2 млрд. дітей хворіють на ГКІ та 2,5-3,2 млн. дітей віком до 5 років у світі помирають від них [8].

Провідну роль в етіології ГКІ у дитячій патології відіграють віруси, які спричиняють до 80% захворювань цієї вікової категорії [4]. Серед них найбільше медичне значення мають ротавіруси (РВ) групи А і норовіруси (НВ) I та II геногруп. Щорічна оціночна смертність дітей віком до 5 років складає 450000 осіб від ротавірусної (РВІ) та 200000 осіб від норовірусної (НВІ) інфекції [6, 10]. Важливо також підкреслити, що НВ людини нині конкурують із РВ за лідерські позиції серед збудників ГКІ при масових захворюваннях [9]. Оскільки тягар РВІ в патології дітей знижується завдяки запровадженню програм імунізації, роль НВ в розвитку ГКІ у дітей значно зростає [12].

© I.B. Дзюблик, I.Ф. Самборська, Л.С. Котлик, Н.М. Тихенко, Ж.В. Хатинська

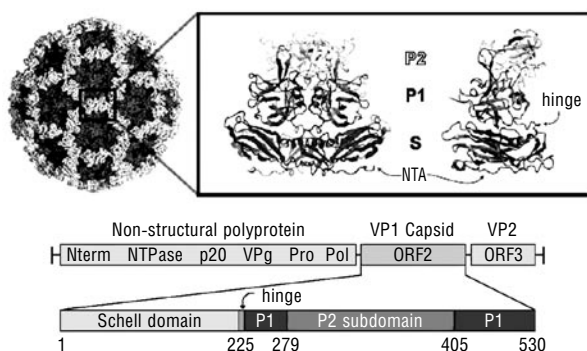
Норовіруси належать до родини *Caliciviridae*, роду *Norovirus*. Це РНК-геномні простої будови віруси розміром близько 27 нм. Капсид НВ має ікосаедральний тип симетрії ( $T=3$ ) і складається з 32 капсомерів, що мають чашоподібні заглибини на поверхні сферичної частки, що відповідно відзеркалено у назві родини (рис. 1).

НВ поділяють на сім генотипів (GI–GVII), з яких представники GI, GVI і GVII виділені виключно від людини, GIII і GV — тільки від тварин, GII і GIV — від людини та тварин. Генотипи поділені на генотипи. Генотипи, в свою чергу, поділяються на субгенотипи або геноваріанти.

НВ GI, як правило, зустрічаються при спорадичній захворюваності та рідко — при спалахах НВІ. Дані щодо поширення НВ GIV представлені в літературі недостатньо. Зв'язок цих вірусів з клінічними проявами інфекції та їх роль в патогенезі захворювання потребує подальшого вивчення.

Найбільш поширеною є генотип GII. За даними досліджень, проведених в різних географічних регіонах, можлива одночасна циркуляція НВ різних генотипів та субгенотипів GII. Штами домінуючого субгенотипу періодично замінюються новими. З початку 90-х років минулого століття спостерігалася послідовна зміна епідемічних варіантів НВ GII субтипу 4 (GII.4), що з'являлися кожні 2 роки та спричинювали масштабні епідемії гострого гастроентериту (ГЕ) в багатьох країнах світу. Це пояснює сучасний рівень уваги до вивчення НВ.

Наукові дослідження щодо вивчення поширення НВ в Україні, їх етіологічної ролі в розвитку ГЕ, особливостей клінічного перебігу у дітей та дорослих, їх молекулярно-епідеміологічної характеристики, необхідності впровадження лабораторної діагностики НВІ в Україні розпочаті та продовжуються на кафедрі вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика [1–3, 5].



**Рисунок 1.** Схематичне зображення норовірусу, організація геному та структура вірусного капсиду (за Prasad B.V. et al.)

**Мета роботи** полягала у вивченні молекулярно-генетичних особливостей НВ, що циркулюють на території України.

### Матеріали і методи дослідження

Для виконання роботи було досліджено проби фекалій осіб з клінічним діагнозом ГЕ або гострий ГЕ. Всі хворі перебували на лікуванні у стаціонарах міст Києва, Львова, Умані (Черкаської області), Дніпропетровська, Запоріжжя, Луганська, Одеси, Сум та Харкова. Таким чином, для отримання об'єктивних результатів нами були обстежені діти і дорослі з півдня та півночі, заходу і сходу, а також центральної частини України. Зважаючи на дані літератури та епідеміологічні особливості НВІ на території сусідніх країн, обстеження хворих проводили в осінньо–зимові періоди 2006–2007 рр. і 2008–2012 рр.

Проби фекалій відбирали в одноразові пластикові контейнери в перші години перебування хворих у стаціонарі до початку лікування. Доставляли в лабораторію кафедри вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика з дотриманням холодового ланцюга, де зберігали при температурі  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Перед дослідженням матеріал розморожували та готували 10% суспензії фекальних проб на буферному розчині.

При дослідженні за допомогою методу ЗТ-ПЛР використовували тест-систему “Амплиценс® Norovirus 1, 2 genotypes” (Росія) з електрофоретичною детекцією, що надає можливість одночасного визначення та диференціювання генетичного матеріалу НВ GI і GII. Аналітична чутливість —  $10^3$  ГЕ в 1 мл, специфічність — 100%. Для проведення ампліфікації використовували термоциклер MyCycler (BioRad, США). Детекцію продуктів ампліфікації здійснювали методом горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі в трис-боратному буфері з бромідом етидію. Відео гель-документування проводили на обладнанні BioRad (США).

Для ЗТ-ПЛР у форматі реального часу використовували тест-систему “Амплиценс — Rotavirus/Norovirus/Astrovirus”. Аналітична чутливість її для НВ —  $5 \cdot 10^3$  ГЕ/мл, специфічність — 100%. Ампліфікацію та детекцію здійснювали на термоциклері “Rotor Gene 6000” (Corbett Research, Австралія).

### Результати та їх обговорення

Відомо, що НВ спричинюють до 90% спалахів гострих ГЕ вірусної природи в різних країнах світу [4]. Так, в Японії в 1995 р. епідемію НВІ було охоп-

лено 5 мільйонів дітей [14]. В США, за повідомленням CDC, з 2007 по 2010 р. зареєстровано 757 спалахів ГКІ, спричинених НВ. В Європі впродовж 2001–2006 рр. зафіксовано 7636 спалахів гострих ГЕ норовірусної етіології [7]. У Великобританії щорічно реєструють близько 3 мільйонів випадків НВІ [11]. В 2009 р. у цій країні тільки у лікувальних закладах було зареєстровано понад 2300 спалахів і 24 тисячі хворих [13]. Більшість таких спалахів виникає у школах, інтернатах, лікувальних закладах, санаторіях, таборах дитячого і туристичного відпочинку, військових підрозділах, на круїзних лайнерах, спортивних базах, у закладах для літніх людей та в інших установах, де люди перебувають в умовах обмеженого простору [7, 13].

За результатами досліджень даної роботи у 174 зразках з 610 (2,20%) був виявлений генетичний матеріал НВ GI і GII. Відсоток НВІ в структурі спорадичних захворювань на ГКІ у дітей з різних регіонів України у 2007 р. коливався від 10,00% у Києві до 58,00% у Львові (табл. 1).

У більшості міст, а саме: в Харкові (80,00%), Сумах (87,88%), Одесі (90,00%), Львові (91,38%) переважно виявлявся генетичний матеріал НВ GII. У Запоріжжі та Луганську було виявлено виключно НВ GII. Тоді як в Умані Черкаської області (72,22%) та у Києві (60,00%) у більшому відсотку випадків визначено фрагменти РНК НВ GI (рис. 2).

При аналізі отриманих даних встановлено, що в Україні в осінньо-зимовий період 2006–2007 рр. в середньому у 23,00% випадків ГКІ етіологічними агентами захворювань були НВ GI та НВ GII зі значною перевагою НВ GII, які виявлялися в 79,89% всіх випадків НВІ (рис. 3).

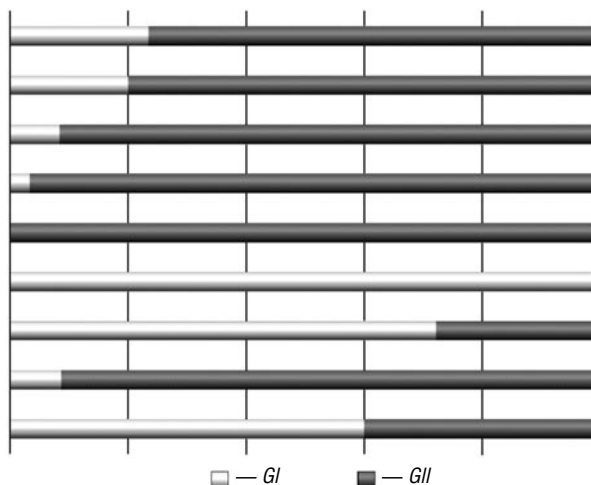
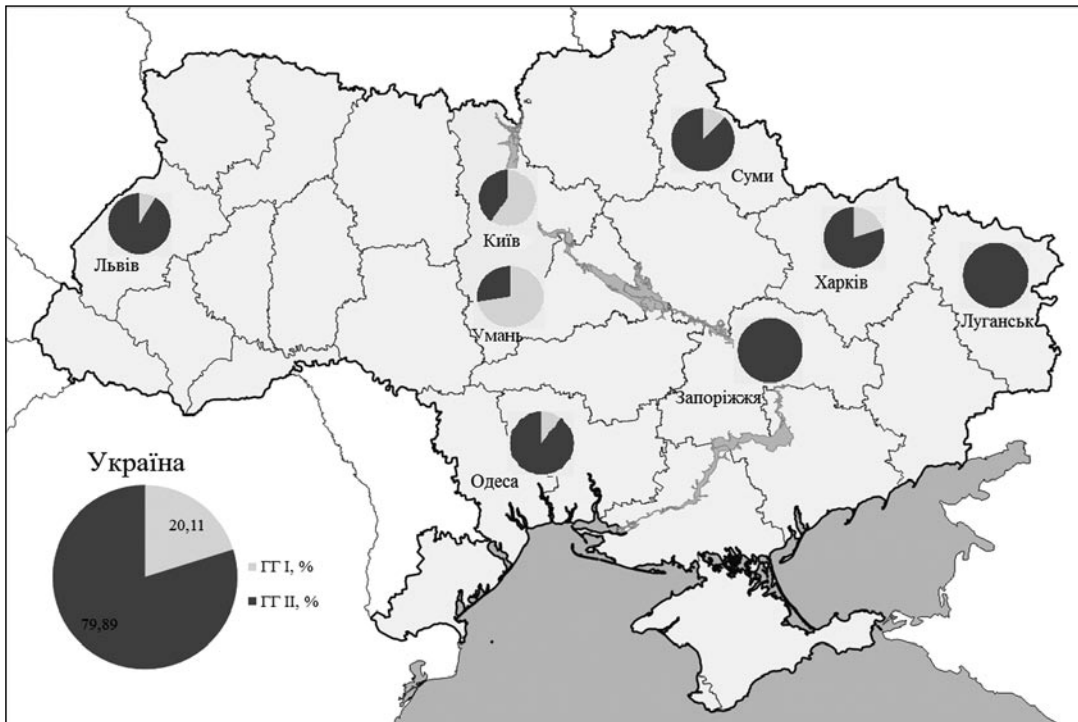


Рисунок 2. Співвідношення виявлених норовірусів I та II геногруп у різних регіонах України

Беручи до уваги унікальність географічного розташування Одеської області, яка знаходиться на півдні України та північному заході Причорномор'я, а також є важливим портовим центром і характеризується активною міграцією населення, саме цей регіон нами було обрано для вивчення циркуляції НВ GII в динаміці за період 2006–2012 рр. Для порівняння аналогічне дослідження було проведено в Сумській області, яка розташована на північно-східному кордоні України і також характеризується активною міграцією населення. В результаті спостереження було зареєстровано максимальне підвищення захворюваності на НВІ в 2006–2007 рр. з наступним стійким зниженням у 2008–2009 рр. в обох областях. Показники виявлення геномного матеріалу НВ у 2010–2012 рр. виявилися вище, ніж за попередній період (2008–

Таблиця 1. Результати виявлення норовірусів та розподілу їх на I та II геногрупи в регіонах України

Місто	Всього досліджено	Всього позитивних		GI, абс	GII, абс	GI% від поз	GII% від поз
		абс.	%				
Київ	100	10	10,00	6	4	60,00	40,00
Львів	100	58	58,00	5	53	8,62	91,38
Умань	100	18	18,00	13	5	72,22	27,78
Запоріжжя	23	13	56,52	0	13	0,00	100,00
Луганськ	17	2	11,76	0	2	0,00	100,00
Одеса	70	10	14,29	1	9	10,00	90,00
Суми	100	33	33,00	4	29	12,12	87,88
Харків	100	30	30,00	6	24	20,00	80,00
Україна	610	174	28,52	35	139	20,11	79,89



**Рисунок 3.** Співвідношення виявлених норовірусів I та II генотипів в окремих регіонах та в Україні в цілому

2009 рр.) в Сумській області, а в Одеській вони продовжували знижуватися (рис. 4).

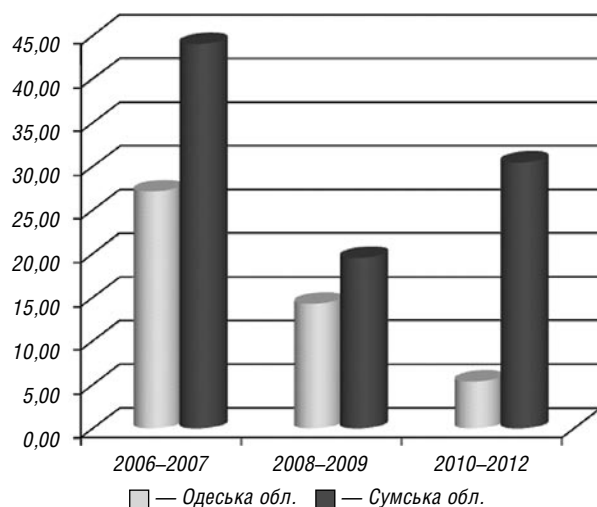
Згідно з даними літератури, японські дослідники, вивчаючи поширення різних генотипів і геноваріантів НВ серед осіб до 18 років зі спорадичними випадками ГКІ за період 2000–2012 рр. в 96% всіх випадків визначали НВ GII. Найбільш поширеним був GII.4, який складав 70% капсидних генотипів і 60% полімеразних [12]. Зважаючи на те, що секвенування є стандартним методом швидкої

оцінки генотипів завдяки широкому спектру детекції та відносно високій розрізняльній здатності, нами було відібрано шляхом випадкової вибірки кілька позитивних на НВ GII матеріалів для проведення секвенування геномів вірусів. За результатами секвенування та порівняння визначених нуклеотидних послідовностей НВ у нашій роботі, всі вони були віднесені до GII.4 2006b.

Виявлений у наших дослідженнях GII.4 2006b показав високий рівень ідентичності нуклеотидної послідовності з НВ GII, що раніше був виявлений в Росії (Нижній Новгород), Білорусі, Нідерландах (Nijmegen115/2006/NL, EF126966), США (OSD-CS/2006/USA, EU078417), Великій Британії (Lincoln House/2006/UK, DQ676865), Японії (Kashiwa/061256/2006/JP, AB294793), Таїланді. GII.4/2006b є домінуючим у більшості країн світу і до цього часу [7, 9, 11–13, 15].

### Висновки

1. Вперше проведені дослідження з метою вивчення НВ, які охопили вісім регіонів України.
2. Встановлено факт циркуляції НВ першої та другої генотипів в Україні.
3. Доведена етіологічна роль НВ у розвитку ГКІ.
4. Вивчена провідна роль НВ GII у спричиненні НВІ в Україні (79,89%).



**Рисунок 4.** Динаміка виявлення норовірусів II генотипу за період 2006–2012 рр.

5. Встановлено домінування геноваріанту GII.4/2006b в Україні в період 2006–2012 рр.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні поширення та циркуляції варіантів різних генотипів НВ в Україні з ви-

користанням провідних методів молекулярної діагностики; визначенні рівня захворюваності на НВІ з метою впровадження лабораторної діагностики НВІ та епідеміологічного нагляду за нею.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вірусні захворювання кишечника у дітей / О.Б. Надрага, Г.О. Литвин., І.В. Дзюблик [та ін.] // Жур. "Перинатологія і педіатрія". — 2008. — № 2 (34). — С. 107–111.
2. Комплексне застосування методів полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу для діагностики норовірусної інфекції у дітей в Україні / І.Ф. Самборська, І.В. Дзюблик, І.Г. Костенко [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2011. — Вип 20., Кн. 2. — С. 611–615.
3. Лабораторна діагностика норовірусної інфекції в умовах практичної вірусологічної лабораторії / І.В. Дзюблик, І.Ф. Самборська, І.Г. Костенко [та ін.] // Методичні рекомендації. — Київ, 2012. — 22 с.
4. Норовирусы как этиологический фактор острых кишечных инфекций у детей раннего возраста в Новосибирске / С.А. Боднев, В.В. Малеев, Е.В. Жираковская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 40–44.
5. Сучасні методи лабораторної діагностики норовірусної інфекції в Україні / І.Ф. Самборська, І.В. Дзюблик, І.Г. Костенко [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини (збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру "ГВКВ" МО України). — Київ, 2010. — Вип. 16. — С. 399–404.
6. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J.E. Tate, A.H. Burton, C. Boschi-Pinto // Lancet Infect. Dis. — 2012. — Vol. 12 (2). — P. 136–141.
7. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the foodborne viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006 / A. Kro-
8. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done / T. Wardlaw, P. Salama, C. Brocklehurst [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 375(9718). — P. 870–872.
9. Emergence of norovirus GII/4 2006a and 2006b variants in hospitalized children with acute gastroenteritis in Thailand / A. Thongprachum, W. Chan-It, N. Khamrin [et al.] // Clin. Lab. — 2013. — Vol. 59(3–4). — P. 271–276.
10. Glass R.I. Current Concepts: Norovirus Gastroenteritis / R.I. Glass, U.D. Parashar, M.K. Estes // New Eng. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1776–1785.
11. Longitudinal study of infectious intestinal disease in the UK (IID2 study): incidence in the community and presenting to general practice / C.C. Tam, L.C. Rodrigues, L. Viviani [et al.], S.J. IID2 Study Executive Committee // Gut. — 2012. — Vol. 61(1). — P. 69–77.
12. Molecular epidemiology of noroviruses associated with acute sporadic gastroenteritis in children: global distribution of genogroups, genotypes and GII.4 variants / T.N. Hoa Tran, E. Trainor, T. Nakagomi [et al.] // J. Clin. Virol. — 2013. — Vol. 56(3). — P. 185–193.
13. Molecular evolution of GII-4 norovirus strains / K. Zakikhany, D.J. Allen, D. Brown, M. Iturriza-Gómara [Electronic resource] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7(7): e41625. — Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041625>. — Name from screen.
14. Sequence analysis of SRSV in fecal specimens from an epidemic of infantile gastroenteritis October to December 1995 Japan / S. Matsuno, R. Sawada, K. Kimura [et al.] // J. Med. Virol. — 1997. — Vol. 52 (4). — P. 377–380.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСОВ В УКРАИНЕ

І.В. Дзюблик<sup>1</sup>, І.Ф. Самборська<sup>1,2</sup>, Л.С. Котлик<sup>3</sup>, Н.Н. Тихенко<sup>3</sup>, Ж.В. Хатынская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

<sup>2</sup>Институт клеточной терапии, Киев, Украина

<sup>3</sup>ГУ "Одесский областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины", Одесса, Украина

<sup>4</sup>ГУ "Сумской областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины", Сумы, Украина

Представлены результаты исследований на норовирусы фекальных проб пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары с диагнозом: острая кишечная инфекция. Применен метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с двумя способами детекции: электрофоретической и в режиме реального времени, а также секвенирование геномов норовирусов. Установлен факт циркуляции и описаны молекулярно-генетические особенности норовирусов I и II геногрупп среди детей и взрослых из восьми регионов Украины за период 2006–2012 гг. Подтверждена этиологическая роль норовирусов в развитии острых кишечных инфекций. Показано доминирование в Украине геноварианта GII.4 2006b. Обсуждено ведущее место НВ GII.4 2006b среди возбудителей норовирусной инфекции, представленных другими геновариантами и генотипами норовирусов, в разных странах мира.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, норовирусы, норовирусная инфекция, генетические варианты, методы молекулярной диагностики.

## MOLECULAR GENETIC SPECIFICS OF NOROVIRUSES IN UKRAINE

I. Dziublyk<sup>1</sup>, I. Samborska<sup>1, 2</sup>, L. Kotlyk<sup>3</sup>, N. Tikhenko<sup>3</sup>, Z. Khatynska<sup>4</sup><sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Institute of cell therapy, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>SI "Odesa Regional Laboratory Center of the State Sanitary Epidemiological Service of Ukraine, Odesa, Ukraine<sup>4</sup>SI "Sumi Regional Laboratory Center of the State Sanitary Epidemiological Service of Ukraine, Sumi, Ukraine

Herein we present the results of the norovirus analysis of fecal samples from patients hospitalized into infectious healthcare settings with acute gastroenteritis. The method of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) has been applied with two detection ways: electrophoresis and real-time detection, as well as norovirus genome sequencing. The fact of circulation of GI and GII noroviruses among children and adults from eight regions of Ukraine during 2006–2012 has been identified, and the molecular and genetic peculiarities thereof have been provided. The role of norovirus GII.4 2006b in the development of acute gastroenteritis has been confirmed. The dominance of GII.4 2006b genetic variant in Ukraine is demonstrated. The leading role of NV GII.4 2006b among agents of Norovirus infection represented by other NV genetic variants and genotypes in different countries of the world is discussed.

**Key words:** acute gastroenteritis, noroviruses, norovirus infection, genetic variants, molecular diagnostics methods.

УДК 578.835.16:57.083.2

Л.М. Гриценко

## ЧУТЛИВІСТЬ ПЕРЕВИВНИХ ЛІНІЙ КЛІТИН ДО ВІРУСІВ ЕСНО, ВИДІЛЕНИХ ВІД ЗДОРОВИХ ТА ХВОРИХ ОСІБ

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

Найбільшу чутливість до вірусів ЕСНО серед досліджених перевивних клітинних культур (HEp-2, RD, Vero) проявляла лінія RD. Ряд чутливості клітинних культур для штамів, ізольованих від здорових осіб, виглядав як RD > пер-2 > Vero, а для штамів, ізольованих від хворих осіб трохи інакше — RD > Vero > пер-2. Інфекційна активність штамів, виділених від хворих, виявилася більшою у порівнянні зі штамми, виділеними від здорових осіб, на двох культурах клітин RD, Vero.

**Ключові слова:** перевивні лінії клітин, ентеровіруси, чутливість клітинних культур.

За рекомендаціями ВООЗ, для виділення та ідентифікації ентеровірусів сучасна практична вірусологічна лабораторія повинна мати декілька ліній клітинних культур, які характеризуються високою чутливістю та невибагливістю до умов культивування. Таким вимогам клітинних культур відповідають клітини епітеліального походження та фібробластоподібні лінії. Із епітеліальних клітинних ліній це первинно-трипсинізовані культури

нірок мавп, поросят, ембріонів людини тощо. Тому ВООЗ рекомендують використовувати лінії HEp-2, RD, HeLa, RPMI, Vero, L20B та ін. [1–4].

**Мета дослідження** — вивчити чутливість перещеплювальних клітинних культур HEp-2, Vero та RD до ЕСНО вірусних ізолятів 3, 6, 11, 13, 24 та 30 типів, а також надати порівняльну характеристику зазначених ліній клітин до ЕСНО-ізолятів від здорових та хворих осіб, що дало б підґрунтя для підбору оптимальних умов при виділенні вірусів ЕСНО у практичних вірусологічних лабораторіях.

**Матеріали і методи дослідження.** Відомо, що поліовіруси та віруси Коксакі В добре розмножуються в клітинах HEp-2, поліовіруси та деякі віруси Коксакі А, та більшість типів вірусів ЕСНО викликають ЦПД в культурі клітин RD [4]. Базовою для порівняння чутливості перещеплювальних культур клітин була лінія HEp-2.

Було встановлено, що віруси ЕСНО різних типів, ізольованих від здорових та хворих осіб, найкраще розмножувалися і давали найбільші титри на лінії RD —  $3,97 \pm 0,18$  і  $4,25 \pm 0,19$  від-



**Таблиця.** Середній титр штамів вірусів ECHO 3,6,11,13,24 та 30 типів в дослідних культурах клітин

Дослідний вірусний матеріал	Кількість штамів	Середні інфекційні титри вірусів на різних лініях перещеплювальних клітинних культур ( $-lg_{10}$ )			P
		HEp-2	Vero	RD	
всі штами	37	3,17±0,17	2,98±0,18	4,11±0,19	P1<0,05 P2<0,05
штами, ізолювані від здорових осіб	18	3,29±0,18	2,08±0,18	3,97±0,18	P1<0,05 P2<0,05
штами, ізолювані від хворих осіб	19	3,06±0,18	3,27±0,18	4,25±0,19	P1>0,05 P2<0,05

*Примітка:* Достовірність різниці показників між титрами вірусів ECHO на культурах клітин — P1 — HEp-2 і Vero; P2 — HEp-2 і RD.

повідно. Для штамів, ізолюваних від здорових осіб, найменші показники титрів реєстрували на лінії Vero — 2,08±0,18. Для штамів ізолюваних від хворих осіб найменші титри реєстрували на культурі клітин HEp-2 — 3,06±0,18 (табл.).

У досліджуваних штамів вірусів ECHO 3, 6, 11, 13, 24 і 30 типів, ізолюваних від здорових осіб, на лінії клітин RD, титри вірусів були вищими у 72,22% штамів, а на культурі клітин Vero у 72,22% штамів реєстрували зниження титру вірусів. Порівняльна характеристика чутливості різних ліній клітин має такий вигляд — RD>HEp-2>Vero.

Для всіх ізолятів вірусів ECHO, виділених від хворих осіб, лінія клітин RD теж виявилася найбільш чутливою. Саме на ній відмічали зростання титру вірусів для 89,47% штамів. Менш чутливою є лінія клітин Vero, на якій відмічали зниження титрів лише у 42,10%. Для цих штамів ряд порівняльної характеристики чутливості дещо інакший — RD>Vero>HEp-2.

10,53% штамів мали однаковий титр на всіх трьох використаних лініях клітин — HEp-2, Vero, RD.

Можливо, найвища чутливість клітинної культури RD до дослідних вірусів пояснюється відповідністю рецепторів вірусів з ко-рецепторами клітин. Адже за літературними даними відомо, що необхідною умовою для проникнення вірусу в клітину є присутність на клітинній мембрані рецепторів, специфічних не лише для певного виду ентеровірусу, а навіть типу його типу [4, 5]. Але в багатьох випадках цього буває недостатньо. Для інтерналізації комплексу

ентеровірусу з рецептором, як правило, необхідна взаємодія з ко-рецептором. Дослідні штами вірусів ECHO 3, 6, 11, 13, 24, 30 типів мають відповідні ко-рецептори до рецепторів DAF та HS, які знаходяться на клітинах рабдомиосаркоми.

За даними Ф.А. Фадеєва [5], до клітинних рецепторів DAF відповідними є декілька видів корецепторів — CD55, CD59, CAR. У вірусів ECHO відомі лише два корецептори CD59 та  $\beta_2$ -мікроглобулін. Лише одним ко-рецептором CD59 взаємодіють віруси з клітинними рецепторами DAF, які є на клітинах RD. Хоча деякі типи вірусів ECHO не мають спорідненості з DAF, як наприклад віруси ECHO 1 та 9 типів, що не мають відповідних ко-рецепторів. Зміна рецепторної специфічності може бути обумовлена точковою мутацією, яка відбувається в структурній частині геному вірусів. Це може бути поясненням більшої чутливості культури клітин HEp-2, ніж Vero до штамів, ізолюваних від здорових осіб, та більшої чутливості культури клітин Vero до штамів, ізолюваних від хворих осіб, ніж культури клітин HEp-2.

**Висновки.** За результатами проведених досліджень рекомендовано з метою виділення та ідентифікації вірусів ECHO 3, 6, 11, 13, 24, 30 типів, при обстеженні здорових осіб, клітинні культури у порядку зменшення їх чутливості, а саме: RD, HEp-2, Vero, а при обстеженні хворих осіб — RD, Vero, HEp-2.

**Перспективи подальших досліджень.** В умовах стрімкого розвитку нано-технологій планується визначити генетичними методами, сайти генетичної спорідненості вірусів ECHO із культурами клітин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анджаларидзе О.Г. Культура ткани в вирусологических исследованиях / О.Г. Анджаларидзе, В.И. Гаврилов, Б.Ф. Семёнов. — М.: Медицина, 1962. — 234 с.
2. Ворошилова М.К. Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций / М.К. Ворошилова, В.И. Жевандрова, М.С. Балаян — Москва, 1964. — 152 с.

3. Гаврилов В.И. Перевиваемые клетки в вирусологии / В.И. Гаврилов. — М.: Медицина, 1964. — 184 с.
4. Рекомендации по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита. Женева: ВОЗ, 2005. — 25 с.
5. Фадеев Ф.А. Рецепторная специфичность энтеровирусов человека / Ф.А. Фадеев, А.Г. Сергеев, А.В. Новоселов // Вопросы вирусологии. — 2008. — № 1. — С. 4–9.

### ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРЕВИВАЕМЫХ ЛИНИЙ КЛЕТОК К ВИРУСАМ ECHO, ВЫДЕЛЕННЫМ ОТ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЛИЦ

Л.М. Гриценко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина  
Наибольшую чувствительность к вирусам ECHO среди исследованных перевиваемых клеточных культур (HEp-2, RD, Vero) проявляла линия RD. Ряд чувствительности клеточных культур для штаммов, изолированных от здоровых лиц, выглядел как RD>HEp-2>Vero, а для штаммов, изолированных от больных лиц немного иначе — RD>Vero>HEp-2. Инфекционная активность штаммов, выделенных от больных, оказалась большей по сравнению со штаммами, выделенными от здоровых лиц, на двух культурах клеток RD, Vero.

**Ключевые слова:** перевиваемые линии клеток, энтеровирусы, чувствительность клеточных культур.

### SENSITIVITY OF PASSAGING CELL LINES FOR ECHO VIRUSES ISOLATED FROM HEALTHY AND SICK PERSONS

L.M. Gritsenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The most sensitive among the studied viruses ECHO continuous cell cultures (HEp-2, RD, Vero) showed a line RD. A number of sensitivity of cell culture strains isolated from healthy individuals looked like RD>HEp-2> Vero, and strains isolated from sick people a little differently — RD> Vero> HEp-2. Infectivity strains isolated from patients was higher than with the strains isolated from healthy individuals, two cell cultures RD, Vero.

**Key words:** passaging cell lines, enteroviruses, cell cultures sensitivity.

УДК 616–092+577.151.6:759.84/262+619.9

**В.Ф. Марієвський, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан, Г.В. Матошко, О.С. Макушенко**

## ВОДНИЙ БАСЕЙН ЗАМКНУТОГО ЦИКЛУ ЯК МОЖЛИВИЙ РЕЗЕРВУАР ЗБУДНИКА СИНЬОГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна

Наведені результати бактеріологічних досліджень обміненія поверхонь басейну замкнутого циклу з підігрівом води (ванни-джакузі) синьогнійною паличкою. Збудник інфекції був виділений із біоплівки на стінках, решітках та дні ванни і став причиною гнійно-запального ураження шкіри спини пацієнтки П. Встановлена стійкість виділеного збудника до дії регламентованих концентрацій дезінфекційного засобу.

Обґрунтована необхідність термінової розробки нових нормативних документів з режимів дезінфекції, застосування сучасних дезінфекційних засобів.

**Ключові слова:** умовно-патогенні мікроорганізми, синьогнійна паличка, біоплівка, дезінфекційні заходи, дезінфекційні препарати.

В сучасних умовах з метою оздоровлення населення все більшого поширення набуває використання водних басейнів замкнутого циклу, як в побуті так і на інших об'єктах, в яких передбачено різного виду водні процедури. Такими басейнами замкнутого циклу є ванни-джакузі, гідромасажні, термальні, фізіотерапевтичні ванни, плавальні басейни, рекреаційні басейни.

Приводом для проведення представленого дослідження було виявлення у громадянки П.

© В.Ф. Марієвський, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан, Г.В. Матошко, О.С. Макушенко

ураження шкіри спини гнійно-запального характеру, викликаного збудником *P. aeruginosa*. Хвора пов'язує ураження з відвідуванням водного басейну закритого циклу, ванни-джакузі в одному з приватних спортивних комплексів.

Слід зазначити, що останнім часом синьогнійна інфекція розглядається як агресивна і досить широко поширена серед населення. *P. aeruginosa* у 25% є збудником гнійно-септичних процесів у хірургічних хворих, головним збудником пневмоній у пацієнтів з нейропенією та ВІЛ-позитивних осіб, при ендокардитах, при протезуванні клапанів серця та суглобів, у випадках нозокоміального менінгіту та абсцесу мозку після нейрохірургічних операцій тощо [2].

Синьогнійна паличка широко прширена в навколишньому середовищі. Суттєве значення в циркуляції збудника має як прісна, так і солоня вода, в якій вона, за певних умов, може виживати до року. Часто даний мікроб входить до складу нормальної мікрофлори паху, носа, вух, шлунково-кишкового тракту людини. Є повідомлення про транзиторне (до 6,0%) або постійне (7,0–25%) носійство людиною збудника.

Шляхи інфікування при синьогнійній інфекції можуть бути різні: контактний, повітряно-крапельний, фекально-оральний. *P. aeruginosa* потрапляє на слизові оболонки, рани, опікову поверхню та мацеровану шкіру і викликає локальні запальні процеси. В результаті бактеріємії виникають вторинні гнійні осередки інфекції, сепсис, внутрішньо-судинне згортання крові, респіраторний стрес-синдром, шок [8].

Синьогнійна паличка займає особливе місце серед збудників інфекцій, оскільки відрізняється особливою, вкрай вираженою, природною стійкістю до більшості протимікробних препаратів. Крім того, даний мікроб за певних умов продукує полісахаридний слиз і досить швидко формує біоплівку як в організмі, так і на твердих поверхнях, що значно підвищує її захисний бар'єр від протимікробних засобів. В свою чергу, це явище призводить до того, що традиційні бактеріологічні методи часто не виявляють бактерій, що беруть участь у формуванні біоплівок. Застосовані в сучасних умовах найновіші молекулярні, геномні, транскрипційні та протеомні методи дають можливість стверджувати, що при виділенні чистої культури традиційними бактеріологічними методами виявляється лише 1,0% клітин патогенного мікробіоценозу, що часто вводить в оману подальші спрямування епідеміологічного нагляду.

Актуальність даної роботи полягає в тому, що вітчизняна література проблему синьогнійної інфекції

визначає як інфекцію, пов'язану з наданням медичної допомоги. В той же час, у закордонних публікаціях описані факти побутового інфікування шкіри та органів дихання населення, яке отримує водні процедури в басейнах замкнутого циклу з підігрівом води. В більшості випадків етіологічними чинниками були мікроорганізми виду *P. aeruginosa*, *C. minutissimum*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, бета-гемолітичні стрептококи, дерматофіти [9–12]. Факт інфікування хворих в процесі користування термальними ваннами підтверджено виділенням збудника тієї чи іншої інфекції. Серед клінічних діагнозів, пов'язаних з інфікуванням у воді замкнутих басейнів, частіше за все зустрічаються синьо-гнійні фолікуліти, причому кількість виділених збудників з води та змивів з басейна в цих випадках була досить високою (13000–40000 КУО/100 мл). Основною причиною таких епідемічних ситуацій більшість авторів вважає відсутність нових нормативних документів, які б регулювали порядок обробки та дезінфекції води басейну, в тому числі як безпосередньо поверхонь вказаних ємностей, так і застосування сучасних дезінфекційних засобів, що володіють новими властивостями, здатними забезпечити знезараження.

**Метою роботи** було вивчення бактеріального обсеменення води і поверхонь водного басейну замкнутого циклу (ванни-джакузі) патогенною мікрофлорою і розробка пропозицій по забезпеченню профілактики інфікування населення.

### Матеріали і методи

Проведено санітарно-гігієнічні обстеження спортивного комплексу і бактеріологічне обстеження блоку з ванною-джакузі води на вході і виході з ванни, води у ванні, змивів з внутрішньої поверхні ванни-джакузі і допоміжних об'єктів блоку. Проведено дослідження дезінфікуючої активності застосованого м'якого засобу з вмістом хлорутримуючого засобу, що використовували для миття ванн, дезінфекції води та поверхонь ванни. Визначали залишкову кількість хлору в воді ванни.

При огляді внутрішньої поверхні ванни-джакузі була виявлена слизова біоплівка, причому більш виражена на бокових стінках ванни по верхньому рівню води.

Перед спуском води з ванни було проведено забір проб з відстійника з метою визначення мікрофлори води та концентрації залишкового хлору. Забір проб та бактеріологічне дослідження проводили відповідно до вимог [5].

Змиви з поверхонь та інших дослідних об'єктів засівали на рідкі і щільні поживні середовища.

Посіви інкубувалися в термостаті впродовж 24 год при  $t +37\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Ідентифікація виділених штамів до виду проводилася на апараті "Vitek".

В процесі роботи вивчали і стійкість виділених штамів до дії дезінфікуючого хлорутримуючого засобу [6].

Рівень залишкового хлору у воді ванни визначили йодометричним методом згідно нормативних документів [1].

### Результати досліджень і обговорення

В процесі санітарно-гігієнічного обстеження оздоровчого блоку встановлено, що знезараження води в ванні-джакузі проводиться згідно з рекомендаціями [7], які чинні і на теперішній час.

Постійна концентрація залишкового хлору в воді, відповідно до вимог, повинна підтримуватися на рівні 0,5–0,7 мг/л. На об'єкті, за даними "Реєстраційного журналу контролю залишкового хлору", у воді ванни-джакузі виявлено коливання концентрацій хлору, в окремі дні — до нульового значення.

Профілактична дезінфекція ванни-джакузі проводилася миючим препаратом з гіпохлоритом натрію згідно з методичними вказівками [4].

Бактеріологічними дослідженнями встановлено, що загальне мікробне число в 1 мл. проби води становило 0,4 КУО/мл. В пробах води ванни-джакузі бактерії кишкової групи та інші види бактерії не були виявлені. Рівень залишкового хлору у воді ванни на час забору проб був у межах 0,44–0,88 мг/л (табл. 2). Колі-індекс та загальне мікробне число становили <10,0.

Аналіз даних контролю рівня залишкового хлору у воді ванни показав значні щодобові його

коливання в бік зниження від норми, а в окремі дні — до 0,0 мг/л., тобто його відсутність.

У змивах з поверхні стінок, дна, зливних решіток ванни-джакузі в усіх пробах було виділено умовно-патогенний мікроорганізм *P. aeruginosa*. Крім синьогнійної палички з вказаних поверхонь були виділені інші мікроорганізми, що при ідентифікації віднесені до непатогенних мікроорганізмів (табл. 1).

Дослідження стійкості виділеного штаму *P. aeruginosa* до дії хлорутримуючого дезінфікуючого засобу, що застосовувався для дезінфекції на даному об'єкті, виявило високу стійкість його навіть до найвищої регламентованої для води басейнів концентрації залишкового хлору — 0,7 мг/л (табл. 2). Тільки підвищення рівня залишкового хлору води до 1,0 мг/л дозволило знезаразити виділений штам *P. aeruginosa*.

Виходячи з наведених результатів, слід зазначити, що використання води в басейнах замкнутого циклу, особливо з її підігрівом та барботуванням, потребує вжиття адекватних заходів, які б унеможливили передачу збудників різних інфекцій. Адже існуючі нормативні акти, що регламентують процеси знезараження води та поверхонь цих об'єктів 20–30 річної давнини не враховують ряд нових технологічних процесів. Так, рекомендована температура води у ванні-джакузі становить 35–40 °С. При такій температурі розчинність хлору зменшується більш ніж у 2 рази [10]. Природно, що барботування води значно прискорює процес видалення з неї хлору. І, як результат, контрольні заміри залишкового хлору у воді ванни свідчать про неможливість забезпечити його постійну кількість в межах 0,5–0,7 мг/л., як рекомендовано нормативами. Слід зазначити, що навіть ці концентрації

**Таблиця 1.** Бактеріологічне забруднення поверхонь ванни-джакузі умовно-патогенною мікрофлорою

№ п/п	Точка відбору змивів з поверхонь	Вид виділених мікроорганізмів
1.	стінка стічного резервуару № 1	<i>Granulicatelle elegans</i>
2.	стінка стічного резервуару № 2	<i>Kokuria varians</i>
3.	стінка ванни-джакузі (ліва)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4.	стінка ванни-джакузі (права)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5.	дно ванни-джакузі	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6.	зливна решітка ванни-джакузі (ліва)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Granulicatelle elegans</i> <i>Micrococcus lutea</i>
7.	зливна решітка ванни-джакузі (права)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Granulicatelle elegans</i> <i>Micrococcus lutea</i>

**Таблиця 2.** Бактеріологічне забруднення води та вміст залишкового хлору в воді ванни-джакузі

№	Точка відбору проб води	Вміст залишкового хлору	Вид виділених мікроорганізмів
1.	ванна-джакузі проба № 1	0,44 мг/л	Бактерій кишкової групи та ентерококів не виявлено
2.	ванна-джакузі проба № 2	0,88 мг/л	<i>M. lutea.</i> Бактерій кишкової групи та ентерококів не виявлено
3.	ванна-джакузі проба № 3	0,88 мг/л	<i>M. lutea.</i> Бактерій кишкової групи та ентерококів не виявлено

хлору не забезпечують знезараження, коли мова йде про синьогнійну паличку, а потребує дозу хлору збільшити до рівня 1 мг/л.

Враховуючи частоту транзитного (до 6,0%) та постійного (до 25,0%) носійства у населення синьогнійної палички, неефективну дезінфекцію, природню стійкість даного збудника інфекції до протимікробних засобів, здатність його утворювати біоплівки та досить сприятливі умови до розмноження (температура та вологість), ванна-джакузі у нашому випадку стала місцем інфікування пацієнта синьогнійною паличкою при відвідуванні об'єкту громадського користування.

**Висновок.** Для знезараження води в указаних басейнах вважаємо за необхідне рекомендувати використання реагентів, як б забезпечували пролонговане та ефективне знезараження біоплівки мікроорганізмів на стінках басейнів замкнутого циклу, наприклад похідних полігексаметиленгуанідину.

**Перспектива подальших досліджень.** З метою недопущення інфікування населення при користуванні басейнами замкнутого циклу з підігрівом води (ванни-джакузі, гідромасажні та інші фізіотерапевтичні ванни), необхідно терміново розробити нові нормативні документи щодо знезараження води та обробки поверхонь цих об'єктів.

#### ЛІТЕРАТУРА

- ГОСТ 11086–76 “Визначення масової частки (вмісту) хлору”.
- Илючевич Г.В. Синегнойная инфекция: в новый век со старой проблемой / Г.В. Илючевич // Медицинские новости. — 2004. — № 3. — С. 1–15.
- Карюхина Т.В. Технические записки по проблемам воды / Т.В. Карюхина. — М.: Стройиздат, 1983. — 124 с.
- Методические указания по проведению профилактической дезинфекции в спортивных плавательных бассейнах” № 28–2/6 от 31.03.1980 р., М. — 23 с.
- Методические указания по санитарно-микробиологическому анализу воды поверхностных водоемов” // Приказ МЗ СССР № 2285–81 от 19.01.1981 г. — М. — 35 с.
- Методичні вказівки “Визначення чутливості/стійкості мікроорганізмів до дезінфекційних засобів” // Узгоджено директором Департаменту Державного санітарно-епідеміологічного нагляду МОЗ України від 21.10. 2008 р. — Київ, 2008. — 12 с.
- Рекомендации по обеззараживанию воды, дезинфекции подсобных помещений и санитарному режиму эксплуатации купально-плавательных бассейнов”, № 1229–75 от 10.03.1975 г. — М. — 34 с.
- Синегнойная инфекция (эпидемиология, патогенны, диагностика, терапия, профилактика) // В.А. Горбунов, Л.П. Титов // Медицинские новости. — 2014. — № 1. — С. 91–96.
- Karaca S. Etiology of foot intertrigo in the District of Afyonkarahisar, Turkey: a bacteriologic and mycologic study / S. Karaca, M. Kulac, Z. Cetinkaya, R. Demirel // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 2008. — Vol. 98(1). — P. 42–44.
- Recreational water-associated diseases outbreaks / M.C. Hlavsa, V.A. Roberts, A.M. Kahler [et al.] // MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep. — Jan.31, 2014. — Vol. 63(1). — P. 6–10.
- Thorolfsdottir B.O. Microbiological analysis in three diverse natural geothermal bathing pools in Iceland / B.O. Thorolfsdottir, V.T. Marsteinsson // Int. J. Environ Res. Public Health. — 2013. — Vol. 10 (3). — P. 1085–1099.
- Uldall P.K.A. Pseudomonas folliculitis after spa bath exposure. / P.K.A. Uldall, K.E. Andersen, C.G. Mortz // Ugeskr Laeger. — 2012. — Vol. 174 (26). — P. 1824–1825.

#### ВОДНЫЙ БАСЕЙН ЗАМКНУТОГО ЦИКЛА, КАК ВОЗМОЖНЫЙ РЕЗЕРВУАР ВОЗБУДИТЕЛЯ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.Ф. Мариевський, Н.М. Кролевецкая, Н.М. Рубан, Г.В. Матошко, А.С. Макушенко

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев, Украина  
Изложены результаты бактериологического исследования обсемененности патогенной микрофлорой воды и поверхности ванны-джакузи — бассейна замкнутого цикла с подогревом воды. Возбудитель

синегнойной инфекции *P. aeruginosa* был выделен из биопленок на стенках, решетках, дне ванны. *P. aeruginosa* была причиной гнойно-воспалительного поражения кожи спины гражданки П. Больная ранее принимала водные процедуры в обследуемой ванне. Установлена устойчивость выделенного возбудителя к действию регламентированных концентраций используемого для дезинфекции хлорсодержащего дезинфекционного средства и остаточного хлора в воде ванны. Проанализированы и выявлены нередкие случаи снижения уровня или отсутствия остаточного хлора в воде ванны. Ставится вопрос о необходимости усиления контроля над режимами дезинфекции бассейнов замкнутого цикла, пересмотра нормативных документов по режимам дезинфекции и использовании новых видов дезинфектантов пролонгированного действия.

**Ключевые слова:** условно-патогенные микроорганизмы, синегнойная палочка, биопленка, дезинфекционные мероприятия, дезинфекционные препараты.

## A WATER POOL WITH CLOSED CYCLE POSSIBLE RESERVOIR FOR THE PATHOGEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION

V.F. Marievskiy, N.M. Krolevetska, N.M. Ruban, G.V. Matoshko, A.S. Makushenko

SI "LV Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

Here are results of bacteriological studies of contamination of water and surface of the bathtub (a water pool with closed cycle with hot water) by the pathogenic microflora. *P. aeruginosa* was isolated from the biofilms on the walls, lattices and on the bottom of the tub. *P. aeruginosa* was the reason of purulent-inflammatory lesions of the skin on the back Mrs. P. The patient had earlier received water procedures in the target bath. It was established the resistant of the pathogen, isolated from the bath-tub, to the regulated concentrations of chlorine, used for disinfection, and disinfectant residual chlorine in the water bath. It was not unusual situations of reduction or absence of residual chlorine in the water bath. The questions about the intensification of control for over the mode of disinfection of water pool with closed cycle, the revision of regulations on modes of disinfection and using of new types of long-action disinfectant are proved.

**Key words:** opportunistic pathogens, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilm disinfection measures, disinfecting agents.

УДК 614.48:725.51.616-089

**Н.С. Морозова, А.А. Попов, С.В. Ридный, А.В. Дехтярь, И.В. Коробкова**

## СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА И ТЕХНОЛОГИИ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ВОЗДУХА В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

**В работе приведены современные методы обеззараживания воздуха в помещениях лечебно-профилактических учреждений. Показаны преимущества и недостатки фильтрации воздуха, УФ-облучения, использования дезинфицирующих средств. Особое внимание уделено обеззараживанию воздуха в присутствии людей.**

**Ключевые слова:** методы обеззараживания воздуха, УФ-излучение, облучатели-рециркуляторы.

Одним из ведущих путей передачи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является воздушно-капельный. В классической эпидемиологии воздушная среда всегда считалась местом временного пребывания микроорганизмов (микобактерии туберкулёза, пневмококки, кишечные палочки, золотистый стафилококк, вирусы гриппа и т.п.) и длительного, в частности, плесневых и дрожжевых грибов [1]. Известно, что микробный аэрозоль контаминирует не только

© О.Н. Домашенко, Г.Н. Дараган, В.А. Мирошниченко, Н.И. Сиднева, Д.М. Попова

дыхательные пути и кожные покровы пациентов и персонала, но также и медицинское оборудование, и инструменты. Поэтому содержание микрофлоры в воздухе, наряду с другими параметрами внутренней среды помещений, является показателем санитарно-эпидемиологического благополучия в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) [1, 8, 9].

Одним из направлений снижения риска распространения инфекций в ЛПУ является адекватное применение современных методов очистки воздуха помещений от потенциальных возбудителей ИСМП. Обеззараживание воздуха проводится в качестве заключительного этапа при подготовке помещения к функционированию, а также далее в процессе пребывания людей в помещении с целью предотвращения нарастания микрофлоры в результате жизнедеятельности людей или заноса извне.

В настоящее время в медицинской практике применяются физический, химический и физико-химический методы обеззараживания. К наиболее распространенным методам относятся: фильтрация, ультрафиолетовое облучение (УФ), обеззараживание аэрозолями химических дезинфицирующих средств [3].

Эффективным методом освобождения воздуха от частиц пыли и микроорганизмов является фильтрация. Наряду с положительными качествами, данный метод имеет ряд недостатков: значительный уровень шума; отсутствие механизма инактивации задержанных микроорганизмов; недостаточная эффективность при фильтрации микроорганизмов размерами менее 0,3 мкм; фильтр имеет ограниченный ресурс и не подлежит регенерации, деионизацией воздуха; необходимость специального монтажа системы воздухоочистки с реконструкцией помещений; большие энергозатраты и высокая стоимость кубометра очищенного воздуха.

Новым решением проблемы очистки воздуха от микроорганизмов и пыли является применение фотокаталитических фильтров. Принцип метода основан на технологии фильтрации воздуха через пылевой фильтр (для очистки воздуха от частиц размерами более 0,3 мкм), а затем через фотокаталитический фильтр.

Окисление происходит при участии катализатора — диоксида титана и активизируется мягким безопасным УФ-излучением (320–400 нм), которое является лишь источником энергии фотокаталитического процесса. При этом низкомолекулярные органические (бактерии, вирусы, споры грибов и плесени) и неорганические (озон, формальдегид, окислы азота, угарный газ) загрязнители воздуха

разрушаются до углекислого газа, воды и соединений азота. К тому же исчезают неприятные запахи в помещении.

Фотокаталитические приборы группы “Аэролайф” могут работать в присутствии людей круглосуточно. Энергопотребление приборов на основе фотокатализа в 7 раз меньше, чем у УФ-облучателей-рециркуляторов.

Одним из перспективных способов для очистки и обеззараживания воздуха в помещениях всех типов является применение устройств, использующих эффект ионного ветра с осаждением загрязнений всех типов (микроорганизмы и пыль) на осадительных электродах — очистители “Tree”. Осажденные загрязнения плотно фиксируются на поверхности пластин фильтра, а когда осаждающие пластины заполняются загрязнениями, электроника предупреждает о необходимости очистки. Фильтры обеспечивают процент фильтрации для частиц с размерами от 0,1 микрона до 0,7 микрона не ниже 99,97%, легко очищаются смыванием с помощью моюще-дезинфицирующего раствора [10].

Методы химической дезинфекции воздуха путем испарения или мелкодисперсного распыливания дезинфицирующих средств, разрешенных для этих целей в установленном порядке, используются только в отсутствие людей и требуют длительного проветривания помещений [2].

Распространенным методом является обеззараживание воздуха с помощью УФ-излучения, для чего используются лампы низкого давления, обеспечивающие УФ-излучение в диапазоне С; лампы высокого давления и импульсные ксеноновые лампы, которые дают сплошной спектр излучения. Широк перечень открытых облучателей, оснащенных современными безозоновыми лампами, который варьирует от небольших изделий, до многоламповых установок, применяющихся в больших помещениях или установленных в специальных камерах систем кондиционирования воздуха зданий.

Однако следует учитывать, что УФ-излучение имеет ряд недостатков. Так, у ртутных бактерицидных ламп это монохроматичность или селективность испускаемого УФ-излучения. Излучается только одна спектральная линия. Но поскольку различные микроорганизмы имеют в УФ области различные спектральные полосы поглощения, то ртутные лампы могут эффективно инактивировать только микроорганизмы, максимум спектральной чувствительности которых совпадает или близок к спектральной линии излучения лампы (254 нм).

Жизнедеятельность же других микроорганизмов, спектр поглощения которых не совпадает с эмиссионным спектром лампы, не будет подавляться совсем или подавляться очень слабо. По этой причине ряд споровых микроорганизмов (в том числе патогенных), плесневых и дрожжевых грибов и т.п. устойчивы к УФ-излучению.

При использовании УФ-излучения необходимы устойчивое напряжение в сети, комнатная температура воздуха, относительная влажность до 70% и содержание пыли менее 1 мг/м<sup>3</sup>. Несоблюдение указанных параметров приводит к снижению эффективности обеззараживания [6].

Важным фактором является освещенность помещения. Детально изученный на молекулярном уровне феномен фотореактивации — ослабление летального действия УФ-излучения при воздействии на облученные микробные клетки видимым светом не учитывают в практических условиях.

Известно, что УФ-лучи действуют в основном на нуклеиновые кислоты. На подвергнутых УФ-облучению бактериях было показано, что повреждения ДНК частично обратимы. Если непосредственно после УФ-облучения воздействовать на клетки светом более длинноволновой области (320–550 нм), то доля выживших клеток возрастает в несколько десятков раз. В такой фотореактивации участвует фермент, активируемый светом и восстанавливающий нормальную структуру ДНК путем расщепления образовавшихся димеров тимина [5].

К недостаткам метода с применением УФ-излучения относится и то, что прямое и отраженное излучение не может быть использовано в присутствии людей. В настоящее время установлено, что отраженный ультрафиолет может причинить значительный вред здоровью людей. Коэффициент отражения стен и потолков в помещениях, где размещены облучатели с отражателями, как правило, не известен. Поэтому использование УФ-излучения в открытых, в том числе и экранированных облучателях, в присутствии людей полностью исключается [7].

Для обеззараживания воздуха в присутствии людей рекомендованы УФ-облучатели закрытого типа — рециркуляторы. Бактерицидный поток от ртутных ламп, расположенных в замкнутом пространстве, не имеет выхода наружу. Воздух принудительно забирается из помещения, проходит через бактерицидную камеру (зона УФ-излучения) и после обеззараживания возвращается в помещение.

**Цель работы:** представить результаты оценки обеззараживания воздуха в помещениях I–II клас-

сов чистоты в присутствии людей УФ бактерицидными облучателями-рециркуляторами отечественного производства.

### Материалы и методы

В качестве источников излучения использованы отечественные облучатели-рециркуляторы ОРБ 2–15 “Фиолет01”, ОРБ 2–30 “Фиолет03”, ОРБ 2–55 “Фиолет07”, ОРБПе 5–30, оснащенные безозоновыми лампами, фирмы “Медпромсервис”. Производительность таких облучателей от 36 до 200 м<sup>3</sup>/час. Колбы ламп изготовлены из специального стекла, обладающего высоким коэффициентом пропускания УФ-лучей бактерицидного спектра (254 нм) и поглощающего озonoобразующее излучение с длинной волны ниже 200 нм.

Обработке подвергались помещения I–II классов чистоты на всех этапах проведения лечебного процесса в присутствии людей: операционная (объем 120,5 м<sup>3</sup>), перевязочная (объем 60,5 м<sup>3</sup>), палата интенсивной терапии на 1 пациента (объем 69,4 м<sup>3</sup>), палата интенсивной терапии на 3-х пациентов (объем 95,7 м<sup>3</sup>). Облучатели-рециркуляторы были установлены соответственно предписанным нормам расчета на площадь помещения.

На всем протяжении испытаний регулярно проводился сравнительный микробиологический мониторинг состояния воздушной среды помещений, обработанных по традиционной схеме бактерицидными УФ-лампами и облучателями-рециркуляторами.

### Результаты и обсуждение

После обработки помещений в начале рабочей смены традиционным способом с помощью дезинфицирующих препаратов и облучения бактерицидными УФ-лампами в последующем в процессе работы микробный фон значительно нарастал, превысив к концу рабочей смены допустимый уровень. Количество микроорганизмов в воздухе (КОЕ/м<sup>3</sup>) через 2 часа увеличилось в 2,3 раза, а к концу рабочей смены — в 3 раза. Иные результаты показателей микробного фона получены в условиях постоянного обеззараживания воздуха УФ-облучателями-рециркуляторами в присутствии в лечебной зоне людей. Рециркулятор размещали в местах наиболее развитых конвекционных потоков воздуха, существующих в помещении (около окон, дверей, нагревательных приборов и т.п.) вблизи от источников контаминации (манипуляционный стол, постель пациента с термотравмой и т.д.).



Результаты исследования воздушной среды на микробную обсемененность помещений ЛПУ в процессе работы УФ-облучателей-рециркуляторов показывают, что уровень общей микробной обсемененности воздуха в течение рабочей смены снижался на 11,1–85,7% или сохранялся на первоначальном уровне. Увеличение функциональной нагрузки помещения (количества пациентов и персонала, длительность функционирования и т.п.) способствует нарастанию общей микробной обсемененности. В таких случаях необходима установка дополнительных рециркуляторов на основании соответствующих расчетов. Так, в помещении палаты интенсивной терапии (объем 95,7 м<sup>3</sup>), где находились три пациента в присутствии более трёх человек персонала, при интенсивном их перемещении и длительной работе число общей микрофлоры к концу рабочей смены нарастало на 7,4%. Установка дополнительного рециркулятора с соответственно рассчитанным количеством ламп и их мощностью, способствовали снижению общей микробной обсемененности на 85,7%.

При использовании рециркулятора следует исходить из того, что такой облучатель не предназначен для предварительной подготовки помещений, а рекомендован как дополнительное средство после проведения основных санитарно-гигиенических мероприятий в помещении, для поддержания обсемененности на регламентированном уровне.

Использование традиционных методов дезинфекции воздушной среды в ЛПУ открытыми и экранированными бактерицидными УФ-облучателями не позволяет поддерживать микробный фон на допустимом уровне во время эксплуатации помещения, что указывает на необходимость про-

ведения постоянного обеззараживания воздуха в присутствии людей.

Продолжительность облучения в присутствии людей в период функционирования помещения определяется характером и степенью функциональной нагрузки помещения (количество людей в помещении, интенсивность работы, манипуляции и т.п.).

В случаях присутствия в помещении людей более нормируемого числа для предотвращения повышения микробной обсемененности воздуха с целью его соответствия нормам для помещений данных категорий, необходим дополнительный рециркулятор.

### Выводы

1. В настоящее время медицинская практика располагает различными альтернативными методами дезинфекции воздуха в помещении. Правильно подобранные технологии и приборы являются важным звеном в системе санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение ИСМП как у пациентов, так и у медицинского персонала.

2. При эксплуатации помещений в лечебной зоне ЛПУ для поддержания микробного фона на допустимом уровне необходимо проведение постоянного обеззараживания воздуха в присутствии людей. Использование УФ-облучателей-рециркуляторов предотвращало нарастание микробной обсемененности воздуха или значительно снижало её.

**Перспективы дальнейших исследований.** Особое внимание уделить обеззараживанию воздуха в помещениях I–II классов чистоты в присутствии людей УФ-бактерицидными облучателями-рециркуляторами отечественного производства

### ЛІТЕРАТУРА

1. Брусина Е.Б. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции, экологические аспекты хирургического стационара / Е.Б. Брусина // Главная медицинская сестра. — 2008. — № 3. — С. 137–142.
2. Голубкова А.А. Применение высокодисперсного аэрозоля для обработки закрытых помещений ЛПУ / А.А. Голубкова, Д.В. Краюхин, В.П. Путырский, В.П. Ямпольский // Эпидемиология и санитария. — 2010. — № 2. — С. 26–28.
3. Кондратов А.П. Антимикробная эффективность физико-химических методов дезинфекции воздуха / А.П. Кондратов, М.В. Рябкин, А.В. Платонов // Дезинфекционное дело. — 2006. — № 2. — С. 40–43.
4. Савенко С.М. Новые технологии обеззараживания воздуха в лечебно-профилактических учреждениях / С.М. Савенко, Я.А. Гольдштейн, С.Г. Шашковский // Стерилизация и госпитальные инфекции. — 2006. — № 2. — С. 69–72.
5. Шлегель Г. Общая микробиология / Г. Шлегель: Пер. с нем. — М.: Мир, 1987. — 567 с.
6. Юзбашев В.Г. Дезинфекционные технологии и оборудование для обеззараживания воздуха в ЛПУ / В.Г. Юзбашев, И.А. Криштафович, Ю.А. Криштафович // Поликлиника. — 2006. — № 4. — С. 82–85.
7. Юзбашев В.Г. Современные средства и технологии обеззараживания воздуха в лечебно-профилактических учреждениях / В.Г. Юзбашев, И.М. Абрамова // Актуальные вопросы теории и практики дезинфектологии: Мат. Всеросс. науч.-практ. конф., посв. 75-летию НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора. — Москва, 2008. — С. 198–200.
8. Filter collection efficiency and growth of microorganisms on filters loaded with outdoor air / S.J. Kemp, T.H. Kuehn, D.Y.H. Pui [et al.] // ASHRAE Transaction. — 1995. — Vol. 101(1). — P. 228.

9. Jensen P.A. Sampling and characterization of bioaerosols / P.A. Jensen M.P. Shafer // NIOSH manual of analytical methods. — 1994. — P. 94–113.
10. Krichtafovitch I.A. Method of and apparatus for electrostatic fluid acceleration control of a fluid flow. — United States Patent No.7, 122, 070, 2005.

### СУЧАСНІ ЗАСОБИ І ТЕХНОЛОГІЇ ЗНЕЗАРАЖЕННЯ ПОВІТРЯ В ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДАХ

Н.С. Морозова, О.О. Попов, С.В. Рідний, О.В. Дехтяр, І.В. Коробкова  
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

У роботі наведені сучасні методи знезараження повітря в приміщеннях лікувально-профілактичних закладів. Показані переваги і недоліки фільтрації повітря, УФ-опромінення, використання дезінфікуючих засобів. Особливу увагу приділено знезараженню повітря в присутності людей.

**Ключові слова:** методи знезараження повітря, УФ-випромінювання, опромінювачі-рециркулятори.

### MODERN TOOLS AND TECHNOLOGIES AIR DECONTAMINATING IN HEALTH FACILITIES

N.S. Morozova, A.A. Popov, S.V. Readney, A.V. Dekhtyar, I.V. Korobkova  
Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

The paper presents the modern methods of decontaminating of indoor air health facilities. The advantages and disadvantages of air filtration, UV irradiation, the use of disinfectants are shown. Particular attention is paid to the decontaminating of air in the presence of people.

**Key words:** methods of air decontaminating, UV radiation, irradiators-recyclers.

УДК 544.723.212+54.06.001.4+543-414+579.61

О.А. Ракша-Слюсарева<sup>1</sup>, М.Ю. Пімоненко<sup>2</sup>, О.А. Слюсарев<sup>2</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО ВУГЛЕЦЕВОГО ВОЛОКНИСТОГО СОРБЕНТУ ЩОДО ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ У МОДЕЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАХ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк, Україна

Проведена експериментальна оцінка адсорбційних властивостей нового вуглецевого волокнистого сорбенту. Встановлена його висока адсорбційна здатність (96,4%) та оптимальна ефективність дози (2,5–5 г/100 мл) щодо поширених патогенних мікроорганізмів й потенційна можливість використання при лікуванні інфекційних захворювань бактеріальної природи.

**Ключові слова:** вуглецеві волокнисті сорбенти, патогенні мікроорганізми, поглинальна здатність, інфекційні хвороби.

Одним з методів видалення патогенних мікроорганізмів та їх токсинів з організму є їх адсорбція на спеціальних сорбентах [1–3, 6–9, 11–13]. Робота щодо пошуку нових й ефективних

матеріалів та речовин для використання як сорбентів для підвищення ефективності лікування інфекційних захворювань на сьогодні лишається актуальною й необхідною.

Підрозділами підприємств МОЗ і НАН України спільно із одним з підприємств оборонного характеру Республіки Білорусь наприкінці 1993 р. був розроблений вуглецевий волокнистий сорбент (ВВС) у формі порошку — БЄЛОСОРБ-П, а в 1994 р. його болюсна форма дозування — Енсорал. На основі цієї форми було розроблено новий більш ефективний, за даними фізико-хімічних показників, ВВС — “АУТ-МІ”. Виходячи з того, що ВВС має високі сорбційні і кінетичні властивості щодо біологічно активних речовин у широкому діапа-

© О.А. Ракша-Слюсарева, М.Ю. Пімоненко, О.А. Слюсарев

зоні молярних мас і концентрацій [4, 5], можна було припустити, що він може також ефективно адсорбувати й елімінувати патогенні мікроорганізми, мікробні компоненти та їхні токсини з різних рідинних середовищ.

### Мета дослідження

Метою даного дослідження було встановлення можливості сорбції патогенних мікроорганізмів із модельованих водних середовищ за допомогою нових ВВС марки АУТ-МІ (ВВС “АУТ-МІ”) з перспективою подальшого використання цих сорбентів у лікуванні інфекційних хвороб.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були активовані волокнисті вуглецеві сорбенти ВВС “АУТ-МІ” [4, 5], гранульований активований вуглецевий сорбент СКН-2К і СКТ, вуглецевий волокнистий гемосорбент (ВВГ), аналог волокна “Актілен” виробництва Лен НДІ “Хімволокно” [10]. Сорбційну здатність ВВС “АУТ-МІ” досліджували до таких збудників інфекційних хвороб, як: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Leptospira interrogans*, *Salmonella typhimurium*. Поглинальну здатність ВВС “АУТ-МІ” щодо патогенних мікроорганізмів, як принципово можливу, досліджували на моделі, при внесенні різних наважок сорбентів (0,6 г/100 мл — 5 г/100 мл) у стерилізовану водопровідну воду з попередньо внесеними *E. coli* й оцінювали у статичному режимі при інкубації від 1 до 10 хв. Для цього колби із змодельованою суспензією *E. coli* у вихідній концентрації  $10^5$  КУО/мл струшували у визначених інтервалах часу, потім суміш фільтрували через стерильний шар ватно-марльових фільтрів завтовшки 2 см. Отримані фільтрати висівали на живильне середовище і визначали концентрацію мікробних клітин після відповідної інкубації. Залишкові концентрації мікроорганізмів визначалися за стандартною методикою у 30 повторях. Оптимальна поглинальна здатність і властивості ВВС “АУТ-МІ” щодо ряду патогенних мікроорганізмів у порівнянні з сорбентами інших марок (СКН-2К, СКТ, ВВГ, “Актілен”) досліджували в статичному режимі в моделях суспензій мікроорганізмів у вихідній кількості  $10^5$  мікробних клітин КУО/мл, внесених у розчин ізотонічного фосфатного буфера (рН 7,4), з наважками сорбентів різної маси (0,6 г/100 мл — 5 г/100 мл) при інкубації 60 хв у 15–20 повторях. Концентрацію мікробів визначали за стандартом каламутності і шляхом підрахунку при прямих посівах високих розведень на чашках

Петрі з відповідними середовищами. При вивченні кількості десорбованих мікроорганізмів після сорбції у змивах використовували метод прямих посівів на чашках Петрі з відповідними середовищами у 20 повторях.

### Результати дослідження та їх обговорення

Принципова можливість сорбції мікроорганізмів ВВС “АУТ-МІ” вивчалася в модельних дослідженнях з використанням *E. coli* серовару 026. На рисунку 1 надані дані щодо кінетики сорбції кишкової палички сорбентом ВВС “АУТ-МІ”.

Аналіз отриманих результатів показав високу кінетику сорбції *E. coli*. Так, уже після 1-ої хв контакту з сорбентами ВВС “АУТ-МІ” залишкова концентрація кишкової палички, в залежності від маси введеного у рідину сорбенту, становила 36–19% від її вихідної концентрації у модельній суспензії. До 10-ої хв, починаючи з проб із вмістом сорбенту 1,25 г/100 мл, відбувалася майже повна сорбція даного мікроорганізму (96,4%). Таким чином, було встановлено можливість сорбції мікроорганізмів ВВС “АУТ-МІ”. При цьому поглинальна здатність ВВС “АУТ-МІ”, як і будь-якого активованого вугілля, істотно залежала від його маси, введеної у розчин.

На рисунку 2 наведено результати проведених досліджень з оптимальної поглинальної здатності сорбентами ВВС “АУТ-МІ” із модельних суспензій таких розповсюджених патогенних мікроорганізмів як: *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *L. interrogans*, *S. typhimurium*.

Оптимальна поглинальна здатність сорбентів ВВС “АУТ-МІ” для всіх досліджуваних патогенних мікроорганізмів визначена при концентрації наважки сорбенту 2,5–5,0 г на 100 мл рідини.

Цікавим було порівняти поглинальну здатність щодо цих патогенних мікроорганізмів сорбентів ВВС “АУТ-МІ” та сорбентів інших відомих марок: СКТ, СКН-2, і ВВГ (рис. 3).

Отримані результати свідчили, що вуглеволоконні сорбенти ВВС “АУТ-МІ” значно перевершували

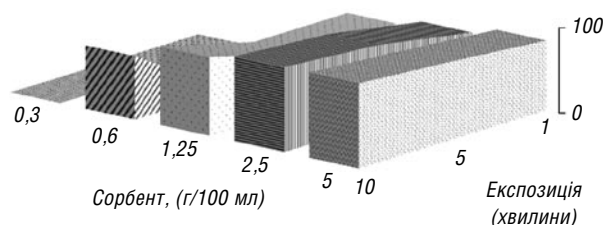
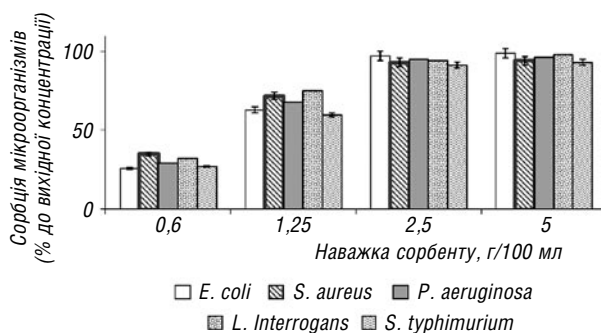
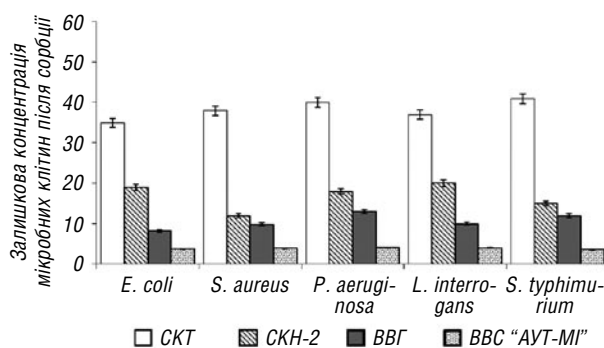


Рисунок 1. Кінетика сорбції *E. coli* при сорбції сорбентом ВВС “АУТ-МІ”, залежно від вмісту сорбенту у суспензії



**Рисунок 2.** Результати дослідження оптимальної поглинальної заданості сорбентів BBC “АУТ-МІ” щодо: *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *L. interrogans*, *S. typhimurium*, *S. aureus*



**Рисунок 3.** Поглинальна здатність сорбентів СКТ, СКН-2, ВВГ й BBC “АУТ-МІ” щодо *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *L. interrogans*, *S. typhimurium*

інші досліджувані їх види за сорбційною здатністю до досліджуваних патогенних мікроорганізмів.

Вибіркове вивчення особливостей іммобілізації патогенних мікроорганізмів на волокнах BBC “АУТ-МІ” за допомогою скануючої електронної мікроскопії, а також шляхом прямих посівів мікроорганізмів, десорбованих у змивах після сорбції [1, 4, 5], свідчили, що контакт мікроорганізмів з поверхнею волокон цих сорбентів призводить до деструкції патогенних мікробних клітин, і показали цілковиту відсутність життєздатних бактерій.

Взаємодію патогенних мікроорганізмів з вуглецевими волокнами можна розглядати як трьохетапний процес, що включає: міцну адгезію мікроорганізмів на поверхні вуглецевих мікроволокон; подальшу їх деструкцію; міцне закріплення мікроорганізмів та їх фрагментів на волокнах на весь період сорбції, аж до ймовірного виведення з організму. Усі три етапи реалізуються, в основному, за рахунок комплексу властивостей вуглецевих

волокон (значного адсорбційного потенціалу, електрохімічних властивостей, функціональних груп на поверхні, поверхневої перехідної пористості).

Патогенні мікроорганізми, вступаючи у взаємодію з поверхнею вуглецевих волокон, зазнають своєрідні й характерні зміни, які можна розділити на декілька фаз. У першій фазі поблизу волокон в зоні дії значного адсорбційного потенціалу і електрохімічного електростатичного потенціалу (відстані близько 150–170 мкм) відбувається витягування клітинної стінки мікроорганізму у напрямі поверхні мікроволокна або їх асоціації, а в другій — поверхневі структури мікроорганізмів втрачають морфологічну цілісність. У наслідок останнього відбувається, свого роду, активне “витікання” цитоплазми мікроорганізму і скріплення речовини цитоплазми глибшою внутрішньою пористістю вуглецевого волокна. Необхідно відзначити, що процес має дискретний характер, тобто взаємодія мікроорганізмів і сорбенту відбувається на обмежених локальних зонах поверхні, а не на всій площі їх зовнішньої поверхні. Мікробна клітина може опинитися одразу як під адгезійним впливом, так і під деструктивною дією кількох вуглецевих волокон за умови їх близького взаємного розташування. При цьому спостерігається ефект “ножиць”, тобто клітина може бути розірвана, а її вміст поглинений двома і більше волокнами, а фрагменти, що залишилися, зафіксовані кількома волокнами. Вуглецеві мікроволокна даного типу мають також електрохімічні властивості, що забезпечують аутокаталітичне продукування ними в оточуюче середовище мікрокількостей пероксиду водню, що додатково забезпечує бактерицидну дію BBC щодо патогенних мікроорганізмів.

## Висновки

1. Результати свідчать про високу поглинальну здатність сорбентів BBC “АУТ-МІ” щодо поширених патогенних мікроорганізмів.

2. Завдяки встановленим особливостям сорбентів BBC “АУТ-МІ”, перспективним є їх використання як додаткового засобу при лікуванні інфекційних захворювань бактеріальної етіології.

**Перспективами подальших досліджень** є поглиблені модельні дослідження сорбційної здатності сорбентів BBC марки “АУТ-МІ” щодо інших патогенних бактерій й вірусів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адсорбція патогенних мікроорганізмів — потенційних забруднювачів харчових продуктів вуглеволокнистими сорбен-

тами у модельних експериментах / О.А. Ракша-Слюсарєва, М.Ю. Пимоненко, О.А. Слюсарєв [та ін.] // Товарознавство

- та інновації: зб. наук. пр / Голов. Ред. О.О.Шубін. — Донецьк: ДонНУЕТ, 2010. — Вип. 2 — С. 335–342.
2. Николаев В.Г. Гемосорбция на активированных гулях / В.Г. Николаев, В.В. Стрелко. — Киев: Наук. думка, 1979. — 285 с.
  3. Новокшионов А.А. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей / А.А. Новокшионов, Н.В. Соколова, Т.В. Бережкова, А.А. Сахарова // Лечащий врач. — 2009. — № 7. — С. 78–80.
  4. Пимоненко Н.Ю. Новые углеволокнистые энтеросорбенты “Белосорб” и “Энсорал” / Н.Ю. Пимоненко, Р.В. Луцык // Укр. журнал медицинской техники и технологии. — 1995. — № 3. — С. 36–42.
  5. Пимоненко Н.Ю. Промышленные технологии получения медицинских углеволокнистых сорбентов / Н.Ю. Пимоненко, П.Н. Гриневич // Укр. журнал медицинской техники и технологии. — 1995 — № 3. — С. 48–55.
  6. Ракша-Слюсарева Е.А. О механизме взаимодействия сорбентов на основе активированных углей и вируса гепатита В / Е.А. Ракша-Слюсарева, А.Б. Щербицкий, Л.С. Ленартович // Сорбенты медицинского назначения и механизмы их лечебного действия: VI Республиканская конф. 17–18 ноября 1988 г. — Донецк, 1988. — С. 272–273.
  7. Ракша-Слюсарева О.А. Корекція імунітета за допомогою волокнистого ентеросорбента “Білосорб” у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС // Ліки. — 1996. — № 5 — 6. — С. 59–63.
  8. Снежкова Е.А. Влияние гемокарбоперфузии на титр австралийского антигена в цитратной крови / Е.А. Снежкова, Е.А. Ракша, Т.Ф. Нагорнова // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции. Тез. докл. Харьков, 1982. — С. 75–76.
  9. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции / В.Г. Николаев, В.В. Стрелко, Ю.Ф. Коровин [и др.] // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл. — Харьков, 1982. — С. 112–114.
  10. Фридман Л.И. Медицинский углеволокнистый адсорбент / Л.И. Фридман, О.А. Портной. — Л.: Изд-во Ленинградского дома научно-технической пропаганды, 1984. — 160 с.
  11. Фролов А.Ф. Иммунорегулирующее действие энтеросорбентов в терапии больных вирусным гепатитом / А.Ф. Фролов, Л. С. Ленартович, Е. А. Ракша // VIII международный симпозиум по гемосорбции: Тез. докл. Киев, сентябрь 1986 г. Киев: Наукова думка, 1985. — С. 93.
  12. Фролов В.М. Эффективность сучасного ентеросорбенту “Біле вугілля” у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогенними мікроорганізмами / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. — 2011. — № 4. — С. 17–22.
  13. Энтеросорбция в лечении больных вирусным гепатитом / Фролов А.Ф., Николаев В.Г., Ленартович Л.С. [и др.] // Клин. мед. — 1986. — Т. 64, № 11. — С. 82–88.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВА НОВОГО УГЛЕРОДНОГО ВОЛОКНИСТОГО СОРБЕНТА К ПАТОГЕННЫМ МИКРООРГАНИЗМАМ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Е.А. Ракша-Слюсарева<sup>1</sup>, Н.Ю. Пимоненко<sup>2</sup>, А.А. Слюсарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Проведена экспериментальная оценка адсорбционных свойств нового углеродного волокнистого сорбента. Установлена его высокая адсорбционная способность (96,4%), оптимальная эффективность дозы (2,5–5 г/100 мл) к распространенным патогенным микроорганизмам и потенциальная возможность использования в лечении инфекционных заболеваний бактериальной природы.

**Ключевые слова:** углеродные волокнистые сорбенты, патогенные микроорганизмы, поглощающая способность, инфекционные болезни.

## NEW CARBON FIBER SORBENTS ADSORPTION PROPERTIES TO THE PATHOGENS MIKROORGANIZM IN MODEL EXPERIMENTS

O.A. Raksha-Slyusareva<sup>1</sup>, M.U. Pimonenko<sup>2</sup>, O.A. Slyusarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI “L.V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kyiv., Ukraine

<sup>2</sup>The M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Experimental evaluation of the adsorption properties of new carbon fiber sorbent was conducted. The results show its high adsorption capacity (96,4%) for common pathogens optimal dose efficiency (2,5–5 g /100 ml) and potential use in the treatment of infectious diseases of bacterial origin.

**Key words:** carbon fibrous sorbents, pathogens, absorptive capacity, infectious diseases.

УДК 615.33:616.832.004.14.001.4

С.П. Борщов<sup>1</sup>, І.В. Фільчаков<sup>1</sup>, П.В. Сініцин<sup>2</sup>, Н.М. Серединська<sup>3</sup>

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РІФАМІЦИНУ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, м. Київ, Україна

**Публікація присвячена експериментальному дослідженню безпеки інтратекального способу введення рифаміцину в гострому експерименті на щурах. Встановлена безпека інтратекального застосування дози: 0,6 мг. Рифаміцинів + 0,1 мг. Дексаметазону на кілограм ваги.**

**Ключові слова:** рифаміцин, безпека, токсичність, інтратекально введення.

Проблема лікування бактерійних (в тому числі туберкульозних) менінгоенцефалітів до сьогодні залишається актуальною для практичної медицини [3, 14]. Про це свідчать високі показники летальності та інвалідизації хворих. За оцінками різних авторів, смертність при менінгоенцефалітах складає від 10 до 50% [3, 13, 14]. За даними статистичної звітності, менінгоенцефаліти входять до десяти найбільш значущих причин смерті від інфекційних хвороб. Постійно продовжуються пошуки шляхів підвищення ефективності лікування хворих з цією патологією. Нажаль, навіть застосування сучасних антибактерійних препаратів суттєво не вплинуло на показники летальності за важкого перебігу бактерійних менінгоенцефалітів. Однією з причин незадовільного результату від лікування є відсутність можливості створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції при традиційних (внутрішньовенний, внутрим'язовий) шляхах введення. Це відбувається за рахунок зменшення концентрації та часткової інактивації (в першу чергу, у печінці) препарату при розподіленні в органах і тканинах організму. Захисні властивості гематоенцефалічного бар'єру також призводять до значного зниження концентрації антибактерійних препаратів у центральній нервовій системі (ЦНС), а для деяких з них гематоенцефалічний бар'єр є повністю непроникним. На нашу думку, можливим шляхом подолання цієї проблеми є інтратекальне введення антибактерійних препаратів.

Існують повідомлення про ефективне застосування антибіотиків інтратекально при бакте-

рійних менінгоенцефалітах [1, 6, 11]. Водночас, є заперечення проти цього способу лікування. Одним із аргументів противників інтратекального застосування антибактерійних препаратів є можливий токсичний вплив препаратів за даного способу введення.

**Мета роботи:** встановити безпечність (токсичність) інтратекального введення рифаміцину у гострому експерименті на щурах.

### Матеріали і методи

У досліджах використовували самців нелінійних білих щурів, масою 200–230 г. Виходячи з мінімально достатньої кількості тварин, для подальшої статистичної обробки отриманих результатів, експеримент проведено на 12 щурах (6 особин — група дослідження та 6 — група контролю) [2, 7, 10]. Для дослідження використано препарати: “РІФОНАТ” (Рифаміцин), 1 флакон — 5,0 мл, 1 мл містить рифаміцину натрієвої солі 30 мг, виробництва “Юрія-Фарм” (Україна), серія № 010611 та “Дексаметазон”, виробництва “KRKA” (Словенія), в 1 мл — 4 мг діючої речовини, серія A48020 [5].

Щурам, які перебували під хлоралгідратним наркозом (300,0 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно), у третій шлуночок мозку під стереотаксичним контролем було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю 23 калібру з мандреном [15]. Операції проводилися на приладі для стереотаксичних досліджень СЭЖ-5 (виробництва “Дослідного підприємства Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України”). Після жорсткої фіксації голови тварини за допомогою вушних і різцевих затискачів відкривали верхню поверхню черепа і визначали точку введення канюлі, яка знаходилась на відстані 0,5 мм каудально від брегми. Фіксували горизонтальні, вертикальні і фронтальні координати, які визначали за атласом De Groot (атлас стереотаксичних координат мозку щурів). Після цього розпочинали свердління кісткової тканини за допомогою бору. Зліва і справа від отвору висвердлювалися невеликі заглиблення для шурупів (#1–72×1/8”),

© С.П. Борщов, І.В. Фільчаков, П.В. Сініцин, Н.М. Серединська

необхідних для фіксації канюлі в акрилоксиді. Через отриманий отвір за допомогою ін'єкційної голки обережно відводили венозний синус від центра отвору і вводили спрямовуючу сталеву канюлю 23 калібру. Отвір заливали акрилоксидом, після затвердіння якого навкруги канюлі поміщали захисну "корону", виготовлену зі шматочка пластикової трубки придатного діаметра, і фіксували її акрилоксидом. В отвір канюлі вводили мандрен. Безпосередньо перед уведенням досліджуваних препаратів мандрен заміщали на внутрішню канюлю 30 калібру, що була попередньо заповнена відповідним розчином антибіотика.

Розчин для уведення готували шляхом змішування 2 мл. (60 мг) Ріфонату з 2,0 мл Дексаметазону (8 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекральне) введення препаратів проводили протягом 5 хв в об'ємі 10 мкл, що складало 150 мкг Ріфонату+20 мкг Дексаметазону (на кілограм ваги — приблизно 1,125 мг Ріфонату + 0,05 мг Дексаметазону). Інфузію здійснювали тричі з інтервалом 48 годин за допомогою хроматографічного шприца. Щурам контрольної групи у такий же спосіб вводили рівний об'єм апірогенного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Спостереження за тваринами проводили у перші дві години після кожного введення препаратів. Оцінювали вегетативні функції щурів та їхні поведінкові реакції: температуру тіла, настороженість, роздратованість, зміну частоти дихання, наявність ціанозу шкіри та слизових оболонок, рухову активність, наявність тремору та/або судом, больові рефлекси, екзофтальм, салівацію, птоз, зміни з боку шкіряних покривів. Крім цього, щоденно відстежували загибель тварин у групах.

Під час другого введення препаратів (до та після інфузії) проводили реєстрацію частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували на багатофункціональному поліграфі "Nihon Kohden" (Японія) [9].

Через 48 годин після третього введення препаратів (6 діб) тварин піддослідної і контрольної груп умертвляли декапітацією [12]. Збирали кров

для проведення біохімічних та гематологічних досліджень відповідно в суху пробірку та пробірку з антикоагулянтом (гепарин 5 ОД/мл). Визначали рівень гемоглобіну, час згортання крові, кількість еритроцитів, лейкоцитів, активність трансаміназ — АлАТ, АсАТ, глюкози, загального білку, лужної фосфатази, креатинину, сечовини згідно описаним методикам [4, 8].

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері за допомогою пакету "Statistica 6.01" корпорації StatSoft. Для перевірки відмінності середніх значень між групами використовувалися методи дисперсійного аналізу для однократних і повторних вимірів, при цьому перевірка відмінності між контрольної й дослідної групами проводилася за критерієм Ньюмана-Кейлса. Для аналізу якісних ознак використовувалися критерії Манна-Уїтні й Кохрена.

### Результати та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, була статистично достовірна відмінність середніх значень маси тіла між моментами вимірів — збільшення середнього значення маси між першим і другим виміром ( $p < 0,01$ ) для обох груп. Але в той же час не виявлене статистично достовірної відмінності середніх значень маси між контрольною й дослідною групою.

Отримані дані свідчать про фізіологічний приріст маси тіла тварин, що може бути доказом відсутності негативного впливу за інтратекральним введенням як Ріфонату, так і фізіологічного розчину протягом терміну спостереження.

Знижена рухова активність у всіх тварин до початку першого введення була обумовлена знаходженням в стані наркотичного сну після проведення оперативного втручання (вживляння канюлі).

Надалі у всіх тварин як дослідної групи, після введення Ріфонату, так і групи контролю, після введення фізіологічного розчину, змін клінічних показників не спостерігалось.

Інтратекральне введення Ріфонату не призводило до зміни ЧСС та ЧД і не впливало на електропровідні властивості серця (табл. 2). От-

**Таблиця 1.** Маса тіла тварин контрольної та дослідної групи

Групи тварин	Час вимірювання	Середня маса (г)	Помилка середнього
Контрольна (n=6)	1 доба	209,33	1,975
Контрольна (n=6)	6 доба	212,17	2,034
Дослідна (n=6)	1 доба	210,0	2,34
Дослідна (n=6)	6 доба	212,83	2,34

**Таблиця 2.** Показники ЧСС, ЧД та ЕКГ під час другого інтратекального уведення Ріфонату

Показники		Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
ЧСС, хв (M±m)	До введення препарату	453,0±9,6	450,5±8,0
	Після введення препарату	453,0±7,8	554,0±7,9
ЧД, хв (M±m)	До введення препарату	81,3±1,2	84,3±1,4
	Після введення препарату	84,0±1,1	84,8±0,5
PQ, мс (M±m)	До введення препарату	45,0±0,74	44,5±0,9
	Після введення препарату	43,7±0,61	44,5±0,7
QRS, мс (M±m)	До введення препарату	11,83±0,44	11,33±0,54
	Після введення препарату	12,0±0,37	12,0±0,36
R мВ, (M±m)	До введення препарату	0,585±0,0095	0,575±0,0054
	Після введення препарату	0,598±0,0059	0,572±0,0036

Примітка: — статистично значущих відмінностей між групами та в середині груп між показниками до та після введення не виявлено ( $p > 0,05$  за дисперсійним аналізом).

**Таблиця 3.** Середні величини (M±m) гематологічних та біохімічних показників при введенні Ріфонату в кінці строку спостереження (6 доба)

Показники	Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
Нь г/л	143,2±1,4	144,7±1,3
Час згортання, с.	69,7±1,2	67,0±1,6
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,3±0,12	5,0±0,11
Лейкоцити, $10^9/л$	10,8±0,14	11,0±0,12
АлАт, мкмоль·ч/л	0,46±0,01	0,45±0,01
АсАт, мкмоль·ч/л	0,94±0,01	0,94±0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,44±0,13	4,62±0,16
Загальний білок, г/л	85,1±0,91	84,5±1,28
Лужна фосфатаза, мкмоль/м.л	163,3±6,4	165,7±1,6
Сечовина, ммоль/л	6,2±0,14	5,6±0,2
Креатинин, мкмоль/л	85,0±3,5	85,3±1,6

римані дані підтверджують висновок про відсутність токсичної або подразнюючої дії Ріфонату за інтратекального уведення відповідної дози та концентрації препарату.

При дослідженні гематологічних та біохімічних показників крові контрольних та дослідних тварин статистично значущої різниці також не виявлено, про що свідчили показники дисперсійного аналізу (табл. 3).

Таким чином, можна стверджувати, що інтратекальне введення розчину Ріфонату не впливає на гематологічні та біохімічні показники крові білих щурів.

Протягом всього дослідження (6 діб) не спостерігалось жодного випадку загибелі тварин як у дослідній групі, так і у групі контролю.

Отримані дані слід розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності інтратекального

введення розчину Ріфонату для створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції.

### Висновки:

1. Інтратекальне введення 0,6 мг Ріфонату + 0,1 мг Дексаметазону на кілограм ваги тварини у дослідях на білих щурах впродовж всього терміну спостереження (6 діб) не призводить до змін клінічних показників (маса та температура тіла, настороженість, роздратованість, рухова активність, частота дихання, частота серцевих скорочень ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покривів), не впливає на електропровідну систему серця, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату.



2. Ріфонат за інтратекального способу введення не приводить до змін гематологічних та біохімічних показників у білих щурів.

3. Ріфонат за інтратекального способу введення не спричинює загальнотоксичного впливу, що підтверджується відсутністю загибелі щурів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці дизайну та протоколу проведення клінічних досліджень з метою визначення ефективності інтратекальної терапії хворих на бактеріальні менингоенцефаліти.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Вашуков С.А.* Лечение и профилактика посттравматических менингитов / С.А. Вашуков, А.С. Поляшов, В.Г. Порохин // Тез. докл. VIII Всерос. съезда анестезиол.-реаниматол. — Омск, 2002. — С. 96.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. — Київ, 2001. — 527 с.
3. *Иванова М.В.* Эпидемиология бактериальных гнойных менингитов у детей: опыт Санкт-Петербурга / М.В. Иванова, А.А. Вильниц // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 6. — С. 52–54.
4. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. — М.: Медицина, 1986. — 427 с.
5. Компендиум. Лекарственные препараты 2010 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов. — Киев, Морион, 2010. — 2240 с.
6. *Кубраков К.М.* Интратекальное введение антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с менингоэнцефалитами / К.М. Кубраков, А.Н. Косинец, А.В. Акуленок // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 86–93.
7. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. — К.: Вища школа, 1983. — 267 с.
8. Методы биохимических исследований / Под ред. В.А. Прохоровой. — Л.: Из-во Ленингр. ун.-та, 1982. — 272 с.
9. *Мурашко В.В.* Электрокардиография: Учеб. пособие. — 3-е изд., перераб. и доп. / В.В. Мурашко, А.В. Струтинский — М.: ООО “МЕДпресс” — Элиста: АПП “Джангар”, 1998. — 313 с.
10. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте / И.М. Трахтенберг, Р.В. Сова, В.О. Шефтель, В.А. Онищенко // Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы. — М.: Медицина, 1991. — 200 с.
11. *Царенко С.В.* Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко — М.: Медицина, 2006. — 352 с.
12. Эвтаназия экспериментальных животных. Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. — М.: Медицина, 1985. — 15 с.
13. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / Р.Н. Быкова, И.С. Королева, А.М. Грачева [и др.] / Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 5. — С. 10–13.
14. Acute meningoencephalitis — diagnosis and therapy / B. Zahner, F. Erbguth, H. Stefan // Fortschr. Med. — 1995. — Vol. 113(8). — P. 97–101.
15. Antunes-Rodrigues J. Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle / J. Antunes-Rodrigues, S.M. McCann // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1970. — Vol. 133(4). — P. 1464–1470.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИФАМИЦИНА

С.П. Борщов<sup>1</sup>, И.В. Фильчаков<sup>1</sup>, П.В. Синицын<sup>2</sup>, Н.М. Серединская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

<sup>2</sup>ГУ “Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины”, г. Киев

<sup>3</sup>ГУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, г. Киев

Публикация посвящена экспериментальному исследованию безопасности интратекального способа введения Рифамицина в остром эксперименте на крысах. Установлена безопасность интратекального применения дозы: 0,6 мг. Рифамицина + 0,1мг. Дексаметазона на килограмм веса.

**Ключевые слова:** рифамицин, безопасность, токсичность, интратекальное введение.

#### EXPERIMENTAL STUDY OF THE SAFETY INTRATEKAL APPLICATION OF RIFAMYCIN

S. Borshchov<sup>1</sup>, I. Filchakov<sup>1</sup>, P. Sinitsyn<sup>2</sup>, N. Seredinskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI “LV Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>SI “VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kiev, Ukraine

<sup>3</sup>SI “Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine”

Publication is devoted to the experimental study of the safety of intrathecal method of administration of rifamycin in acute experiments on rats. Installed security applications of intrathecal dose: 0,6 mg rifamycin + 0.1 mg dexamethasone per kilogram of body weight.

**Key words:** rifamycin, safety, toxicity, intrathecal.

УДК 614.8.001.4:615.849.19

Л.В. Березіна<sup>1</sup>, І.В. Фільчаков<sup>1</sup>, Н.М. Серединська<sup>2</sup>

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ЕКСТРАКОРПАРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ КРОВІ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”,<sup>2</sup>ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”

*В роботі проведена оцінка дії аутологічної та аллогенної крові, попередньо опроміненої лазером в системі in vitro, на виживання та життєдіяльність лабораторних щурів. Встановлено, що введення тваринам опроміненої аллогенної чи аутологічної крові не спричинило жодного летального випадку. Закономірних змін у функціонуванні життєво важливих органів та систем у нелінійних білих щурів при введенні опроміненої крові не було виявлено. Однократне введення опроміненої крові суттєво не викликало змін активності АсАТ і АлАТ, вмісту молочної кислоти, загального білка, ліпідів, глюкози, лужної фосфатази у сироватці крові щурів. Ключеві слова: експериментальні тварини, аутологічна та аллогенна кров, лазерне опромінення довжиною хвилі 405 нм.*

На теперішній час спостерігається інтенсивне впровадження низькоінтенсивного лазерного опромінення (НІЛО) в біологічних дослідженнях і в практичній медицині [10]. Унікальні властивості лазерного опромінення відкрили широкі можливості його застосування в різних областях: хірургії, терапії та діагностиці [16]. Клінічні спостереження показали ефективність лазера ультрафіолетового, видимого та інфрачервоного спектрів для місцевого застосування на патологічний осередок і для впливу на весь організм. Дія НІЛО призводить до швидкого стихання гострих запальних явищ, стимулює репаративні (відновні) процеси, покращує мікроциркуляцію тканин, підвищує резистентність організму.

Дослідження, проведені на різних моделях, в тому числі і клінічні роботи, доводять безсумнівну ефективність лазерної терапії з такими перевагами, як відсутність побічних ефектів, мала кількість протипоказань, не специфічність дії тощо.

У клінічній практиці використовуються різні способи доставки НІЛО: внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК); підведення НІЛО до патологічного вогнища за допомогою ендоскопічної техніки; черезшкірна дія на больову точку або проекцію органа; дія на рефлекторні точки

акупунктури і зони Захарьїна-Геда; надвенна дія на кров [1, 6]. Між тим оптимальним може бути метод, при якому наявна безпосередня взаємодія лазерного опромінення з компетентними клітинами та білками крові. Таким способом є екстракорпоральне лазерне опромінення крові.

**Метою даного дослідження було** визначити дію екстракорпорального лазерного опромінення крові довжини хвилі 405 нм в експерименті на виживання та життєдіяльність лабораторних щурів.

### Матеріали та методи

В дослідженнях використовували НІЛО довжиною хвилі 405 нм у неперервному режимі роботи лазера “Ліка-терапевт”, щільність потужності опромінення 5–40 мВт/см<sup>2</sup>.

Досліди проводили відповідно до вимог ДСТУ ISO 10993–1: 2004 “Біологічне оцінювання медичних виробів” на 36 нелінійних білих щурах обох статей, масою тіла 190–220 г. Тривалість гострого періоду з вивчення впливу опроміненої крові становила 14 діб. У вказаний період протягом перших 6–8 годин проводилося постійне візуальне обстеження піддослідних тварин. Зокрема, спостерігали за зовнішнім виглядом тварин, їх руховою активністю, спроможністю та здатністю споживати корм та воду, зоосоціальними відносинами тварин в групі, реакцією на зовнішні подразники (звукові, світлові, больові тощо); проводилася реєстрація загибелі тварин [3, 4, 5]. В подальшому, крім указаних характеристик, зважували тварин та визначали температуру тіла.

Дослідження нешкідливості під впливом опроміненої аллогенної крові у тривалому хронічному експерименті полягали у визначенні фактів загибелі тварин, а також включали спостереження за змінами зовнішнього вигляду, поведінки, маси тіла та інших показників, а також вживання їжі та води. Тварини були розділені на групи по 4–11 особин, кожна з яких піддавалася дії тих чи інших факторів:

- тварини першої групи — інтактні щури — слугували контролем для всіх наступних груп і після

© Л.В. Березіна, І.В. Фільчаков, Н.М. Серединська

одноразового введення фізіологічного розчину за ними проводили спостереження на предмет виживання та впливу на окремі соматичні показники;

- тваринам другої групи вводили внутрішньовенно гепаринізовану аутогенну кров; останню отримували шляхом безпосереднього взяття із хвостової вени або ж збиранням венозної крові з надрізаного (1–3 мм) кінчика хвоста; ці щури теж слугували контролем для наступних експериментальних груп, коли вводили аутогенну опромінену кров;
- тваринам третьої групи вводили внутрішньовенно гепаринізовану аллогенну кров; ці щури теж слугували контролем для наступних експериментальних груп, коли вводили аллогенну опромінену кров (аллогенною у даному разі називаємо ту кров, яку забирали з надрізаного кінчика хвоста або з хвостової вени одного щура і вводили в хвостову вену іншій тварині);
- тваринам четвертої та п'ятої груп аналогічним чином вводили відповідно ауто- та аллогенну опромінену кров.

Для попередження згортання крові інтактним тваринам за 10 хв до дослідження внутрішньовенно вводили гепарин в дозі 5000 од/кг. Отриману аутогенну та аллогенну кров розміщували у стерильні вакуумовані пробірки з гепарином для забору крові. Режим опромінення крові: потужність 40 мВт; час — 10 хв. Опромінену кров вводили тваринам дослідних груп однократно внутрішньовенно в об'ємі 500 мкл.

Візуальний огляд зовнішнього вигляду тварин, зоосоціальний стан, рухливість, летальність, активність споживати їжу та воду оцінювалися щоденно в один і той же час — вранці; фізіологічні, біохімічні, гематологічні та інші діагностичні показники досліджувалися в динаміці через 2 тижні, один, два та три місяці від моменту введення опроміненої крові. Віддалені результати впливу опроміненої крові на функціонування органів і систем організму оцінювалися через 3 місяці після її введення.

В хронічному експерименті оцінювали динаміку стану тварин за наступними клінічними та біохімічними показниками, які дозволяють свідчити про функціонування життєво важливих органів і систем: виживання; зміни маси й температури тіла; морфологічний склад периферичної крові [9]; частота дихання; частота серцевих скорочень, тривалість інтервалів та величина зубців на ЕКГ [11]; стан ЦНС (поведінкова та рухова активність; вегетативні функції) [5]; функції печінки [5, 3, 4].

Для характеристики функції печінки використовували такі показники, як активність амінотрансфераз — аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужну фосфатазу, загальні білки та ліпіди. Саме ці показники використовують в лабораторній практиці для дослідження функціонального стану печінки. Підвищення активності амінотрансфераз в крові може свідчити про ушкодження тканин і різний ступінь порушення метаболізму, і тому є діагностичним тестом захворювань, які супроводжуються органічними змінами тканин. Активність АлАТ та АсАТ визначали спектрофотометричним методом за допомогою біотестів “Lachema” в сироватці крові тварин [8]. Інтенсивність забарвлення при 550 нм перераховували на активність ферментів за допомогою калібровочної кривої. Визначення активності лужної фосфатази, глюкози та молочної кислоти проводили згідно з методиками [3, 4, 6]. Для біохімічних досліджень використовували спектрофотометр СФ-26, йонімір універсальний. Показники периферичної крові визначали стандартними методами [15].

Клінічні прояви після введення експериментальним тваринам опроміненої ауто- та аллогенної крові оцінювали візуально за поведінковою та руховою активністю, реакціями на зовнішні подразнення (дотик, біль, фізичне навантаження тощо), здатністю поглинати корм та воду, реакцією на “конфліктні” ситуації.

Функціональний стан центральної нервової системи за умов однократного введення аллогенної крові в динаміці вивчали за загальноприйнятим методом “відкритого поля”. Реєстрували рухову та пошукову активність й поведінкові реакції білих щурів за показниками довжини пройденого шляху, кількості стопок, умивань, обстежених “норок”, уринацій і дефекацій.

Функцію зовнішнього дихання оцінювали за зміною частоти дихання (ЧД) методом тетраполярного відведення. Вплив опроміненої крові на функцію дихання було вивчено за узагальнюючим тестом “частота дихання за хвилину” в період 0–90 діб. Частоту дихання реєстрували за допомогою реоплетизмографа РПГ2–02 методом тетраполярного відведення.

Розтин та макроскопічний огляд тварин по закінченню гострого періоду (14 діб) з вивчення впливу опроміненої крові проводили за рекомендаціями [8]. Також вивчали вплив опроміненої крові на масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів на 14 добу після введення ауто- або аллогенної

крові (опроміненої та неопроміненої). Видаляли внутрішні органи, зважували та визначали масові коефіцієнти (співвідношення маси органу до маси тіла тварин). Контролем слугував матеріал, вилучений у інтактних тварин.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету "Statistica 6.01" корпорації StatSoft. Для перевірки відмінності середніх значень між групами використовувалися методи дисперсійного аналізу для однократних і повторних вимірів; перевірка відмінності між контрольною й дослідними групами проводилася за критерієм Ньюмана-Кейлса. Для аналізу якісних ознак використовувалися критерії Манна-Уїтні й Кохрена.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що протягом експерименту досліджувані показники у тварин інтактних відносно введення ауто- чи аллогенної крові залишалися в межах фізіологічних норм: вони активно споживали корм та воду, зовні були охайними, зберігалася рухова та пошукова реакція, а також реакція на зовнішні показники; тварини нормально набирали масу тіла. Загибелі серед тварин даної групи не було. Серед тварин, яким вводили кров, як аутогенну, так і аллогенну, загибель також не спостерігалась, вони залишалися живими протягом всього терміну спостереження (90 діб).

У групі піддослідних тварин у період 14 діб — 3 місяці після введення аллогенної крові при однократному внутрішньовенному введенні як попередньо опроміненої, так і інтактною крові загибелі також не спостерігалось. Як показали дослідження на 14 добу експерименту при вивченні соматичних показників, відмінностей у тварин, яким внутрішньовенно вводили опромінену чи неопромінену аллогенну кров, не встановлено.

Подальші спостереження базувалися на необхідності дослідження стану тварин при дії опроміненої крові протягом тривалого (віддаленого) періоду (3 місяці) з метою виявлення можливого негативного впливу на функціонування життєво-важливих органів та систем. Результати вимірювання маси тіла тварин протягом 50 діб після введення аллогенної опроміненої крові свідчать про закономірний фізіологічний приріст маси тіла, що достовірно не відрізнявся від такого для тварин, яким введено аллогенну неопромінену кров.

Одержані результати вказують на відсутність закономірних статистично значущих змін температури тіла тварин внаслідок введення опроміненої аллогенної крові, за винятком періоду 50–80 діб

після введення опроміненої аллогенної крові. Зниження температури тіла на  $1,0 \pm 0,4$  °C, очевидно, призводило до згуртування тварин в клітках.

Показники периферичної крові тварин оцінювали за вмістом гемоглобіну, кількістю еритроцитів і лейкоцитів, часом згортання крові. Результати дослідження свідчать про відсутність стійких закономірних змін кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну, реологічних властивостей крові та збільшення кількості лейкоцитів в крові нелінійних білих щурів (табл.1).

Стан серцево-судинної системи в умовах внутрішньовенної ін'єкції крові оцінювали за показниками частоти пульсу при реєстрації ЕКГ (на багатофункціональному поліграфі). Реєстрацію здійснювали після попередньої адаптації піддослідних тварин до умов фіксації. Згідно з даними літератури, діапазон коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС) у білих щурів в нормі досить широкий, що спостерігалось і в наших дослідженнях, але суттєвої закономірної зміни ЧСС при введенні опроміненої крові у тварин не виявлено (табл. 2).

З метою виявлення будь-яких порушень функцій міокарда, в тому числі дистрофічного характеру, проаналізовані показники ЕКГ. Згідно отриманих даних, у піддослідних тварин спостерігався правильний синусовий ритм, нормальна фізіологічна координація скорочень передсердь і шлуночків. Вихідний інтервал провідності збудження з передсердь в шлуночки був стабільним у всі терміни спостереження (табл. 3). Висота зубців ЕКГ також свідчить про нормальний функціональний стан міокарду, а незмінність положення сегменту QRS та зубця Т відносно ізолінії свідчать про відсутність впливу на реполяризаційні і метаболічні процеси в міокарді та його повноцінну енергетичну забезпеченість.

Слід також зауважити, що у піддослідних тварин достовірних змін частоти дихання виявлено не було. Це підтверджує відсутність шкідливого впливу аллогенної крові на систему дихання тварин.

Таким чином, однократне введення опроміненої та неопроміненої аллогенної крові не призводило до патологічних змін серцево-судинної системи піддослідних тварин.

Спостереження також довели, що всі тварини, включені до експерименту, зберігали характерні поведінкові реакції, рухову й пошукову активність, тестовані кількісні показники яких знаходились у межах фізіологічних коливань. Були виявлені незначні відхилення окремих показників, які мали тимчасовий незакономірний характер. Ці дані

**Таблиця 1.** Вплив введення аллогенної крові на морфологічний склад та деякі реологічні показники периферичної крові нелінійних білих щурів (M±m)

Термін дослідження	Група тварин	
	Інтактні щури	Введена опромінена кров
<i>Гемоглобін, Г/л</i>		
Вихідні дані	140,0±10,2	—
14 діб	144,5±11,9	149,2±10,3
30 діб	148,0±10,8	151,0±9,6
60 діб	145,0±12,9	150,0±10,7
90 діб	145,2±8,60	162,4±9,3
<i>Час згортання, с</i>		
Вихідні дані	75,0±6,2	—
14 діб	65,0±6,7	70,0±6,7
28 діб	69,4±5,8	62,9±5,9
60 діб	73,8±6,7	66,7±4,8
90 діб	76,7±7,7	62,0±3,9
<i>Кількість еритроцитів, 10<sup>12</sup>/л</i>		
Вихідні дані	5,6±0,55	—
14 діб	5,3±0,21	4,9±0,75
28 діб	5,5±0,35	5,4±0,35
60 діб	4,95±0,45	4,3±0,44
90 діб	5,6±0,45	5,2±0,28
<i>Кількість лейкоцитів, 10<sup>9</sup>/л</i>		
Вихідні дані	12,5±0,50	—
14 діб	11,50±0,80	17,03±0,66*
28 діб	10,30±0,50	15,40±0,82*
60 діб	11,90±0,60	13,50±0,80
90 діб	12,50±1,10	15,27±0,60*

Примітка: \* — достовірні зміни по відношенню до вихідних даних, p<0,05.

**Таблиця 2.** Вплив введення аллогенної крові на частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв.) (M±m)

Термін дослідження	ЧСС (уд./хв.) при введенні крові	
	Неопромінена	Опромінена
Вихідні дані	417,5±27,7	390,5±22,4
14 діб	363,6±18,9	379,0±12,9
30 діб	413,3±6,5	414,2±6,3
60 діб	398,0±40,0	400,6±10,5
90 діб	416,0±40,2	387,0±14,5

можуть свідчити, що однократне введення аллогенної крові не призводило до порушення реакції організму центрального генезу.

При дослідженні функціонального стану нирок на тлі одноразового введення опроміненої крові критерієм оцінки стану була їх екскреторна

активність. Протягом 3-х місяців спостереження періодично визначались такі показники, як добовий діурез, рН сечі, кількість сечовини (табл. 4).

Отримані результати свідчили про достовірну стабільність величини рН сечі, що обумовлюється відсутністю порушень екскреторної функції клубоч-

**Таблиця 3.** Вплив аллогенної крові на показники ЕКГ нелінійних білих щурів в умовах хронічного експерименту (M±m)

Термін спостереження	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
<i>Передсердно-шлуночкова провідність, P-Q, мс</i>		
Вихідні дані	40,2±3,9	45,2±3,2
14 діб	47,3±2,4	43,6±5,6
28 діб	48,0±2,7	47,9±3,8
60 діб	45,2±2,7	44,3±2,8
<i>Внутрішньо-шлуночкова провідність, QRS, мс</i>		
Вихідні дані	12,2±1,3	11,2±1,8
14 діб	13,4±1,1	14,5±1,9
28 діб	11,7±1,0	13,4±1,1
60 діб	13,7±0,6	12,0±0,6
<i>Вольтаж зубця R, мВ</i>		
Вихідні дані	0,59±0,06	0,55±0,06
14 діб	0,62±0,06	0,62±0,05
28 діб	0,56±0,05	0,63±0,03
60 діб	0,60±0,04	0,65±0,07

**Таблиця 4.** Показники функціонування нирок щурів при введенні аллогенної крові (M±m)

Термін спостереження	Неопромінена	Опромінена
<i>Добовий діурез, мл</i>		
Вихідні дані	8,7±0,7	8,7±0,9
14 діб	9,1±0,8	9,4±1,0
30 діб	10,0±0,9	9,8±1,4
60 діб	12,3±0,9	11,3±1,2
90 діб	14,3±1,2*	14,1±1,1*
<i>pH сечі</i>		
Вихідні дані	5,6±0,2	5,6±0,2
14 діб	5,5±0,3	5,2±0,4
30 діб	5,7±0,6	5,5±0,6
60 діб	5,3±0,7	5,0±0,6
90 діб	5,7±0,5	5,2±0,5
<i>Концентрація сечовини, ммоль/л</i>		
Вихідні дані	4,1±0,7	4,10±0,70
14 діб	5,0±0,3	6,36±0,52*
30 діб	5,1±0,4	5,55±0,70
90 діб	4,9±0,4	5,17±0,36

Примітка: \* — достовірні зміни по відношенню до вихідних даних, p<0,05.

ків та пов'язаного з нею ацидозу. Добовий діурез залишався на рівні показників контрольної групи, а зростання об'єму є закономірним, оскільки збільшувалась маса тіла тварин, а кількість сечі на 100

г маси є достатньо стабільною. Таким чином, отримана лабораторна картина сечі у тварин дослідної групи дозволила зробити висновок про відсутність патологічних процесів видільної системи.

При визначенні функціональної активності печінки було встановлено, що однократне введення аллогенної крові не викликало суттєвих змін активності АсАТ і АлАТ, вмісту молочної кислоти, загального білка, ліпідів, глюкози, лужної фосфатази у сироватці крові щурів (табл. 5).

По закінченні гострого періоду (14 діб) з вивчення впливу опроміненої крові частину тварин виводили з експерименту та проводили розтин і макроскопічний огляд. Дослідження довели, що загальний стан дослідних та контрольних тварин був задовільний. На шкірі та слизових оболонках патологічних змін не спо-

**Таблиця 5.** Вплив введення аллогенної крові на ферментативну активність та синтетичну функцію печінки тварин (M±m)

Термін дослідження	Введена кров	
	Неопромінена	Опромінена
<i>Аланінамінотрансфераза, мкмоль·год/л</i>		
Вихідні дані	0,46±0,04	0,46±0,02
14 діб	0,48±0,02	0,52±0,05
30 діб	0,42±0,03	0,48±0,04
90 діб	0,42±0,01	0,47±0,02
<i>Аспартатамінотрансфераза, мкмоль·год/л</i>		
Вихідні дані	0,94±0,02	0,86±0,06
14 діб	0,94±0,03	0,86±0,05
30 діб	0,92±0,06	0,88±0,05
90 діб	1,16±0,04	1,10±0,10
<i>Глюкоза, ммоль/л</i>		
Вихідні дані	5,28±0,53	5,28±0,40
14 діб	4,31±0,32	3,95±0,32
30 діб	5,31±0,46	5,19±0,46
90 діб	7,15±0,68	5,86±0,48
<i>Молочна кислота, ммоль/л</i>		
Вихідні дані	1,91±0,20	1,91±0,20
14 діб	2,01±0,11	1,97±0,02
30 діб	2,11±0,04	2,68±0,19
90 діб	2,38±0,38	2,46±0,17
<i>Лужна фосфатаза, мкмоль/хв.л</i>		
Вихідні дані	174,5±16,0	144,5±16,0
14 діб	162,5±12,9	150,6±8,9
30 діб	169,5±10,8	134,3±14,1
90 діб	141,2±11,9	106,7±9,1
<i>Загальний білок, г/%</i>		
Вихідні дані	83,4±8,20	83,4±8,20
14 діб	81,7±4,6	97,7±9,6
30 діб	93,0±6,2	95,9±5,3
90 діб	84,7±7,8	82,8±2,9
<i>Загальні ліпіди, г/л</i>		
Вихідні дані	4,20±0,27	4,20±0,27
14 діб	5,49±0,90	5,19±0,65
30 діб	4,61±0,64	6,23±0,57
90 діб	5,08±0,89	6,98±0,81

стерігалосся. При розтині піддослідних тварин серозні оболонки гладкі, блискучі, рідина у плевральних та черевній порожнинах відсутня. Порожнина перикарду вільна від рідини, листки перикарду та епікарду гладкі, блискучі. При макроскопічному дослідженні не було виявлено значущих порушень, змін форми та розмірів внутрішніх органів тварин (серце, легені, стравохід, шлунок, тонка та товста кишки, печінка, підшлункова залоза, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, нирки, сім'яники, надниркові залози, щитовидна залоза, головний мозок). Кровонаповнення органів було в нормі. Також було встановлено, що масові коефіцієнти всіх досліджених органів тварин в експериментальних групах, яким вводили ауто- чи аллогенну опромінену чи неопромінену кров, не відрізнялись від таких в контрольній групі тварин. Дані визначення показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів дозволяють зробити припущення, що введення опроміненої (ауто- чи аллогенної) крові не чинить органотропної дії.

Таким чином, наведені дані можливо розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 405 нм для створення ефективної терапевтичної методики лікування хворих.

### Висновки:

1. Встановлено, що закономірних змін у функціонуванні життєво важливих органів та систем у нелінійних білих щурів при введенні опроміненої крові не виявлено.

2. Введення аутогенної та аллогенної опроміненої крові не спричинило жодного летального випадку тварин.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні клінічної та імунологічної ефективності екстракорпорального лазерного опромінення крові довжиною хвилі 405 нм при інфекційних хворобах, зокрема вірусної етіології.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А. Покровского. — М.: Медицина, 1969. — 651 с.
2. Воробьева Л.Н. Изучение влияния светодиодного и лазерного излучения на состояние микроциркуляции / Л.Н. Воробьева // Актуальные проблемы лазерной медицины: Сб. научн. тр. под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-воСПбГМУ, 2001. — С. 19–32.
3. Грачева М.П. Определение бактерицидной силы альвеолярных макрофагов с помощью НСТ-теста / М.П. Грачева // Журн. микробиол. — 1984. — № 2. — С. 87–88.
4. Дуглас С.Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике / С.Д. Дуглас, П.Г. Куи — М.: Медицина, 1983. — 109 с.
5. Ефимова Е.Г. Влияние инфракрасного лазерного излучения низкой интенсивности на систему гемостаза (экспериментальное исследование) / Е.Г. Ефимова, А.А. Чейда, М.А. Каплан // Вопр. курортол. — 2003. — № 4. — С. 36–39.
6. Илларионов В.Е. Техника и методика процедур лазерной терапии: Справочник / В.Е. Илларионов. — М.: Центр, 2001. — 167 с.
7. Клинико-экспериментальные аспекты лечебного действия лазерного излучения / М.И. Корпан, С. Магомедов, Н.И. Самосюк [и др.] // Лікарська справа. — 2006. — № 4. — С. 51–57.
8. Колпакова М.Э. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на электровозбудимые клетки: Дис. канд. мед. наук СПб.: Б.и., 2003. — 130 с.
9. Кузьмина И.Ю. Современные аспекты лазеротерапии / И.Ю. Кузьмина, Т.М. Краузе // Международный медицинский журнал. — 2006. — Т. 12, № 2 — С. 106–110.
10. Москвин С.В. Лазерная терапия, как современный этап развития гелиотерапии (исторический аспект) / С.В. Москвин // Лазерная медицина. — 1997. — Т. 1, вып. 1. — С. 45–49.
11. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дисс. д-ра биол. наук. — Тула, 2008. — 38 с.
12. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин. — М.: НПЛЦ "Техника", 2003. — 256 с.
13. Скляренко В.Г. Экстракорпоральная гемокоррекция и квантовая терапия. Часть 1. / В.Г. Скляренко, Ю.Г. Шевченко. — К., 2004. — 160 с.
14. Современные аспекты лазерной терапии / Под ред. В.Д. Попова. — Черкассы: Вертикаль, 2011. — 608 с.
15. Экстракорпоральное облучение полного объема циркулирующей крови низко-энергетическим гелий-неоновым лазером / В.И. Карандашев, Е.Б. Петухов, И.А. Финько [и др.] // Вестн. Росс. Акад. мед. наук. — 1994. — № 4. — С. 51–54.
16. Tuner J. Laser therapy in dentistry and medicine. / J. Tuner, L. Hode. — Stockholm, Sweden: Prima Books, 1996. — 256 p.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ

Л.В. Березина<sup>1</sup>, И.В. Фильчаков<sup>1</sup>, Н.М. Серединская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины", г. Киев, Украина  
<sup>2</sup>ГУ "Институту фармакологии и токсикологии НАМН Украины", г. Киев, Украина

В работе проведена оценка действия аутологической и аллогенной крови, предварительно облученной лазером в системе *in vitro*, на выживание и жизнедеятельность лабораторных крыс. Установлено,



что введение животным облученной крови не вызвало ни одного летального случая. Закономерных изменений в функционировании жизненно важных органов и систем у белых крыс при введении облученной крови не было выявлено. Однократное введение облученной крови существенно не вызывало изменений активности АсАТ и АлАТ, содержания молочной кислоты, общего белка, липидов, глюкозы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс.

**Ключевые слова:** экспериментальные животные, аутологическая и аллогенная кровь, лазерное облучение длиной волны 405 нм.

## EXPERIMENTAL STUDY OF SAFETY OF EXTRACORPORAL LASER RADIATION OF BLOOD

L.V. Berezina<sup>1</sup>, I.V. Filchakov<sup>1</sup>, N.M. Seredinskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

In this paper we evaluated the actions of autologous and allogeneic blood, previously irradiated with the laser in *in vitro* system, on a survival and activity of laboratory rats. It was found that introduction by an animal of the irradiated blood didn't cause any lethal case. There were no regular changes in the functioning of vital organs and systems in albino rats at introduction of the irradiated blood. A single injection of irradiated blood essentially does not change the activity of AST and ALT, contents of lactic acid, total protein, lipids, glucose, alkaline phosphatase in serum of blood of rats.

**Key words:** experimental animals, autologous and allogenny blood laser, irradiation wavelength of 405 nanometers.

УДК 618.3–06 : 616.24–002.5 : 616.155.194.8

**О.А. Задорожний**

## СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ОБТЯЖЕНИЙ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

*Проблема туберкульозу та материнства є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, в зв'язку із зростанням захворюваності, високою частотою акушерських та перинатальних ускладнень (дисфункції плаценти, гестозу, невиношування, передчасних пологів, кровотечі). Поєднання туберкульозу та анемії призводить до збільшення в 2–5 разів вищезазначених ускладнень. У роботі проведено вивчення материнсько-плодових взаємовідносин, стану ФПК у 120 вагітних, хворих на туберкульозом легень, обтяжений ЗДА. Встановлені гемодинамічні, ендокринологічні, циркуляторні, метаболічні, гіпоксичні розлади у ФПК, страждання плода. У зв'язку з цим, хворим на туберкульоз легень, обтя-*

*жений ЗДА, застосований лікувально-профілактичний комплекс із включенням антиоксидантів, антигіпоксантів, цитопротекторів, метаболітів та антианемічних препаратів. Комплексна терапія посилювала гемопоез, покращувала функцію ФПК, стан матері та плода, зменшувала прояви метаболічного ацидозу та перинатальні ускладнення.*

**Ключові слова:** вагітність, туберкульоз, анемія, фетоплацентарний комплекс, дисфункція плаценти, терапія.

Проблема туберкульозу та материнства за своєю вагомістю у фтизіатрії, акушерстві та педіатрії займає одне з провідних місць [2, 5, 6, 15]. Це пов'язано із зростанням поширеності захворювання, появою тяжких форм туберкульозу, що завершуються часто летальним кінцем, хіміорезистентністю

збудника інфекції до препаратів тощо, негативним впливом на розвиток і завершення вагітності, стан плода та новонародженого [3, 4, 10, 17]. Не менш загрозливою патологією під час вагітності є залізодефіцитна анемія (ЗДА), частота випадків виникнення якої залишається високою — від 30,0 до 83,1% [1, 4].

Доведено, що ЗДА (як і туберкульоз) ускладнює перебіг вагітності (дисфункція плаценти, невиношування, прееклампсія), пологів (передчасні пологи, кровотечі), післяпологового періоду (кровотечі), а показники перинатальної смертності перевищують більше ніж у 2–5 рази аналогічні здорових жінок [11].

Поєднання туберкульозу та ЗДА у вагітних залишається важливою, але до кінця не вирішеною проблемою в акушерстві, оскільки створюються умови для порушення репродуктивного здоров'я жінок та зростання частоти гестаційних ускладнень. Незважаючи на спільність ускладнень при ЗДА та туберкульозі легень, взаємообтяжуючий вплив на перебіг та закінчення вагітності, необхідно приділяти окрему увагу особливостям гемопоезу, гіпоксичним станам матері та плода, порушенням в системі мати-плацента-плід, розвитку дисфункції плаценти (ДП) та дистрес-синдрому плода, питанням діагностики та лікування порушень функцій фетоплацентарного комплексу (ФПК) у вагітних з туберкульозом легень, обтяженим ЗДА.

**Мета роботи:** вивчити стан ФПК та дослідити ефективність комплексної терапії у жінок з туберкульозом легень, обтяженим ЗДА.

### Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети дослідження нами було обстежено 140 жінок в динаміці розвитку вагітності, з яких 120 жінок основної групи (ОГ), а саме: 60 вагітних із ЗДА (I ОГ), 60 — із туберкульозом легень, обтяженим ЗДА (II ОГ), та 20 здорових пацієнток контрольної групи (КГ). Згідно способу лікування пацієнтки I ОГ та II ОГ були розподілені на 2 підгрупи: 64 жінки, які отримували запропоновану нами комплексну терапію (КТ) — основні підгрупи та 56 вагітних, яким застосовували традиційну терапію (ТТ) — підгрупи порівняння. За основними характеристиками групи вагітних були репрезентативними.

Всім пацієнткам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, надана оцінка загального стану та функцій ФПК.

Для оцінки стану гемопоезу визначали показники загального аналізу крові, рівня гемато-

крити, сироваткового заліза, вмісту трансферину, феритину.

Для вивчення інфекційного статусу застосовували дані загально клінічного та мікробіологічного обстеження вмісту піхви, цервікального каналу та уретри.

Ультразвукове дослідження (УЗД) плода здійснювали на ультразвуковому сканері “Toshiba NEMIO” (Японія) з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків з частотою коливання 3,5 МГц, із визначенням загальноприйнятих фотометричних показників біофізичного профілю плода (БПП) за методом Vintzelios A.M. [14, 16]. Результати дослідження оцінювали за рекомендаціями Стрижакова А.Н. [12, 13] та Маркіна Л.Б. [7, 8].

Гемодинамічні зміни в системі “мати-плацента-плід” визначали за результатами доплерометрії та візуалізації судин (маткових артерій, артерій пуповини, аорти та середньої мозкової артерії плода).

Оцінку характеру серцевої діяльності плода здійснювали за допомогою апарату Feta RPT BMT 9141 Neasa у режимі реального часу протягом 30 хв зі швидкістю руху стрічки 1 см/хв.

Досліджували стан ФПК — визначали рівень естріолу (ЕЗ) та плацентарного лактогену (ПЛ) методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем фірми “Novo-Тес” (Німеччина); концентрацію прогестерону (ПР) та кортизолу (КР) — фірми “Алькор-біо” (РФ); гормональну кольпоцитологію — за методом Шорр.

Паралельно проводили дослідження показників КЛС крові матері, до складу яких входили: концентрація водневих іонів (рН), парціальна напруга кисню (рO<sub>2</sub>), парціальна напруга вуглекислого газу (рCO<sub>2</sub>), надлишок або дефіцит підстав (BE) іон-селективним методом на мікроаналізаторі “Кверти Мед” ЕЦ-60 Е (РФ) з набором реактивів (Білорусь).

Стан немовлят оцінювали спільно з неонатологом за 10-ти бальною шкалою Арга на 1-й та 5-й хв після народження.

Пацієнткам основної групи застосовували Тівортін, що має антиоксидантну, антигіпоксантну, цитопротекторну, мембрано стабілізуючу, дезінтоксикаційну дію (по 100,0 мл внутрішньовенно краплинно, 5–7 днів, потім — по 5,0 мл 3 рази на добу перорально, усього 12–14 днів). Також до лікувально-профілактичного комплексу входив Актовегін — активатор клітинного метаболізму, що застосовували з 6–8 дня після початку лікування (по 5,0 мл внутрішньовенно краплинно, 5–6 днів, після — по 1 драже 3 рази на добу з 11 по 20 день

лікування) та антианемічний препарат — Гіно-тардиферон (по 1 драже 3 рази на добу).

Для статистичної обробки цифрового матеріалу використана комп'ютерна програма Statistica 10.0 (Stat. Soft. Inc, США).

### Результати та їх обговорення

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 40 років і більшість вагітних — 80 (66,7%) складали пацієнтки до 31 року, тобто молодого репродуктивного віку.

В обстежених вагітних ЗДА I ступеню зустрічали у 20 (33,3%) жінок I ОГ та у 20 (33,3%) осіб II ОГ; ЗДА II ступеню — у 20 (33,3%) пацієнток та у 22 (36,7%) вагітних; ЗДА III ступеню — у 20 (33,3%) хворих та у 18 (30,0%) осіб, відповідно, тобто групи були однорідні.

Основними факторами ризику виникнення ЗДА у 87,5% обстежених жінок були порушення аліментарного надходження заліза, мальабсорбція заліза, патологічні втрати заліза при гострих та хронічних інфекціях та вірусних захворюваннях, дисбактеріоз, паритет, наявність екстрагенітальної патології. Питома вага осіб з трьома та більше факторами ризику складала 45,8%. У 12,5% обстежених хворих виявити фактори ризику не вдалося.

При первинному огляді вагітних у протитуберкульозному диспансері діагноз туберкульоз легень підтверджували фтизіатр, терапевт на підставі детального вивчення скарг хворих, проведення загально клінічного, клініко-лабораторного, бактеріологічного, бактеріоскопічного, рентгенологічного, імунологічного методів дослідження, спільно з акушер-гінекологом розробляли план ведення вагітності, пологів та лікувальну тактику.

Також при обстеженні вагітних I ОГ та II ОГ звертали на себе увагу скарги хворих на загальну слабкість — у 99 (82,5%), підвищену стомленість — у 98 (81,7%), зниження апетиту — у 100 (83,3%), порушення сну — у 84 (70,0%), пітливість — у 71 (59,2%) жінки.

При об'єктивному обстеженні встановлено, що майже у всіх вагітних з туберкульозом легень та ЗДА мала місце блідість шкірних покривів та слизових оболонок; періодичний нетривалий субфебрилітет встановлено у 9 (15,0%) пацієнток, тривалий — у 17 (28,3%); прискорене серцебиття — у 13 (21,7%) хворих.

Отримані нами дані лабораторних досліджень до лікування свідчили про наявність виразніших гематологічних порушень у вагітних з анемією та туберкульозом легень (особливо при активній

формі фіброзно-кавернозного та інфільтративного процесу), ніж у пацієнток з анемією. Так, у хворих II ОГ, рівень сироваткового заліза та феритину були вірогідно нижче проти таких показників жінок з анемією та пацієнток КГ ( $p < 0,05$ ).

Проведена КТ призводила до покращання загального стану вагітних I ОГ, II ОГ та показників еритронону. Позитивна клінічна симптоматика відмічена після КТ у 56 (87,5%) жінок, після ТТ — у 43 (76,8%) пацієнток ( $p < 0,05$ ).

Наочним підтвердженням ефективності КТ була динаміка показників крові. Так, після КТ вміст гемоглобіну підвищився, в середньому, у жінок I ОГ з  $96,80 \pm 0,36$  г/л до  $118,30 \pm 0,31$  г/л при I ступені ЗДА ( $p < 0,01$ ); з  $83,50 \pm 0,82$  г/л до  $115,20 \pm 0,38$  г/л при II ступені ЗДА ( $p < 0,01$ ), та з  $59,33 \pm 0,39$  г/л до  $97,45 \pm 0,92$  г/л при III ступені ЗДА ( $p < 0,01$ ). У вагітних II ОГ після КТ вміст гемоглобіну підвищився, в середньому, з  $91,09 \pm 1,04$  г/л до  $116,30 \pm 0,92$  г/л при I ступені ЗДА ( $p < 0,05$ ); з  $74,15 \pm 0,56$  г/л до  $108,17 \pm 0,84$  г/л при II ступені ЗДА ( $p < 0,05$ ), та з  $58,34 \pm 0,16$  г/л до  $98,64 \pm 0,38$  г/л при III ступені ЗДА ( $p < 0,05$ ). Рівень гемоглобіну залишався без змін у двох (3,1%) вагітних після КТ та у 10 (17,8%) хворих після ТТ.

Після КТ концентрація сироваткового заліза збільшувалась при всіх ступенях анемії, як в I ОГ (в 1,3 рази), так і в II ОГ (1,75 рази) у порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, КТ призводила до достовірного збільшення вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показника та гематокриту, рівня заліза, феритину, в зв'язку з чим у вагітних покращувалась оксигенація тканин та зменшувалась їх гіпоксія.

Лейкограми крові у жінок I ОГ та II ОГ до лікування характеризувались помірним лейкоцитозом, паличкоядерним зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискореним ШОЕ.

При вивченні гормональної функції ФПК слід підкреслити, що при первинному обстеженні вагітних з анемією у III триместрі гестації нормальний рівень концентрації гормонів констатували у 8 (13,3%) хворих, у 52 (86,7%) — виявили підвищення (у порівнянні з жінками КГ) вмісту Е3, ПЛ з одночасним зниженням у крові рівня ПР, що розцінювали, як одну із фаз загального адаптаційного синдрому — стан “напруження” гормональної функції ФПК.

Разом з тим, в результаті обстеження вагітних II ОГ констатували фазу “виснаження” (зниження рівня — Е3, ПР, ПЛ). Так, до лікування тільки у 6,7% пацієнток II ОГ виявили нормальний рівень гормонів

ФПК, тобто ДП мали 56 (93,3%) хворих, причому, зниження рівня гормонів більше, ніж на 30–50% виявили у 42 (75,0%) жінок.

Слід зауважити, що у жінок, хворих на анемію, у III триместрі вагітності після КТ не залишилось проявів ДП, у той час як після ТТ вони досягали 14,3% випадків, а у хворих II ОГ — 21,4% випадків.

Сумарний показник БПП у вагітних II ОГ після КТ становив  $8,56 \pm 0,27$  балів, досягав контрольних значень —  $9,06 \pm 0,32$  бали ( $p < 0,05$ ), був значно вищим вихідного рівня —  $7,28 \pm 0,18$  балів ( $p < 0,05$ ) та вищим, ніж після ТТ —  $8,0 \pm 0,34$  бали ( $p < 0,05$ ).

Після КТ сумарний показник БПП у вагітних I ОГ дорівнював  $8,64 \pm 0,19$  балів, він достовірно відрізнявся від вихідного рівня —  $7,44 \pm 0,15$  балів ( $p < 0,05$ ) та досягав показників пацієток КГ ( $p > 0,05$ ). Також необхідно підкреслити, що сумарний показник БПП у жінок I ОГ після ТТ був  $8,09 \pm 0,24$  балів, не досягав контролю, не відрізнявся від вихідного рівня ( $p > 0,05$ ) та був значно менший, ніж після КТ ( $p < 0,05$ ).

У обстежених пацієток обох груп до лікування мало місце погіршення багатьох показників КТГ (амплітуди миттєвих осциляцій, кількості, амплітуди і тривалості акцелерацій, а також тривалості стабільного ритму).

При доплерометричному дослідженні жінок I ОГ та II ОГ до лікування встановлено, що водночас із збільшенням ступеня тяжкості ЗДА відбувалось погіршення матково-плацентарно-плодового кровотоку, що супроводжувалось підвищенням систолодіастолічних співвідношень в маткових артеріях, збільшенням індексів судинного опору в артеріях пуповини та їх зниженням у середній мозковій артерії плода. Також виявили виражені зміни об'ємної швидкості кровотоку й питомого кровотоку в аорті плода обстежених вагітних, що характеризувало виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій центральної гемодинаміки плода.

Тобто, у жінок обох груп, особливо II ОГ, виявили порушення гемодинаміки з первинними проявами змін у матково-плацентарній ділянці, які спричиняли зміни гемодинаміки й у плацентарно-плодовому басейні. При цьому, патологічні зміни особливо проявлялись у плодовій частині плаценти.

Проведене доплерометричне дослідження вагітних з анемією свідчило, що після КТ у 3,12% пацієток, а після ТТ — у 14,3% хворих (тобто у 4,6 рази більше) залишились ознаки гемодинамічних порушень у маткових артеріях I A ступеню (до лікування — 30,0%), ( $p < 0,05$ ), та тільки після КТ ці показники відповідали контрольним результатам ( $p > 0,05$ ).

Так, після КТ у вагітних II ОГ порушення у маткових артеріях I A ступеню констатували у 6,25% осіб, після ТТ — у 17,8% ( $p < 0,05$ ), (до лікування — у 33,3% хворих) ( $p < 0,05$ ). Однак контрольних значень досягли тільки жінки після КТ ( $p > 0,05$ ).

Тобто, КТ сприяла зменшенню кількості порушень функцій ФПК, покращанню стану внутрішньоутробного розвитку плода за даними УЗД, КТГ та доплерометрії.

При дослідженні показників КЛС крові у вагітних I ОГ та II ОГ встановлено, що ознаки метаболічного ацидозу виявлені вже з II триместру вагітності.

Результати показників КЛС крові у обстежених хворих після курсу КТ достовірно не відрізнялись від даних, отриманих у жінок КГ ( $p > 0,05$ ).

У той же час після ТТ такі важливі показники наявності метаболічного ацидозу, як  $pCO_2$  та ВЕ крові суттєво відрізнялись від результатів дослідження у жінок після КТ, не досягали контрольного рівня, а середньостатистичний рівень ВЕ ще й не відрізнявся від вихідного рівня ( $p > 0,05$ ). Слід також звернути увагу на те, що після КТ у жінок II ОГ у II триместрі гестації поліпшення таких показників крові, як  $pO_2$ ,  $pCO_2$  та ВЕ визначали у 89,0% хворих, тоді як після ТТ — тільки у 82,1% осіб ( $p < 0,05$ ), а у III триместрі — у 87,5 та у 78,6%, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Тобто, в обстежених вагітних в умовах наявності анемії, патології функції легень, печінки, тканинної гіпоксії, туберкульозної інтоксикації відбувалось порушення мікроциркуляції, що супроводжувалось зменшенням киснево-транспортної функції еритроцитів і клітин, збільшенням кількості недоокислених продуктів обміну речовин в крові, що відображалось на показниках КЛС крові, поглиблювало анемію та збільшувало вже наявний компенсований метаболічний ацидоз.

### Висновки:

1. У вагітних з туберкульозом легень, обтяженим ЗДА, встановлені порушення фетоплацентарного комплексу, що знаходяться в прямій залежності від форми та активності туберкульозного процесу, ступеню анемії та терміну гестації.

2. Найбільш виражені зміни встановлені у жінок з активною формою фіброзно-кавернозного та інфільтративного туберкульозу легень у III триместрі гестації при середній і тяжкій формі анемії.

3. Проведена комплексна терапія призводила до покращення загального стану вагітних, гематоло-

гічних, ендокринологічних та гіпоксичних показників крові матері, поліпшення стану плода.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні подальші науково-практичні дослідження у

напрямку вивчення і корекції патології вагітності у жінок за різних патологічних станів, у тому числі при поєднанні інфекційної та соматичної патології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бенєвський О.В. Профілактика невиношування і залізодефіцитної анемії у вагітних з тиреотоксикозом / А.В. Бенєвський // Здоровье женщины. — 2014. — № 2. — С. 64–65.
2. Гошовська А.В. Прогноз виникнення розвитку плацентарної дисфункції та певних ускладнень під час вагітності та пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень шляхом обрахунку довірчих інтервалів відсотку / А.В. Гошовська, С.П. Польова, В.М. Гошовський // Зб. наук. праць. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2011, С. 198–200.
3. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю.І. Феценко, С.О. Черенко, Й.Б. Бялик [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. — 2010. — № 2. — С. 33–37.
4. Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению / О.В. Овчинникова, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, М.И. Антонян // Международный медицинский журнал. — 2010. — Т. 16., № 3 (63). С. 56–62.
5. Запорожан В.М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В.М. Запорожан, С.П. Польова, Ю.І. Божора // Журн. Акад. мед. наук України. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 734–742.
6. Каленчук Н.І. Діагностика стану репродуктивного здоров'я пацієнток, хворих на активний туберкульоз легень // Н.І. Каленчук, С.П. Польова, Р.В. Глічук // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 14, № 3, ч. 1 (55). — С. 108–109.
7. Маркін Л.Б. Біофізичний моніторинг системи мати-плацента-плід / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 6 (9). — С. 6–12.
8. Маркін Л.Б. Моніторинг матково-плацентарно-плодового кровообігу при ускладненому перебігу гестаційного процесу / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2010. — № 4 (72). — С. 184–188.
9. Мельник В.М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич // Укр. Мед. часопис. — 2013. — № 5 (97) — IX/X. — С. 43–45.
10. Парашук Ю.С., Стрюков Д.В. Плацентарная дисфункция и ее коррекция у беременных с туберкулезом легких / Ю.С. Парашук, Д.В. Стрюков // Медицина сьогодні і завтра. — 2008. — № 2. — С. 136–141.
11. Садовнича О.О. Особливості ферокінетики при субклінічних формах анемії вагітних / О.О. Садовнича // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2. — С. 94–97.
12. Стрижаков А.Н. Дифференцированный подход к профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности на основе ранней диагностики и медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, З.М. Мусаев // Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ № 2001/134. — М., 2001. — 26 с.
13. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Игнатко И.В. Прогнозирование развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, И.В. Игнатко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — № 1. — С. 39–42.
14. A randomised trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation / A.M. Vintzileos, A. Antsaklis, I. Varvarigos [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 81(6). — P. 899–907.
15. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis / M. Zignol, M.S. Housseini, A. Wright [et al.] // J. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 194(4). — P. 479–485.
16. Vintzeliou A.M. Antepartum fetal surveillance / A.M. Vintzeliou // Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 38(1). — P. 1–2.
17. WHO. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. — Geneva: WHO / HTM / TB, 2006. — 362 p.

## СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА И КОРРЕКЦИЯ ЕГО НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ОТЯГОЩЕННЫМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

А.А. Задорожный

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Проблема туберкулеза и материнства является не только медицинской, но и социальной проблемой, в связи с ростом заболеваемости, высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений (дисфункции плаценты, гестоза, невынашивания, преждевременных родов, кровотечений).

Сочетание туберкулеза и анемии приводит к увеличению в 2–5 раз вышеупомянутых осложнений. В работе проведено изучение материнско-плодовых взаимоотношений, состояния ФПК у 120 беременных, с туберкулезом легких, отягощенным ЖДА. Установлены гемодинамические, эндокринные, циркуляторные, метаболические, гипоксические расстройства в ФПК, страдание плода.

В связи с этим, больным с туберкулезом легких, отягощенным ЖДА, применен лечебно-профилактический комплекс с включением антиоксидантов, антигипоксантов, цитопротекторов, метаболитов и антианемических препаратов. Комплексная терапия усиливала гемопоз, улучшала функцию ФПК, состояние матери и плода, уменьшала проявления метаболического ацидоза и перинатальные осложнения.

**Ключевые слова:** беременность, туберкулез, анемия, фетоплацентарный комплекс, дисфункция плаценты, терапия.

## CONDITION OF FETOPLACENTAL COMPLEX AND CORRECTION OF DISORDERS IN PREGNANT WOMEN, PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS, WEIGHED DOWN BY IRON DEFICIENCY ANEMIA

O.A. Zadorozhny

Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The problem of tuberculosis and maternity is not only medical but also social problem, due to the advancing of morbidity, high frequency of obstetric and perinatal complications (placental dysfunction, preeclampsia, miscarriage, premature birth, bleeding).

The combination of tuberculosis and anemia results in increased 2–5 times above complications. In work we studied the maternal-fetal relationship, condition FPC in 120 pregnant women, patients with pulmonary tuberculosis burdened by IDA. Installed hemodynamic, endocrine, circulatory, metabolic, hypoxic disorders in FPC, fetal suffering.

In connection with this, patients with pulmonary tuberculosis burdened by IDA applied health care complex with the inclusion of antioxidants antihypoxants, cytoprotectors, metabolites and antianemic drugs.

**Key words:** pregnancy, tuberculosis, anemia, fetoplacental complex, placental dysfunction, therapy.

УДК: 616.931 (477)

Л.С. Красюк<sup>1</sup>, Л.М. Чудна<sup>1</sup>, В.М. Світа<sup>2</sup>, Т.Г. Глушкевич<sup>2</sup>, І.Ю. Головченко<sup>2</sup>

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ПРИ ДИФТЕРІЇ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ СЕС МОЗ України, м. Київ

*Вивчена динаміка захворюваності на дифтерію, бактеріоносійство збудника дифтерії в Україні за 2000–2013 рр. Встановлено зниження рівня захворюваності та носійства токсигенних і нетоксигенних штамів коринібактерій. Збереження епідемічного потенціалу дифтерійної інфекції в сучасних умовах відбувається за рахунок поширеного носійства нетоксигенних форм збудника дифтерії.*

**Ключові слова:** дифтерія, епідемічний процес, захворюваність, носійство.

Визначальною причиною епідемії дифтерії 90-х років минулого століття, що охопила всю Україну та інші країни колишнього Радянського Союзу, прийнято вважати численні порушення правил імунопрофілактики, особливо впродовж двох попередніх десятиліть [2, 5, 7].

Захворюваність на дифтерію в Україні, що набула в 1991 р. розмірів епідемії і яка “офіційно” закінчилася в 1999 р., продовжує залишатися актуальною проблемою. Це зумовлено повільними темпами зниження захворюваності на дифтерію в останні роки.

Аналіз головних характеристик епідемічного процесу дифтерійної інфекції, як під час епідемії в

Україні, так і в сучасних умовах дозволив встановити, що основним фактором поширення збудника і інтенсифікації епідпроцесу є захворюваність на дифтерію серед дорослих. Це пов'язано з тим, що до 1990 р. ця вікова група практично не отримувала планових ревакцинацій проти дифтерії, що відбувається і зараз [1].

**Мета дослідження** — вивчення епідемічної ситуації з дифтерії в Україні в сучасних умовах та розробка пропозицій щодо удосконалення епідагляду.

### Матеріали та методи

Аналіз стану захворюваності на дифтерію в Україні за 2000–2013 рр. проводили за даними офіційного статистичного обліку інфекційної захворюваності в Україні — за формою № 1 і № 2 “Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання” та комп'ютерною базою даних про захворюваність на дифтерію республіканського інформаційного центру МОЗ України за 2000–2013 рр.

### Результати та обговорення

Аналіз епідемічної ситуації з дифтерії за останні роки (2000–2014 рр.) дозволив встано-

© Л.С. Красюк, Л.М. Чудна, В.М. Світа, Т.Г. Глушкевич, І.Ю. Головченко

вити тенденцію до зниження захворюваності, що реєструється, але темпи зниження в останні роки уповільнились. Так, у 2003 р. у порівнянні з 2000 р. захворюваність знизилась у 2,3 рази; у 2005 р. у порівнянні з 2003 р. — в 1,6 рази; у 2008 р. у порівнянні з 2006 р. — в 1,1 рази. В останні роки (2009–2014 рр.) захворюваність залишається на спорадичному рівні (табл. 1). Починаючи з 2009 р., летальних випадків не було, але у 2007 р. летальність становила 11,1% проти 1,5% у 2006 р., серед дітей — 25,0%. Така ситуація спостерігалася перед останньою епідемією дифтерії: летальність у 1989 р. становила 18,6%, у 1990 р. — 9,2%. Це свідчить про те, що реєструються переважно тяжкі випадки захворювання.

Як і в попередні роки була зареєстрована висока захворюваність на дифтерію серед дорослих: в 2000 р. вона становила 82,0% від числа усіх захворілих, в 2005 р. — 91,0%; в 2010 р. — 88,0%; в 2013 р. — 66,6%. Але показники захворюваності як серед дітей, так і серед дорослих були майже однакові (табл. 1).

Вивчення рівня щепленості проти дифтерії за 2006–2014 рр. дозволило встановити в останні роки негативні тенденції. Так, рівень охоплення щеплен-

нями проти дифтерії в Україні до 2010 р. складав 90,0–98,0%. У 2010 р. рівень охоплення щепленнями знизився (52,2% — дітей до 1 року, 28,4% — серед дорослих). У 2013 р. цей показник становив 69,4% та 27,2% (табл. 2), що значно нижче за рекомендований ВООЗ (> 95%). Найгірші показники вакцинопрофілактики мали місце в 2014 р. (9 міс.).

У сучасний період існує тенденція до зниження захворюваності на дифтерію, тим не менш, актуальність проблеми обумовлена наявністю бактеріоносіїв збудника дифтерії, які формують прихований компонент епідемічного процесу [3, 4, 6].

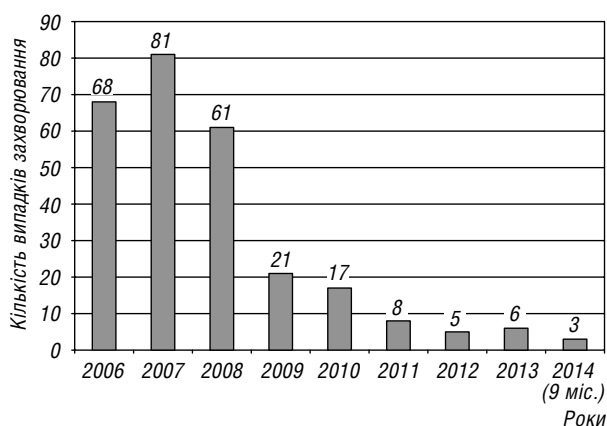
Проведено вивчення носійства збудника дифтерії за 2006–2013 рр. Встановлено неухильну тенденцію до зниження носійства як токсигенних, так і нетоксигенних коринебактерій. Темпи зниження захворюваності та носійства коринебактерій були однакові: захворюваність знизилась у 2013 р. в порівнянні з 2006 р. в 11 разів; носійство токсигенних коринебактерій — в 12 разів; нетоксигенних — в 11 разів (рис. 1, 2). Рівень нетоксигенного носійства був значно вищим. Отже, епідемічний потенціал дифтерійної інфекції залежить від рівня циркуляції збудника інфекції. Найбільш детально вивчена захворюваність на дифтерію в 2013 році.

**Таблиця 1.** Дифтерія. Захворюваність та летальність в Україні (2000–2014 рр.)

Показники Роки	Захворюваність						Летальність, %					
	Всього		Діти		Дорослі		Всього		Діти		Дорослі	
	Абс.	На 100 тис.	Абс.	На 100 тис.	Абс.	На 100 тис.	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2000	365	0,74	64	0,6	301	0,74	12	3,3	3	4,7	9	3,0
2001	283	0,58	52	0,62	231	0,57	10	3,5	1	1,9	9	3,9
2002	181	0,32	18	0,2	165	0,4	6	3,3	2	11,1	4	2,4
2003	158	0,33	35	0,44	123	0,31	3	1,9	2	5,7	1	0,8
2004	123	0,26	14	0,19	109	0,27	2	1,6	1	7,0	1	0,9
2005	98	0,21	9	0,13	89	0,22	3	3,0	–	–	3	3,4
2006	68	0,14	15	0,21	53	0,13	1	1,4	1	6,6	0	–
2007	81	0,17	20	0,30	61	0,15	9	11,1	5	25,0	4	6,5
2008	61	0,13	11	0,17	50	0,13	4	6,6	2	3,3	2	3,3
2009	21	0,05	1	0,02	20	0,05	0	–	0	–	0	–
2010	17	0,04	2	0,02	15	0,04	0	–	0	–	0	–
2011	8	0,02	2	0,02	6	0,02	0	–	0	–	0	–
2012	5	0,01	1	0,01	4	0,01	0	–	0	–	0	–
2013	6	0,01	2	0,03	4	0,01	0	–	0	–	0	–
2014 (9 міс.)	3	0,00	–	–	3	0,01	0	–	0	–	0	–

**Таблиця 2.** Рівень охоплення щепленнями (%) проти дифтерії в Україні (2006–2014 рр.)

Роки	Захворюваність	Охоплення щепленнями, %			
		до 1 року	у 6 років	у 14 років	дорослі
2006	68	98,0	99,0	99,0	95,0
2007	81	98,0	99,4	99,5	95,9
2008	61	90,5	96,3	97,9	93,9
2009	21	81,0	91,0	91,6	95,8
2010	17	52,2	81,5	74,4	28,4
2011	8	45,9	23,1	28,6	13,1
2012	5	75,6	74,4	86,6	30,1
2013	6	69,4	48,7	62,8	27,2
2014 (9 міс.)	3	35,6	0,5	11,2	2,8



**Рисунок 1.** Кількість захворілих на дифтерію в Україні (2006–2014 рр.)



**Рисунок 2.** Кількість носіїв токсигенних та нетоксигенних коринібактерій в Україні (2006–2013 рр.)

У 2013 році зареєстровано 6 випадків захворювань на дифтерію (0,01 на 100 тис. нас.) в 5 регіонах, в тому числі: 2 випадки в Донецькій області (0,05), по 1 випадку в АР Крим (0,05), Івано-

Франківській (0,07), Львівській (0,04) областях та у м. Києві (0,04) проти 5 випадків дифтерії (0,01) в 2012 році.

У 15 регіонах дифтерія не реєструвалася протягом останніх 3–11 років, зокрема: в Одеській, Хмельницькій областях — 3 роки, Житомирській, Полтавській — 4, Запорізькій, Чернігівській — 5, Кіровоградській, Миколаївській, Рівненській, Черкаській областях, м. Севастополь — 6, Сумській — 7, Волинській — 8, Чернівецькій — 10, Херсонській області — 11 років. З 2009 р. не реєструвались летальні випадки від дифтерії.

Серед дітей зареєстровано по 1 випадку дифтерії у Донецькій області, у віковій групі від 5–9 років (0,58 на 100 тис. нас. відповідної вікової групи); та у м. Києві у віковій групі 10–14 років (1,05). Серед дорослих — відповідно 4 випадки (0,01 на 100 тис.) в 4 областях — по 1 випадку в АР Крим (0,06 на 100 тис. дорослого населення), в Донецькій (0,03), Івано-Франківській (0,09), Львівській областях (0,05).

У сільській місцевості — 2 випадки (0,01 на 100 тис. населення) по 1 випадку в Донецькій (0,24) та Івано-Франківській (0,13) областях.

Згідно отриманої інформації всі особи, які захворіли на дифтерію, щеплені.

В жодному випадку джерело інфекції не встановлено.

При лабораторному обстеженні від хворих з діагнозом “Дифтерія” в 4-х випадках виділено коринібактерії дифтерії. Бактеріологічно підтверджені випадки (3) викликані токсигенними біокультурами гравис, у 1 випадку було виділено нетоксигенний біокультувар гравис. В 2-х випадках результати діагностичних бактеріологічних обстежень були негативними.



Як і в 2012 р. зареєстровано 6 (0,01 на 100 тис. населення) носіїв токсигенних штамів збудника дифтерії. Випадки носійства токсигенних штамів коринебактерій виявлено в 3-х регіонах, у тому числі: в АР Крим — 2 (0,10 на 100 тис. населення), Дніпропетровській — 1 (0,03); в Донецькій — 3 (0,07) областях. Усі 6 випадків, як і в минулому році, зареєстровано серед міського населення (0,02 на 100 тис. міського населення).

За віковими групами: серед дітей до 17 років зареєстровано 2 (0,03 на 100 тис.) носія токсигенних штамів коринебактерій дифтерії (2012 р. — 3 випадки, 0,04 на 100 тис. населення), і реєструвалися тільки в АР Крим, у тому числі у віці 1–4 років — 1 (1,10 на 100 тис.) проти 3 випадків в 2012 р. (0,15 на 100 тис.), 10–14 років — 1 вип. (1,26 на 100 тис.).

Носійство нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії в 2012 р. реєструвалось у 17 регіонах (0,39 на 100 тис.), у 2013 р. — в 13 регіонах (0,22 на 100 тис.). Всього в Україні в 2013 р. зареєстрований 101 (0,22 на 100 тис.) носій нетоксигенних штамів дифтерії, що на 42,94%, менше, ніж у 2012 р. — 177 (0,39 на 100 тис.). Показники в регіонах коливались у межах від 0,10 на 100 тис. населення в АР Крим до 0,77 у Донецькій області. Співвідношення хворих та носіїв токсигенних та нетоксигенних штамів — 1:1,6.

Слід зазначити, що в Івано-Франківській та Львівській областях на фоні реєстрації випадків захворювань на дифтерію не зареєстровано жодного випадку носійства токсигенних або нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії, що може бути наслідком незадовільного проведення епідопстеження, невірною визначення кола контактних осіб у вогнищах інфекції, порушення правил забору матеріалу та транспортування його до лабораторії з боку фахівців оперативних підрозділів, а також порушення методик досліджень з боку лабораторій. Теж стосується Волинської, Закарпатської, Кіровоградської, Полтавської, Рівненської Херсонської областей, де протягом останніх 2 років не виділялися навіть нетоксигенні штами коринебактерій дифтерії. В той же час, на фоні зниження захворюваності на дифтерію, знижується кількість досліджень з метою діагностики та профілактики цієї інфекції.

Таким чином, на підставі проведеного аналізу захворюваності на дифтерію в Україні в останні роки встановлено, що “прихований” компонент епідемічного процесу формується за рахунок стертих, безсимптомних, атипичних клінічних проявів інфекції та наявності здорового носійства коринебактерій. В умовах спорадичної захворюваності збереження

епідемічного потенціалу відбувається за рахунок циркуляції нетоксигенних штамів коринебактерій.

Рівень охоплення щепленнями проти дифтерії є провідним фактором прогнозування активності епідемічного процесу. Зниження охоплення щепленнями проти дифтерії в останні роки в Україні свідчить про те, що в наступні роки можна очікувати погіршення епідситуації з дифтерії.

### Висновок

З метою забезпечення епідемічного благополуччя території з дифтерії, рекомендуємо здійснювати наступні заходи:

1. Охоплення профілактичними щепленнями відповідних вікових груп населення згідно з Календарем профілактичних щеплень на рівні не менше 95%.

2. Своєчасне виявлення, діагностика та належне ведення випадків захворювань закладами охорони здоров'я.

3. Оперативне епідеміологічне розслідування випадків захворювань, проведення заходів щодо осіб, які спілкувались з хворими, та їх якісного бактеріологічного та серологічного обстеження з метою встановлення джерела збудника інфекції, локалізації та ліквідації вогнищ, контролю за імунним статусом та щеплювальним анамнезом контактних.

4. Своєчасне подання позачергових та заключних повідомлень про випадки дифтерії до ДЗ “Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України” згідно з наказом МОЗ України “Про подання позачергових повідомлень Міністерству охорони здоров'я” від 23.05.2002 № 190.

5. Контроль за якістю бактеріологічної діагностики дифтерійної інфекції, а також дослідження нетоксигенних штамів коринебактерій на наявність гену токсигенності.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні подальші дослідження з встановлення провідних закономірностей розвитку епідемічного процесу дифтерійної інфекції в Україні з визначенням найбільш значимих вікових та соціальних груп населення; оцінюванням важкості клінічного перебігу дифтерії (як побічного індикатора стану колективного імунітету дорослого населення) на різних стадіях розвитку епідемічного процесу; вивченням імуноструктури дорослого населення (у тому числі у щеплених за різними схемами імунізації); вивченням соціальних та біологічних факторів, що впливають на захворюваність та стан протидифтерійного імунітету серед населення у пост епідемічний період.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белов А. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидпроцесса / А. Белов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 5 (66). — С. 12–19.
2. Вакцинопрофілактика та її вплив на рівень захворюваності інфекціями, що керуються засобами специфічної імунізації / Л.М. Чудна, В.І. Задорожна, І.Л. Маричев, І.В. Демчишина // Профілактична медицина. — 2013. — № 2 (20). — С. 3–11.
3. Гладка О.А. Епідеміологічні аспекти носійства збудника дифтерії в постепідемічний період / О.А. Гладка // Профілактична медицина. — 2008. — № 1. — С. 24–27.
4. Епідеміологічне значення виявлення коринебактерій дифтерії в м. Києві в період активізації епідемічного процесу (1989–1998) / І.А. Козлова, Г.А. Мохарт, Г. А. Носенко [та ін.] // Сучасні інфекції. — 2000. — № 4. — С. 25–30.
5. Марієвський В.Ф. Ситуація з дифтерією в Україні / В.Ф. Марієвський, Л.М. Чудна // Профілактична медицина. — 2010. — № 2 (10). — С. 3–8.
6. Основні тенденції розвитку епідемічного процесу при дифтерії в Одеській області в 1986–2001 рр. / А.М. Михайлова, А.І. Савчук, Л.Г. Засипка [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 2. — С. 30–35.
7. Molecular epidemiology of diphtheria / T. Popovic, I. Mazurova, A. Efstratiou [et al.] // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181 (suppl. 1). — P. 168–177.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ПРИ ДИФТЕРИИ

Л.С. Красюк<sup>1</sup>, Л.М. Чудная<sup>1</sup>, В.М. Свита<sup>2</sup>, Т.Г. Глушкевич<sup>2</sup>, І.Ю. Головченко<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”<sup>2</sup>ГУ СЭС МОЗ Украины

Изучена динамика заболеваемости дифтерией, бактерионосительство возбудителя дифтерии в Украине за 2000–2013 гг. Установлено снижение уровня заболеваемости и носительства токсигенных и нетоксигенных штаммов коринебактерий. Сохранение эпидемического потенциала дифтерийной инфекции в современных условиях происходит за счет распространенного носительства нетоксигенных форм возбудителя дифтерии.

**Ключевые слова:** дифтерия, эпидемический процесс, заболеваемость, носительство.

## CURRENT ISSUES OF PREVENTIVE MEASURES IN DIPHTHERIA

L.S. Krasniuk<sup>1</sup>, L.M. Chudna<sup>1</sup>, V.M. Svita<sup>2</sup>, T.G. Glushkevich<sup>2</sup>, I.Y. Holovchenko<sup>2</sup><sup>1</sup>SI Lev Gromashevsky Institute of epidemiology and infection diseases National Academy of Medical Science<sup>2</sup>Central Sanitary-Epidemiological Station of the Ministry of Health in Ukraine

The dynamics of the incidence of diphtheria and carriage of diphtheria bacteria pathogen in Ukraine had been studied for 2000–2013 years. The decrease in the incidence of morbidity and carriage of toxigenic and non-toxigenic strains of corynebacteria was identified. Saving of diphtheria infection epidemic potential in the present conditions is due to the common carriage of non-toxigenic pathogen forms of diphtheria.

**Key words:** diphtheria, epidemic process, morbidity, carriage

УДК 616.9–084–057.36

В.М. Півник

## АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ КРАПЕЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕРЕД ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Визначено, що проблема вірусних крапельних інфекцій продовжує залишатися актуальною для військових колективів. В епідемічному процесі вірусних крапельних

інфекцій у військах в різні роки спостерігається домінування одних видів збудників над іншими, поступова зміна їх актуальності щодо поширення серед військовослужбовців. Сучасні досягнення світової і вітчизняної медицини є основою для подальшої профілактики

© В.М. Півник

*крапельних інфекцій у військах, що є вкрай важливим і необхідним для охорони здоров'я військовослужбовців, підтримання їх високої боєздатності.*

**Ключові слова:** вірусні крапельні інфекції, актуальність, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа, краснуха, організовані військові колективи.

**З**абезпечення епідемічного благополуччя військ є одним із головних напрямків діяльності військово-медичної служби. В сучасних умовах цей розділ роботи набуває особливого значення, в першу чергу для попередження розвитку епідемічних спалахів вірусних інфекцій з повітряно-крапельним механізмом передачі збудників (надалі — крапельні інфекції) серед військовослужбовців на фоні напруженої епідемічної ситуації з них в Україні.

До групи крапельних інфекцій із масовим поширенням серед населення належать вітряна віспа з діапазоном показників захворюваності від 200,0 до 422,5 випадків на 100 тис., краснуха (4,3–332,2), епідемічний паротит (2,1–146,3), кір (0,1–90,7). Епідемічні підйоми з максимумом захворюваності на вітряну віспу реєструвались у 2008, 2011–2012 рр.; краснухи — 1999, 2002 рр.; епідемічного паротиту — 1997–1998 рр.; кору — у 2006 та 2012 рр. [2].

На сучасному етапі розвитку медицини вітряна віспа стає світовою проблемою. У найбільш економічно розвинутих державах ця інфекція більше значення має не тільки як первинне захворювання, але й у плані віддалених її наслідків, а саме — оперізуючого герпесу. Герпесвірус викликає вітряну віспу і після ендогенної реактивації — оперізуючий герпес (оперізуючий лишай). Вітряна віспа, яку розпізнають за характерною везикулярною висипкою, розвивається переважно у дітей молодшого віку, однак може уражати й більш старших за віком людей [6].

Вітряна віспа та краснуха є одними з актуальніших проблем військової медицини; має місце невпинне зростання кількості випадків цих захворювань серед всіх категорій військовослужбовців. Якщо до початку нового тисячоліття випадки захворювання на вітряну віспу у військовослужбовців майже не реєструвались, то епідемічний процес цієї інфекції в умовах сьогодення є серйозною проблемою з неухильною тенденцією до інтенсифікації [4, 5].

Невдала організація щеплень проти кору та краснухи у 2008 р. серед населення, негативне ставлення особового складу до проведення відповідної вакцинації на тлі негативної інформації у пресі, відсутність достатньої кількості вакцин, і, як наслідок цього, відсутність імунітету, сприяли

стрімкому зростанню числа випадків захворювань військовослужбовців на краснуху у 2010 р. Захворювання на краснуху у деяких хворих призвели до ускладнень у вигляді міокардитів, пневмоній та енцефалітів [1].

Не втратили своєї актуальності у військах й інші крапельні інфекції. В першу чергу, це кір та епідемічний паротит, інтенсивність епідемічного процесу яких дещо зменшилась, але залишилися їх епідеміологічні прояви у багаторічній динаміці, спостерігається періодичне підвищення рівня захворюваності на вказані інфекції [7].

Останнім часом, у зв'язку з антивакцинальною компанією в деяких країнах, спостерігається зниження охоплення щепленнями та поступове зростання рівня захворюваності на кір. У 2011 р. у Західній Європі розпочалася епідемія кору. Тільки за перше півріччя 2012 р. у 29 країнах Європейського регіону було зареєстровано 10427 випадків цього захворювання, з них більше 90% у п'яти країнах — Франції, Італії, Румунії, Іспанії та Німеччині. Вакцинальний статус був відомий у 83% захворілих, з яких 82% не були щеплені. Серед захворілих вакцинованих 74% отримали одну дозу вакцини, 20% — дві дози. Підвищення захворюваності на кір в Україні в 2012 р. відбулося за рахунок не щеплених осіб. Аналіз стану щеплення захворілих на кір в динаміці показує, що відсоток не щеплених серед захворілих у 2012 р., при порівнянні з 2006–2007 рр., збільшився на 11,8%. Не мали анамнезу щодо вакцинації взагалі 14,4% захворілих. При такій кількості не щепленого населення і подалі можливо прогнозувати підйоми захворюваності на кір [3].

Кір та епідемічний паротит здавна вважались хворобами військових колективів, тому що найчастіше спалахи цих інфекцій реєструвались саме в них. В умовах сьогодення проблема крапельних інфекцій продовжує залишатися, як і сотні років тому, актуальною для військ.

**Мета дослідження** — вивчення та аналіз захворюваності військовослужбовців на крапельні інфекції в багаторічній динаміці для визначення найбільш оптимальних профілактичних заходів у військах.

### Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження були звітні матеріали про стан інфекційної захворюваності та профілактичні заходи у військах, дані галузевої звітності Державної санітарно-епідеміологічної служби України, тематичні публікації та інші джерела інформації.

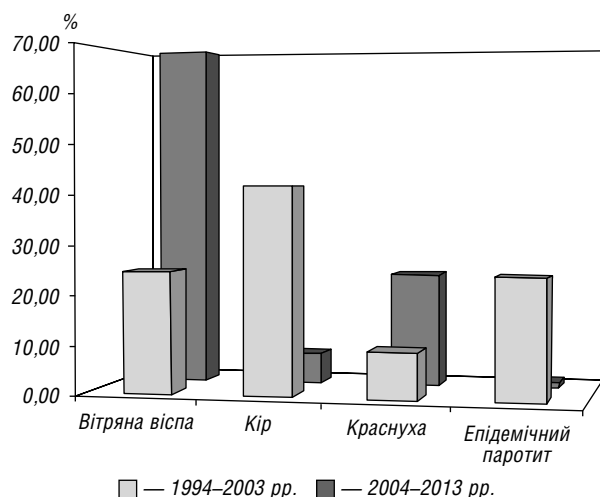
Аналіз проводився з використанням епідеміологічного, статистичного та бібліографічного методів дослідження.

### Результати та їх обговорення

Крапельні інфекції продовжують реєструватися і бути актуальними серед військовослужбовців. За результатами проведених досліджень визначено, що ці інфекції посідають у військах одне з провідних місць і мають тенденцію до зростання рівня захворюваності. Якщо у 1994–2003 рр. їх питома вага складала від 5,23 до 34,15%, то у 2004–2013 рр. — від 30,23 до 96,34% у структурі інфекційної захворюваності військовослужбовців строкової служби. У 1994–2003 рр. найбільш поширеними серед крапельних інфекцій були кір, вітряна віспа, епідемічний паротит та краснуха, частка яких відповідно складала 41,72; 24,54; 24,30 та 9,42%. У наступне десятиріччя (2004–2013 рр.) місця вказаних інфекцій визначені наступним чином: вітряна віспа, краснуха, кір, епідемічний паротит: частка вказаних інфекцій відповідно склала 69,66; 23,06; 6,10 та 1,31%% (рис. 1).

Наведені дані свідчать про те, що з часом актуальність інфекцій змінюється. Якщо в 1994–2003 рр. за своєю актуальністю у військах переважали кір та епідемічний паротит, то в 2004–2013 рр. — вітряна віспа і краснуха. Слід підкреслити, що кір, епідемічний паротит та краснуха відносяться до вакцинокерованих інфекцій в Україні, на відміну від вітряної віспи, щеплення проти якої рекомендовано проводити за епідемічними показаннями та окремим категоріям хворих.

За 20-річний період спостереження захворюваність на вітряну віспу та краснуху мала невинну



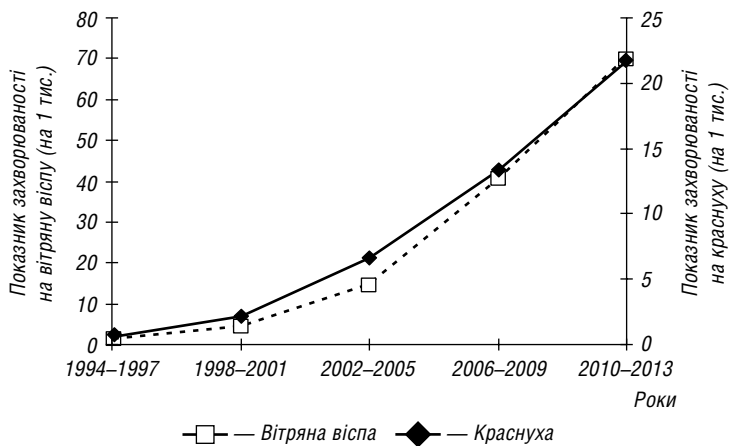
**Рисунок 1.** Структура актуальних крапельних інфекцій у військах за період 1994–2003 та 2004–2013 рр.

тенденцію до зростання, і на теперішній час є досить актуальною для військ. Якщо в 1994–1997 рр. середній сумарний показник захворюваності на вітряну віспу та краснуху складав відповідно 1,13 та 0,54 на 1 тис., то в 2010–2013 рр. — 69,7 та 21,66 на 1 тис., тобто за період спостереження захворюваність на вітряну віспу зростає більш ніж в 60, а краснуху — в 40 разів (рис. 2).

Динаміка захворюваності на вітряну віспу та краснуху військовослужбовців строкової служби за період 1994–2013 рр. свідчить, що тенденції розвитку їх епідемічного процесу мають подібні риси.

Слід зауважити, що інтенсивність захворюваності на краснуху в середньому в 2,6 рази нижча порівняно з вітряною віспою (від 2,1 до 3,2 разу за період спостереження). На наш погляд, подібна для обох інфекцій динаміка поширення може бути пов'язана із загальними чинниками, що сприяють їх поширенню. До них в першу чергу відноситься організація відповідних щеплень серед населення. Так, в розвинених країнах світу (США, Канаді, Австралії, Японії та ряді країн Європи) щеплення проти вітряної віспи введено до національних календарів ще на початку 90-х років минулого сторіччя. Позитивним є досвід проведення вакцинації в США, де протягом п'яти років (1995–1999 рр.) досягнуто зниження захворюваності на 80%. За результатами досліджень, які були організовані в США та Японії, протягом 20 років після проведення щеплення, післявакцинальний імунітет залишався напруженим.

В той же час, щеплення проти вітряної віспи в Україні, згідно Наказу МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів”, відносяться до рекомендованих, а не обов'язкових щеплень. Вони також можуть проводитися за епідемічними показаннями — для проведення активної імунопрофілактики, що не передбачено вакцинацією за віком; у разі виникнення несприятливої епідемічної ситуації або загрози її виникнення, а також при можливому ризику інфікування у випадку контакту особи з джерелом збудника інфекції. Враховуючи те, що вакцинація проти вітряної віспи є рекомендованою, а не обов'язковою в Україні, досягти 95% охоплення щепленнями у військових колективах є неможливим. Це обмежує дії медичної служби щодо досягнення епідемічного благополуччя у військах з вітряної віспи. Ми маємо ту реальність, коли інфекції стають некерованими через соціальну складову, а саме негативне відношення громадян до вакцинації. Не зважаючи на шкоду, яку з кожним роком все



**Рисунок 2.** Захворюваність на вітряну віспу та краснуху військовослужбовців за 1994–2013 роки (середнє сумарне за кожні 4 роки)

більше створюють вітряна віспа та краснуха для здоров'я громадян України при проходженні ними військової служби, питання щодо обов'язковості проведення відповідних щеплень у військах залишається відкритим, до кінця не вирішеним, щеплення проводяться на добровільній основі, що не дозволяє охопити ними 95% особового складу.

У той же час слід підкреслити, що світовий досвід використання вакцини проти вітряної віспи оцінює імунізацію як засіб для попередження поширення цієї інфекції, спосіб захисту від ризику тяжкого перебігу та ускладнень, попередження виникнення герпес-зостер, зменшення економічних та соціальних витрат.

Невпинне зростання захворюваності свідчить про відсутність достатнього імунного захисту до вітряної віспи та краснухи у молодого поповнення, яке надходить до військ. Ці військовослужбовці народилися на початку 90-х років минулого сторіччя, коли рівні захворюваності на вітряну віспу та краснуху у дітей були майже в 2 рази меншими, ніж у теперішній час. Так, у 1997 р. захворюваність в Україні на вітряну віспу була найменшою за останні 30 років спостереження і склала 165,2 на 100 тис. населення. Це явище безпосередньо, природнім шляхом вплинуло на зменшення прошарку людей з набутим стійким імунітетом до вітряної віспи, внаслідок перенесення захворювання у дитинстві. Подібне явище стосується і краснухи, вакцинація проти якої проводилась не в повному обсязі через вкрай негативне відношення батьків до щеплень, а також пасивне ставлення медичних працівників до штучно створених проблем імунопрофілактики населення, не зважаючи на перевірений часом постулат про те, що очевидна користь для кожної конкретної дитини від вакцинації набагато вище, ніж імовірність розвитку тих або інших ускладнень.

Зважаючи на епідеміологічні особливості вітряної віспи та краснухи, можна прогнозувати поступове зменшення захворюваності на ці інфекції до 2019–2020 рр.

У той же час військова медицина не повинна займати місце пасивного спостерігача розвитку природних явищ у вигляді підвищеної захворюваності, або епідемічних спалахів вітряної віспи, краснухи та інших крапельних інфекцій у військових колективах, де вони мають надзвичайно інтенсивний перебіг.

Відповідно до Конституції України, кожен має право на охорону здоров'я та медичну допомогу. Це право стосується

і кожного громадянина України при проходженні ним військової служби. Зважаючи на надзвичайно великий ризик щодо ураження збудниками крапельних інфекцій при перебуванні у військових колективах, вкрай необхідним є своєчасне щеплення особового складу проти них. Щеплення повинні в обов'язковому порядку проводитись під час проходження медичної комісії у військоматах, або в перші дні знаходження у військовій частині всім особам, які достовірно не хворіли на крапельні інфекції, або не мають необхідної вакцинації та ревакцинації. Безпечність вакцинації значно переважає можливі ускладнення і віддалені наслідки у випадку хвороби на ту чи іншу крапельну інфекцію. Виходячи з реального вибору та застосування профілактичних заходів стосовно крапельних інфекцій у військах, основним принципом організації їх проведення є активний вплив на джерело збудника інфекції та сприйнятливий організм.

Ефективність заходів відносно джерел збудника інфекції в значній мірі визначається діагностикою, вимоги до якої з позицій сучасної епідеміології в основному обумовлені вибором достовірних і насамперед ранніх методів. Діагностичні помилки військової медицини пов'язані із труднощами диференціальної діагностики клінічно подібних інфекційних захворювань, поліморфізмом клінічних проявів багатьох з них і недостатнім використанням можливостей лабораторного підтвердження.

## Висновки

1. Крапельні інфекції посідають одне з провідних місць в структурі інфекційної захворюваності військовослужбовців, мають тенденцію до зростання у багаторічній динаміці.

2. Найбільш поширеними крапельними інфекціями у військах за період 2004–2013 рр. були вітряна віспа та краснуха.

3. Причиною поширення захворювань є недостатній імунний захист до вказаних інфекцій у військовослужбовців.

4. Враховуючи високий рівень захворюваності на вітряну віспу, краснуху та інші вірусні крапельні інфекції, високу сприйнятливість до них особового складу, вважаємо за доцільне впровадження у практичну роботу наступних заходів:

- систематичне вивчення імунологічної структури молодого поповнення та інших категорій військовослужбовців для об'єктивного аналізу

якості та ефективності вакцинопрофілактики в сучасних умовах;

- організація та проведення обов'язкових щеплень молодого поповнення проти актуальних крапельних інфекцій, у тому числі вітряної віспи;
- впровадження лабораторного моніторингу за клінічними формами захворювань на крапельні інфекції.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у вивченні стану імунітету у призовників до крапельних інфекцій з урахуванням проведених їм щеплень, встановлення і вивчення чинників, що обумовлюють напруженість імунітету до цих інфекцій серед мешканців різних регіонів країни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вітряна віспа: актуальність для військ, оцінка ефективності імунопрофілактики, її медичної та економічної доцільності / А.А. Кожокару, В.А. Петренко, А.В. Рожков, О.Д. Крушельницький // Військова медицина України. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 79–83.
2. Маркович І.Г. Аналіз інфекційної захворюваності населення України / І.Г. Маркович // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. — 2013. — № 2., том 1. — С. 97–107.
3. Огляд епідемічної ситуації по кору в Україні протягом останніх років / Г.В. Мойсеева, В.І. Задорожна, Л.В. Новик, М.В. Педенко // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії "Проблеми військової охорони здоров'я". — 2012. — Вип. № 35. — С. 170–176.
4. Особливості епідемічного процесу вітряної віспи серед військовослужбовців південного регіону / В.М. Півник, А.А. Рожков, М.В.Тверезовський, В.А. Петренко // Журн. Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2011. — № 2 (24). — С. 52–56.
5. Проблема дитячих інфекцій у військових колективах ЗС України / А.А. Кожокару, О.М. Земцов, В.М. Якимець [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. — № 1. — 2012. — С. 54.
6. Романенко Т.А. Результаты эпидемиологической диагностики ветряной оспы, кори, краснухи / Т.А. Романенко, Ю.А. Лыгина, Е.А. Чебалина // Третий конгресс Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням. 21–23 мая 2014 года, Екатеринбург, РФ. / Журнал инфектологии, 2014. — Т. 6, № 2., приложение. — С. 83–84.
7. Сохін О.О. Захворюваність дитячими інфекціями і стан імунітету до них у військовослужбовців Збройних Сил України (на прикладі навчального центру) / О.О. Сохін, В.М. Півник, О.В. Луценко // Військова медицина України. — 2006. — Т. 6., № 1–2. — С. 71–76.

### АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ КАПЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

В.Н. Пивнык

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Проблема вирусных капельных инфекций продолжает оставаться актуальной для воинских коллективов. В эпидемическом процессе этих инфекций в войсках в разные годы наблюдается доминирование одних видов возбудителей инфекции над другими, постепенная смена их актуальности относительно распространения среди военнослужащих. Современные достижения мировой и отечественной медицины являются основой для дальнейшей профилактики капельных инфекций в войсках, что необходимо для охраны здоровья военнослужащих, поддержания их высокой боеспособности.

**Ключевые слова:** *капельные инфекции, ветряная оспа, краснуха, организованные воинские коллективы.*

### RELEVANCE AND PROSPECTS PREVENTION OF VIRAL RESPIRATORY INFECTION AMONG MILITARY

V.N. Pivnyk

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The problem of viral respiratory infection continues to be a topical droplet for military personnel. The epidemic of these infections in the armed forces over the years observed dominance of one species over another pathogen, gradual change their relevance with respect to the spread of the military. Recent advances in the global and domestic medicine are the basis for further prevention of respiratory infections in the army, it is necessary for the health of military personnel maintain their high combat capability.

**Key words:** *respiratory infection, chickenpox, rubella, organized military units.*

УДК: 623.98.578;57.083.3.043.3+001.891.5

О.В. Максименко<sup>1</sup>, О.М. Кислих<sup>1</sup>, І.В. Гришаєва<sup>2</sup>, О.М. Кравець<sup>2</sup>

## ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ СЕРОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ВИКОРИСТАННЯМ ШВИДКИХ ТЕСТІВ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ АНТИТІЛ ДО ВІЛ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ<sup>2</sup>МБФ “Фонд Вільяма Дж. Клінтона в Україні”

*У роботі проаналізовано досвід навчання й оцінки знань та навичок фахівців практичної ланки охорони здоров'я з питань застосування швидких тестів для виявлення антитіл до ВІЛ.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, антитіла до ВІЛ, швидкі тести, навчання, оцінка знань та навичок.

Експерти ВООЗ, ЮНЕЙДС та CDC (США) наголошують на тому, що одним з ключових компонентів контролю за поширенням ВІЛ-інфекції є отримання особою інформації про свій діагноз якомога раніше. У зв'язку з цим все більшого значення як за кордоном, так і в Україні, набувають методи експрес-діагностики з використанням швидких тестів (ШТ) для виявлення антитіл до ВІЛ (анти-ВІЛ) [1, 5].

У закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) України ШТ для виявлення анти-ВІЛ почали широко застосовувати, починаючи з 2010 р., коли був прийнятий Наказ МОЗ України від 21.12.2010 р. № 1141 “Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення” (далі — Наказ) [2]. Відповідно до цього документу передбачалося, передусім, послідовне застосування двох ШТ при обстеженні осіб з груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ (ГПР) у закладах протитуберкульозного, наркологічного, шкірно-венерологічного та інфекційного профілю. Наказом також дозволялося використання одного ШТ з подальшим підтвердженням позитивних результатів обстеження при проведенні дозорних епідеміологічних досліджень неурядовими організаціями. Зважаючи на те, що ШТ найчастіше застосовують фахівці ЗОЗ без навичок роботи в лабораторії, у контексті широкого впровадження експрес-діагностики ВІЛ-інфекції важливого значення набуває ефективність навчання та забезпечення контролю якості проведених досліджень.

Метою роботи була оцінка ефективності підходів до навчання та оцінки знань і навичок (ОЗН) спеціалістів практичної ланки охорони здоров'я, які застосовують ШТ для виявлення анти-ВІЛ у своїй повсякденній практиці.

### Матеріали і методи

ОЗН здійснювали із застосуванням різних підходів: вхідне та вихідне анкетування протягом навчання; дистанційне опитування та проведення досліджень із застосуванням контрольних матеріалів. Як контрольні матеріали були використані стандартизовані ліофілізовані панелі сироваток, виробництва НВО “Діагностичні системи” (РФ). До складу кожної панелі входило 4 зразки, з них 2 — містили анти-ВІЛ, 2 були негативними щодо зазначеного маркеру.

### Результати і обговорення

Широке використання ШТ у ЗОЗ та неурядовими організаціями потребує серйозного контролю як за якістю навчання роботі з цим типом діагностиків, так і за їх застосуванням у повсякденній практиці. Свого часу, з метою найширшого впровадження експрес-діагностики в практику охорони здоров'я, розробники Наказу свідомо намагалися уникнути жорсткої регламентації питань навчання фахівців роботі з ШТ та спеціального дозволу на їх використання. На практиці це призвело до того, що на сьогодні в країні практично відсутня інформація щодо кількості фахівців та установ, що проводять тестування за допомогою ШТ, а також де і ким здійснювалося навчання тощо.

Зважаючи на важливість зазначеної проблеми, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” ще у 2008 р. розпочав співпрацю з МБФ “Фонд Вільяма Дж. Клінтона” з питань розширення доступу ГПР та уразливих груп населення до консультування та тестування з використанням ШТ у лікувально-профілактичних закладах України туберкульозного,

© О.В. Максименко, О.М. Кислих, І.В. Гришаєва, О.М. Кравець

наркологічного, шкірно-венерологічного, інфекційного профілю та в амбулаторіях сімейної медицини. Було розроблено спеціальну програму, що включала лекційні заняття з питань епідеміології та діагностики ВІЛ-інфекції; основних засад до- та після тестового консультування; алгоритмів тестування на наявність анти-ВІЛ за допомогою ШТ; ведення звітної-облікової документації відповідно до Наказу; розробки стандартних операційних процедур при застосуванні ШТ; утилізації біологічного матеріалу; підходів до оцінки знань та навичок фахівців ЗОЗ щодо застосування ШТ. Особливу увагу при навчанні було приділено практичній роботі — кожний учасник тренінгу мав самостійно здійснити дослідження з 4–5 ШТ двох видів. Програма навчання постійно змінюється та удосконалюється; так, у 2014 р. додатково започатковано вхідне та вихідне анкетування учасників тренінгів. Метою анкетування було визначити рівень знань учасників щодо загальних і спеціальних питань епідеміології та діагностики ВІЛ-інфекції, консультування та тестування з використанням ШТ.

Загалом, протягом 2011–2014 рр. проведено 28 тренінгів, на яких підготовлено 302 фахівці (соціальні працівники, медичні працівники ЗОЗ та медичних підрозділів виправних закладів). У вхідному та вихідному анкетуванні у 2014 р. взяли участь 70 осіб (учасники 5 тренінгів), з них покращили свої результати 87,2% (61 учасник). Відповідно до проведеного аналізу відповідей на питання анкети, найбільші труднощі викликали наступні питання:

- перелік факторів ризику щодо інфікування ВІЛ. Наприклад, учасники навчання не зазначали секс за винагороду як один з факторів ризику;
- перелік ГПР щодо інфікування ВІЛ (респонденти досить часто не знали, що статеві партнери чоловіків, які мають секс з чоловіками, також належать до цих груп населення);
- принципи консультування на ВІЛ;
- перелік ЗОЗ, де можна застосовувати алгоритм з двох швидких тестів.

Крім того, спеціалістам практичної ланки було важко опанувати теоретичні та практичні питання проведення досліджень з використанням ШТ, а саме: що таке основні операційні характеристики тестів (не розрізняли поняття чутливість та специфічність), певні труднощі викликало практичне застосування алгоритмів обстеження ШТ (плутали кінцевий сумнівний результат обстеження та не дійсний результат дослідження за допомогою ШТ тощо).

Широке впровадження ШТ для виявлення анти-ВІЛ у ЗОЗ України актуалізувало проблему забезпечення контролю якості досліджень з використанням цих діагностичних препаратів. Міжнародні експерти пропонують декілька методичних підходів для оцінки рівня практичних знань та навичок фахівців, а відтак і якості роботи з ШТ, зокрема “сліпе” повторне тестування у відповідності до прийнятого в певній країні алгоритму обстеження; використання стандартизованих контрольних панелей сироваток; метод так званої “сухої краплі крові” та безпосереднє спостереження за процесом тестування [3]. Певною мірою оцінити навички роботи фахівців практичної ланки охорони здоров'я можливо також шляхом дистанційного опитування [4]. Останній підхід й було застосовано на першому етапі впровадження ОЗН у 2010 р. — проведено анкетування 24 учасників з 12 ЗОЗ Дніпропетровської області на підставі спеціально розробленого листа-опитника, який містив фотографії результатів досліджень ШТ та контрольні запитання, спрямовані на оцінку рівня знань та навичок спеціалістів практичної ланки охорони здоров'я (7 теоретичних і практичних питань стосовно практики використання ШТ).

Аналіз отриманих результатів показав, що жоден з учасників не відповів вірно на всі питання анкети (всього 67,0% правильних відповідей). Максимальне число правильних відповідей (13 з 15) було зафіксоване у 2 учасників опитування, при цьому 2 фахівця спромоглися відповісти лише на 6 питань.

В подальшому ми спрямували зусилля на розробку підходів до оцінки якості роботи фахівців зі ШТ. Як відомо, при проведенні зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ) досліджень методом ІФА використовують контрольний матеріал (КМ), що, зазвичай, представляє собою ліофілізовану або розведену сироватку крові, і який досліджують за встановленою для того чи іншого діагностичного процедурою. Що стосується ШТ, то використання будь-яких КМ для оцінки якості роботи не завжди дає змогу пересвідчитися у тому, чи фахівець припускається помилок у своїй повсякденній практиці або ж робить все правильно, оскільки сама процедура дослідження КМ відрізняється від рутинної практики застосування ШТ у ЗОЗ або іншій установі. Матеріалом для дослідження на наявність анти-ВІЛ за допомогою ШТ є зразок капілярної крові з пальця, а відтворити такий матеріал та всю процедуру проведення тестування з КМ практично неможливо. Відтак, у плані оцінки якості роботи зі



ШТ мова може йти не про ЗОЯ, як таку, тобто контроль рутинного процесу проведення дослідження, а про оцінку знань та навичок, тобто про вміння уважно читати інструкцію, здійснювати необхідні процедури при підготовці КМ для дослідження та вірно оцінювати отримані результати.

При проведенні ОЗН медичних працівників як КМ застосовували стандартизовані панелі ліофільно висушених зразків сироваток крові. Нами були підготовлені детальні інструкції щодо проведення досліджень з використанням КМ, зразки панелей були зашифровані та передані у ЗОЗ з дотриманням холодового ланцюга. Пілотуванню програми ОЗН передував навчальний семінар, присвячений практиці роботи з такими матеріалами. Дослідження здійснювалося в Дніпропетровській області протягом липня 2011 — січня 2012, у ньому взяли участь 19 медичних працівників з 11 ЗОЗ області, досвід роботи яких зі ШТ в середньому становив 3 роки, при цьому щомісячно вони проводили близько 50 обстежень на наявність анти-ВІЛ. Загалом 18 учасників з 19 отримали правильні результати дослідження КМ (95,0%).

В подальшому до участі у програмі були залучені 16 медичних працівників, які здійснювали тестування на анти-ВІЛ за допомогою ШТ в 16 ЗОЗ Черкаської, Полтавської та Закарпатської областей (термін проведення дослідження липень—серпень 2012 р.). Досвід роботи з ШТ фахівців становив в середньому 1 рік, а кількість проведених досліджень коливалась від 20 до 150 на місяць. Відповідно до наданих відповідей, лише 14 учасників (87,5%) спромоглися правильно інтерпретувати результати тестування КМ.

У наступному етапі ОЗН, який проводився у березні 2013 р., взяли участь 68 фахівців ЗОЗ та виправних закладів з 11 областей — Донецької, Дніпропетровської, Житомирської, Закарпатської, Івано-Франківської, Київської, Луганської, Миколаївської, Полтавської, Сумської, Харківської, з яких 20 закладів приймали участь у програмі повторно. Вперше у програмі прийняли участь медичні працівники 7 виправних колоній та 2 амбулаторій загальної практики — сімейної медицини. Досвід роботи зі ШТ учасників коливався від 6 міс. до 2 років; кількість досліджень в місяць — від 5 до 150 тестувань. Загалом, 55 учасників (80,1%) з 68 отримали правильні результати, що повністю відповідали паспортним даним на КМ. Серед закладів, в яких були отримані неправильні результати, було 4 протитуберкульозні диспансери, 3 виправні заклади, 1 дерматовенерологічний кабінет, 1 кабінет “Довіри”. Варто зазначити, що

спеціалісти протитуберкульозного диспансера і дерматовенерологічного кабінету двічі брали участь у програмі й двічі припустилися похибок.

Основними причинами похибок були:

- порушення техніки підготовки контрольних панелей, визначеної виробником;
- порушення інструкції роботи з ШТ (неправильне внесення буферу, недотримання часу для інтерпретації результатів тощо);
- невірна інтерпретація результатів (слабо забарвлену тестову смужку оцінили як негативний результат).

Загалом, протягом 2012–2013 рр. в ОЗН прийняли участь 103 медичних працівника, 87 (84,5%) з них отримали правильні результати дослідження КМ. При аналізі результатів трьох етапів ОЗН було виявлено зворотній зв'язок між кількістю неправильних результатів і кількістю тестувань протягом місяця (чим більше тестувань, тим менше похибок). Зазначене свідчить про доцільність проведення регулярного контролю якості роботи фахівців, які здійснюють тестування на наявність анти-ВІЛ за допомогою ШТ, не тільки у ЗОЗ, а й у проектах неурядових організацій.

### Висновки

1. Якісне навчання та регулярна перевірка знань та навичок фахівців, які застосовують ШТ у своїй повсякденній практиці, є невід'ємною складовою отримання гарантованих результатів тестування на наявність антитіл до ВІЛ.

2. При проведенні навчання основну увагу доцільно приділяти практичним навичками роботи та інтерпретації результатів з використанням різних ШТ.

3. Проведене анкетування учасників тренінгів показало, що 87,2% з них підвищили свій рівень знань стосовно різних аспектів теорії та практики використання ШТ.

4. Відсоток правильних результатів (84,5%) трьох етапів ОЗН свідчить про необхідність постійного навчання та вдосконалення практичних навичок роботи усіх фахівців, які здійснюють тестування на наявність антитіл до ВІЛ за допомогою ШТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Незважаючи на широке використання ШТ для виявлення анти-ВІЛ у ЗОЗ та неурядовими організаціями, до цього часу в країні відсутні єдині підходи як до збору інформації щодо використання цих діагностичних наборів, так і до навчання роботи з ними. Нагальною потребою на національному рівні є розробка програм та здійснення заходів з контролю якості досліджень з використанням ШТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кислих О.М. Нові технології в діагностиці та моніторингу ВІЛ-інфекції / О.М. Кислих, О.В. Максименко // Матеріали науково-практичної конференції "Інфекційні хвороби: невирішені проблеми (діагностика, етіопатогенетичні особливості, лікування, профілактика)". — Київ, 16 жовтня 2013 р. — С. 34–36.
2. Наказ МОЗ України від 21.12.2010 р. № 1141 "Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкцій щодо їх заповнення" (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 718 від 17.09.2012), зареєстрований Міністерством юстиції України від 14 березня 2011 р. за № 319/19057.
3. Assessing Proficiency of Interpretation of Rapid Human Immunodeficiency Virus Assays in Nonlaboratory Settings: Ensuring Quality of Testing / K.M. Learmonth, D.A. McPhee, D.K. Jardine [et al.] // J Clin Microbiol. — 2008. — Vol. 46 (5). — P. 1692–1697.
4. A simple and cost-effective method for preparation of HIV proficiency testing panels and quality control materials for use in resource-limited settings / B.S. Parekha, J. Anyanwua, H. Patela [et al.] // J. Virol. Meth. — 2010. — №. 163. — P. 295–300.
5. WHO (2011) Guide for monitoring and evaluating national HIV testing and counselling programmes: field-test version. [Electronic resource] — Mode of access: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501347\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501347_eng.pdf) — Title from the screen.

### ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЫСТРЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ВИЧ

Е.В. Максименко<sup>1</sup>, Е.Н. Кислых<sup>1</sup>, И.В. Гришаева<sup>2</sup>, О.Н. Кравец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины", г. Киев

<sup>2</sup>МБФ "Фонд Уильяма Дж. Клинтон в Украине"

В работе проанализирован опыт обучения и оценки знаний и навыков специалистов практического звена здравоохранения по вопросам применения быстрых тестов для выявления антител к ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антитела к ВИЧ, быстрые тесты, обучение, оценка знаний и навыков.

### QUALITY ASSURANCE SEROLOGICAL STUDIES USING RAPID TESTS FOR THE DETECTION OF ANTIBODIES TO HIV

O.V. Maksymenko<sup>1</sup>, O.M. Kyslykh<sup>1</sup>, I.V. Grishayeva<sup>2</sup>, O.M. Kravets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. NAMS of Ukraine", Kiev

<sup>2</sup>Clinton Foundation in Ukraine

The experience of training and assessment of knowledge and skills of specialists practical health care on the use of rapid tests for the detection of antibodies to HIV were analyzed.

**Key words:** HIV infection, antibodies to HIV, rapid tests, training, assessment of knowledge and skills.

УДК 579.822.843.052.083.1:577.21

И.С. Брит, В.В. Алексеенко, З.А. Лысенко, Е.В. Мурашко, Е.В. Петренко

## МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНОМА ПРОКАРИОТ, РАСКРЫТЫЕ В ПЕРЕКОДИРОВКЕ ТОКС-ГЕНА ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА

ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины", г. Киев

С целью ослабления холерного *tcpH* гена (кодирует пили адгезии) была выполнена его обратная аминокислотнo-ДНКoвая перекодировка. В дочернем гене образовался

пакет управляемых мутаций, не меняющий исходный белок. На роль мобильного элемента в ДНК (у кодона  $ca^{*↔}g$ ) претендует металло-комплекс атома железа с белковой В-субъединицей СТ системы сидерофора.

**Ключевые слова:** холера, сидерофор, мобильные элементы, ДНК, *tcpH* ген.

© И.С. Брит, В.В. Алексеенко, З.А. Лысенко, Е.В. Мурашко, Е.В. Петренко

Распространение холеры в странах мира свидетельствует о том, что эта инфекция по-прежнему остается угрозой для многих стран. Важным и перспективным направлением в решении проблемы холеры является изучение генетических основ изменчивости вирулентных свойств возбудителя. О большой вариабельности генома этого патогена свидетельствует тот факт, что в процессе эволюции сформировано три эпидемически опасных варианта *Vibrio cholerae*: O1 серогруппы классического биовара, O1 серогруппы эльтор биовара и O139 серогруппы [2, 5, 12, 21, 22].

Очевидная необходимость проведения исследований по проблеме изменчивости *V. cholerae* определяется и тем, что в связи с меняющимися экологическими условиями постоянно растет частота выделения природных атипичных штаммов возбудителя холеры. Особый интерес вызывает процесс образования природных штаммов с повышенной вирулентностью [13, 18, 20, 21, 23, 24, 26]. Структурно-функциональный анализ таких изолятов может обеспечить получение фундаментальных знаний о новых механизмах формирования штаммов с ранее неизвестными свойствами. Более того, на их основе возможен поиск новых способов генодиагностики природных штаммов с измененной вирулентностью для осуществления адекватного мониторинга внешней среды с целью прогнозирования эпидемических ситуаций.

Поскольку возбудитель холеры может существовать в природных экосистемах, то другая важная проблема состоит в изучении взаимосвязи между синтезом факторов вирулентности и персистенции *V. Cholera*. В последние годы интенсивно изучается механизм обратимых фазовых вариаций, которые выражаются в переключении биосинтеза экзополисахарида (EPS, от англ. — exopolysaccharide), обеспечивающего выживаемость клеток во внешней среде в составе биопленки [18, 30, 31]. Вместе с тем единичные сообщения на эту тему не дают полного представления об изменении экспрессии генов вирулентности при адаптации возбудителя холеры к меняющимся условиям окружающей среды. Отсутствуют данные о сигналах внешней среды, приводящие к репрессии факторов патогенности при росте клеток в неблагоприятных условиях. Остается неясным, при каких условиях окружающей среды осуществляется переключение экспрессии генов патогенности *V. cholerae*, определяющее появление у возбудителя вирулентных свойств.

Не менее важной является проблема экспрессии резидентных генов патогенности в бактериальных клетках, получивших дополнительный генетический материал (различные плазмиды, транспозоны, бактериофаги). До недавнего времени считалось, что рекомбинантные плазмиды с клонированными генами различных факторов патогенности при введении их в клетки реципиентных штаммов определяют повышенный уровень продукции белков, биосинтез которых кодируется этим дополнительным генетическим материалом [5–7, 10, 15, 16, 21]. В тоже время сведения об изменении экспрессии хромосомных генов, определяющих продукцию других факторов патогенности в клетках, содержащих плазмидный геном, отсутствуют.

**Целью работы** было моделирование на молекулярном уровне активации токс-генов холерных вибрионов, которое затрагивает проблемы эпидемиологии, экологии и мутагенеза холеры.

### Материал и методы

Авторами был сделан поиск молекулярно-генетической информации о штамме возбудителя *Vibrio cholerae* O1 El Tor, представленном на сайтах EMBL/Gen Bank/DBJ/PDB/BLAST, для обработки с помощью компьютерной программы ©GeneCore-Search [25]. После предварительной оценки данных по генам патогенности (*tcpA*, *tcpB*, *tcpC*, *tcpH*, *tcpP*, *tcpQ*, *tcpI*, *tcpY*) связанным с плазмидой pPM2623, был отобран *tcpH* ген для его дальнейшей обработки.

Моделировали состояние возбуждения гена в режиме управляемой перекодировки без изменения кода исходного белка (токсинкорректирующих пилей адгезии). Режим перекодировки связывает аминокислотную (*ак*) последовательность исходного белка с последовательностью нуклеотидов (*п.н.*) обрабатываемого гена с помощью ввода в *ак*-ряд, так называемых, триггерных (возвратных) функций для получения дочерней ДНК, кодирующей тот же белок. Целью перекодировки было моделирование снижения “агрессивных” свойств *tcpH* гена путем уменьшения его функциональной активности. При этом использовали метод снижения такой активности обрабатываемого гена путем пошагового ввода в *ак*-ряд триггерных функций [11]. Благодаря указанной компьютерной программе и оценке результатов моделирования выбрали участок в отобранном гене, имеющий сродство к встраиваемому в ДНК мобильному элементу (белково-примесной

природы), для изучения активации и механизмов контроля перестроек генома прокариот.

Объектом исследования были токс-гены холерных вибрионов: *tcpA*, *tcpB*, *tcpC*, *tcpH*, *tcpP*, *tcpQ*, *tcpI* и *tcpY*, участвующие в механизме их переноса плазмидой pPM2623 среди бактерий в водной среде различных экосистем. С помощью формулы Белозерского — Спирина  $\frac{(g+c)}{(a+t)} = \alpha$ , оценивающей коэффициент структурной упорядоченности ДНК, из перечисленных в перечне токс-генов был отобран *tcpH* ген холерного вибриона с ГЦ-типом ( $\alpha > 1$ ) его функциональной активности [14]. В компьютерном моделировании использовали пошаговый метод снижения (от  $\alpha > 1$  до  $\alpha = 1$ ) “агрессивных” свойств *tcpH* гена путем его перекодировки [11]. Использованный метод позволяет в конечном итоге записать п.н. дочерней ДНК по ак-ряду исходного гена без изменения белка. В шагах перекодировки, идущей от активного центра гена, удается моделировать и выявлять особенности механизмов его возбуждения. Метод [9] требует освоения и обучения, как и другие современные методы в генетике, применяемые специалистами для распознавания механизмов перестроек генома эукариот [1].

### Результаты и их обсуждение

Отметим главные особенности пошаговой перекодировки *tcpH* гена. Обработку гена вели с ак-ряда, проецируемого на триплеты п.н. исходной ДНК, в которой предварительно было выявлено локальное место ввода триггерных функций. С их помощью произвели замены обычных ак, записанных 20-буквенным кодом белка (например, ак NLIPD...), на меченые ак чет/нечет дублетными индексами (т.е. ак  $N_{50}L_{11}I_{35}P_{01}D_{57}$ ...) для получения п.н. модифицированной ДНК. Триггерные функции отличаются между собой четностью и ростом/спадом индексов в упорядоченных связках ак. Три из них являются главными или ведущими, остальные — производные, которые могут быть затребованы в очередном шаге перекодировки, начиная со стороны, так называемого, главного генокорректора (ГГК) гена.

В обрабатываемом *tcpH* гене его нашли в ДНК с помощью вышеуказанной компьютерной программы. Поэтому перекодировка связывает ГГК гена с местом “посадки” (обычно узкая бороздка ДНК) мобильного элемента с примесью. Предполагается, что этот комплекс также запускает функцию репарации ДНК поскольку с помощью белка-посредника происходит селективный выбор

встраиваемой в геном легирующей или генокорректирующей примеси. По данным моделирования такой процесс строго подчинен заданному ритму ( $\downarrow\uparrow\dots$ ) работы ГГК. Это определяет условие ввода в ак-ряд меченых индексами триггерных функций. Так, с помощью ритма работы гена синхронно запускается общий механизм активации ГГК с контролем перестроек генома прокариот, раскрытый в перекодировке, осуществляемой в замедленном темпе по шагам.

Расчетные данные по *tcpH* гену подтверждают целесообразность моделирования в контрольном режиме его пошаговой перекодировки. Отметим, что по исходному ГГК ( $\alpha > 1$ ) с первого шага был задан спад “агрессивных” свойств гена. Поэтому требовался ввод в ак-ряд триггерной функции со спадом ( $\downarrow$ ) нумерации индексов ак в ее связке. При вводе такой функции была учтена проекция ак-ряда на ГГК с локализацией в нем места ввода в ДНК активирующей ген примеси. Ее местоположение в *tcpH* гене по найденному ГГК с помощью компьютерной программы проецируется на код  $sa^*g \equiv Q_{неч}$ . Ниже учтена проекция ГГК на ак VWLTQTD с  $Q_{неч}$  в разметке от первой ак M:

$I \leftrightarrow M H K K L K A W G G A T G L F V V A L G V T I - I A L P M R Q K N S H G T M I I D G T V T Q I F S T Y Q G N L S N V W L T - Q T D P Q G N V V K S W T T R Y Q T L P D P S S Q K L N L I P D Y S Q S N - A S R D Y N V L S I Y Q L G K G C F L A F P Y K L L T A E K M L V F L S K R F L G S Y H E P P R \leftrightarrow I$  — ак-ряд.

В такой разметке белка *tcpH* гена важна точная проекция ГГК на ак-ряд с выявлением четности  $I V_{неч} W_{чет} L_{неч} T_{чет} Q_{неч} T_{чет} D_{неч} I$  для организации 1-го неч-шага и ввода по месту  $Q \equiv Q_{неч} \equiv Q_{79}$  записанной ниже производной  $\leftarrow (\downarrow Q_{79}) \rightarrow$  сначала в кор белка (влево от  $\leftarrow \downarrow^* \rightarrow$ ), а затем в конец ак-ряда (вправо).

Смоделируем 1-й неч шаг с заменой ак  $Q_{неч}$  на  $Q_{79}$  в ГГК при вводе связки меченых ак влево ( $\leftarrow$ ) по индексам роста чисел у производной данной функции:  $\leftarrow \mathcal{G} \rightarrow$

$\leftarrow (\downarrow Q_{79}) \rightarrow = [R_{99} E_{97} G_{95} W_{93} G_{91} K_{87} R_{85} E_{83} V_{81} Q_{79} R_{77} S_{75} M_{73} S_{69} V_{67} D_{65}]$ .

Далее показан результат выполненной влево ( $\leftarrow$ ) перекодировки в ак-ряду:

$I \leftrightarrow M H K K L K A W G G A T G L F V V A L G V T I I A L P M R Q K N S H G T M I I D G T V T Q I F S T Y Q G - N L S N V_{81} W L T Q_{79} T D P Q_{95} N V V K S W_{93} T T R Y Q T L P D P S - S Q K L N L I P D Y S Q S N A S R D Y N V L S I Y Q L G K G_{91} C F L A F P Y K L L T A E_{83} K M L V F L S K_{87} R_{85} F L G S Y H E_{97} P P R_{99} \leftrightarrow I$ , где п/п от  $Q_{79}$  влево ( $\leftarrow$ ) первой заменой в ак-ряду была ак V, которую заменили на  $V_{81}$  (см. выше разметку функции). Затем, согласно подчеркнутому

индексу встроенной  $V_{81}$ , путь следования идет опять влево для поиска E вплоть до “удара” (с восприятием “окраски” левой частью индекса) о “липкий” передний ( $l \leftrightarrow \leftarrow \dots$ ) край ак-ряда. После этого поиск E оборачивают вновь на ак-ряд и ведут в его конец ( $\dots \rightarrow \leftrightarrow l$ ) пока не находят место для встраивания  $E_{83}$  со смещенной назад рискной подчеркивания ее индекса после “удара” о передний край ак-ряда. Далее продолжают просмотр ак-ряда *вправо* по индексу  $E_{83}$  и находят требуемую замену R для ввода  $R_{85}$  по функции. Затем от  $R_{85}$  идут *влево* по индексу и находят место для  $K_{87}$ . От  $K_{87}$  двигаются *влево* по индексу и находят  $G_{91}$ , далее  $W_{93}$  и  $G_{95}$  в том же направлении. Отметим, что впереди ак-ряда нет больше E для замены на  $E_{97}$  по требуемому курсу от  $G_{95}$ . Поэтому вновь выполняется “удар” исходной  $E_{97}$  о передний край ак-ряда с восприятием серой “окраски” левой частью индекса и сдвигом курсовой метки в подчеркивании цифрового дуплета *направо* для продолжения поиска E и встраивания меченой ак  $E_{97}$  в конце ак-ряда. При этом курсовая метка у встроенной  $E_{97}$  позволяет быстро найти последнюю R в ак-ряду для замены ее на  $R_{99}$ . Этими правилами расписана левая часть ввода меченых ак по триггерной функции от места  $Q_{79}$ . Правая ее часть показана ниже с заменой от  $\leftarrow \zeta \rightarrow$  ( $\rightarrow$ ) обычных ак в ак-ряду на меченые индексами ак:  $Q_{79} R_{77} S_{75} M_{73} S_{69} V_{67} D_{65}$ ] (рисками задан курс замен ак по навигатору).

Выполненные замены обычных ак на меченые ак отслеживают не только ритм ( $\downarrow \uparrow \dots$ ), но и последующий ввод затребованных триггерных функций в проекции на ГГК: сначала в кор белка, т.е. *влево*, как было от  $sa^*g \equiv Q_{неч}$ , затем в конец ак-ряда и далее вне ГГК — по всему гену, где заданный ритм выбора функций со сменой четности сохраняют до полного покрытия всего ак-ряда.

В результате моделирования и сохранения ритма активации *tcpH* гена был покрыт весь исходный ак-ряд, где периодическим проверкам случайных ошибок и устранению неточностей в перекодировке было также уделено внимание. Поэтому в верхней строке (см. ниже) приведен исходный ак-ряд с разметкой серым через одну всех нечет ак, а во второй строке — всем ак приписаны индексы после ввода и покрытия их триггерными функциями:

M N K K L K A W G G A T G L F V V A L G V  
T I I A I  $\leftrightarrow$   $M_{72} N_{19} K_{87} K_{88} L_{21} K_{53} A_{61} W_{92} G_{90} G_{63} A_{39} T_{09} G_{63}$   
 $L_{20} F_{46} V_{42} V_{54} A_{61} L_{56} G_{63} V_{42} T_{59} I_{51} A_{39} L P M R Q K N S H G$   
T M I I D G T V T Q I F S T Y Q G  $L_{17} P_{37} M_{72} R_{86} Q_{43} K_{88} N_{50} S$

$05 H_{27} G_{63} T_{31} M_{72} I_{51} I_{35} D_{57} G_{94} T_{59} V_{54} T_{59} Q_{79} I_{35} F_{46} S_{29} T_{30} Y_{32}$   
 $Q_{43} G_{90} N L S N V W L T Q T D P Q G N V V K S W T T R Y Q T$   
 $N_{45} L_{03} S_{13} N_{50} V_{80} W_{92} L_{11} T_{08} Q_{79} T_{09} D_{57} P_{01} Q_{43} G_{94} N_{45} V_{54} V_{66} K_8$   
 $7 S_{23} W_{93} T_{08} T_{59} R_{86} Y_{33} Q_{43} T_{59} L P D P S S Q K L N L I P D$   
 $Y S Q S N A S R D Y N V L L_{11} P_{37} D_{57} P_{37} S_{74} S_{13} Q_{43} K_{87} L_1$   
 $6 N_{50} L_{11} I_{35} P_{01} D_{57} Y_{32} S_{29} Q_{43} S_{05} N_{45} A_{61} S_{68} R_{76} D_{57} Y_{48} N_{45} V_{80} L_{03}$   
S I Y Q L G K G C F L A F P Y K L L T A E K M L V F  
 $S_{23} I_{49} Y_{48} Q_{79} L_{03} G_{94} K_{88} G_{90} C_{55} F_{14} L_{16} A_{39} F_{14} P_{01} Y_{48} K_{53} L_{47} L_{47}$   
 $T_{30} A_{61} E_{84} K_{53} M_{72} L_{17} V_{42} F_{46} L S K R F L G S Y H E P P R$  —  
(контроль четности от первой ак M).

$L_{21} S_{68} K_{87} R_{76} F_{46} L_{20} G_{63} S_{74} Y_{48} H_{19} E_{96} P_{37} P_{37}$   
 $R_{98} \leftrightarrow l$  — (итог покрытия всех меченых ак).

Совмещенная проекция ГГК *tcpH* гена на ак-ряд подчеркнута в 1-м ряду. Далее покрытие меченых ак в ак-ряду снимают и ак с индексами используют в перекодировке с записью п.н. дочерней ДНК модифицированного *tcpH* гена при сохранении исходного белка (токсинкорректирующих пилей адгезии).

Обсуждая полученные результаты перекодировки отметим, что в 4-м шаге было осуществлено полное покрытие проекции ГГК на ак-ряд *tcpH* гена. При этом после 4-го шага оставались непокрытыми 55,86%, а покрытыми были 44,14% из 146-ти ак. После 4-го шага была выполнена сравнительная оценка функциональной активности исходного (см. ниже *слева*) ГГК ( $\alpha=1,1$ ) и покрытого (*справа*) ГГК ( $\alpha=1,3/$  при  $\alpha_{\min}=1,3103$  в перерасчете на один атомом встраиваемой примеси, утяжеляющий кодон  $sa^* \leftrightarrow^* g \equiv Q_{неч}$  в зоне дефекта массы с  $2\Delta m$ , найденной в ДНК с помощью компьютерной программы. При этом пошагово моделировали 3-кратное утяжеление зоны  $2\Delta m$  мобильным элементом белковой природы с подбором для него атома железа, согласно их распространенности в атомных%. Уточнялась роль белка-посредника для выбора из 3-х попыток наиболее подходящего атома для активации ГГК *tcpH* гена:  $Fe^{54}$ ,  $Fe^{56}$ ,  $Fe^{57}$  /реже  $Fe^{58}$ /. После чего, хелатор или иной вид комплекса, описанный ранее, либо новый претендент на ту же роль, найденный по неполным сведениям в последние годы, мог селективно встраиваться в одну из бороздок ДНК на оптимальной частоте его скольжения ( $^* \leftrightarrow ^*$ ) с возвратно-поступательными движениями в ней.

Результаты пошагового моделирования активации гена не противоречат сведениям об известных белках, связывающих растворимые атомы железа для дальнейшего переноса внутрь клетки, названных сидерофорами [27]. Присутствие /phenolate-type/ сидерофора в *Vibrio cholerae* стимулирует их рост, рост грам-отрицательных бактерий и

обеспечивает им управляемый транспорт атомов железа через их мембраны.

Тем не менее, особая роль белка-посредника и сидерофоров по доставке/выводу мобильного элемента с атомом железа из зоны  $2\Delta m$  ГГК *tcpH* гена до конца не раскрыта. В расчетах требуются уточнения массы белковой глобулы или всего металло-комплекса, способного запускать работу селективного механизма возбуждения малоактивного *tcpH* гена с последующим контрольным синтезом белка (токсинкорректирующих пилей адгезии).

Судя по результату покрытия в 4-м шаге почти половины из 146-ти ак, такой эффект мог контролировать только мобильный элемент, расположенный в ГГК с функцией скольжения ( $^*\leftrightarrow^*$ ) в зоне дефекта массы  $2\Delta m$ . Других подобных мест в *tcpH* гене не обнаружено. Поэтому для селективной работы скользющего в ГГК металло-комплекса важно распознавание резонансной частоты его возвратно-поступательных движений в ДНК (подходит узкая бороздка также для включения удлиненного скользющего домена с примесью). Не имея прямых доказательств о металло-комплексе по токс-генам вибриона холеры, важно точнее охарактеризовать природу связи атомов железа (в шагах перекодировки), начиная с обычных заряженных групп  $-PO_4$  в ДНК.

Еще в 50-е годы прошлого столетия в тщательно очищенном от примесей генетическом материале по сообщению биофизика Л.А. Блюменфельда [3] по характерному сигналу спинового эхо с помощью метода электронного парамагнитного резонанса были распознаны следы прочно удерживаемых атомов железа в нуклеиновых кислотах. Далее через 25 лет биохимик Б. Рейд на живых бактериях обнаружил необычную функцию “дыхания” генов на частоте 0,5 ГЦ. Объяснен был этот феномен не эффектом скольжения глобулы с атомом железа в нуклеиновых кислотах, а периодическим потреблением энергии макроэргов самой ДНК по факту частичного расхождения обеих нитей ее спиралей — с местным разрывом и “слипанием” водородных связей в момент расхождения таких волн.

Связывая эти данные с полученными результатами моделирования работы *tcpH* гена, можно отметить, что скользющие ( $^*\leftrightarrow^*$ ) колебания у ожидаемого комплекса с атомом железа в бороздке ДНК становятся зависимыми от функции “дыхания” генов. Тогда, в расчете на управляемое геномом замедление (до 10-минут) ритма скольжения ( $^*\leftrightarrow^*$ )

инертной глобулы с 3-валентным атомом  $Fe^{57}$  (см. 3-й шаг) в ГГК *tcpH* гена — распространяется два вида ограничений: по  $\alpha_{min}$  для  $\alpha \geq 1$  (случай приближения к “единице”) и по  $\alpha=1$  (критический вариант достижения барьерного перехода, равного “единице”). Других пояснений в управляемом геномом замедлении ритма “дыхания” нет.

Сравним данные по  $\alpha$  для ГГК из двух проекций кодонов ак на такой ген: до покрытия  $I V W L T Q T D I$  и с покрытием  $I V_{81} W_{92} L_{11} T_{08} Q_{79} T_{09} D_{64} I$  — 4 шаг:

ДНК<sub>1</sub>  $I_{gtt} tgg ctt acc cag acc gat$  |  $\alpha=1,1 \cdot$  ДНК<sub>2</sub>  $I_{gtg} tgg ctt acc cag acc gat$  |  $\alpha=1,3/$   $I_{caa} acc gaa tgg gtc tgg cta$  | “пауза” |  $I_{cac} acc gaa tgg gtc tgg cta$  | “ритм”.

Учет массы  $Fe^{57}$  в ГГК ДНК<sub>2</sub> снижает параметр  $\alpha$  от 1,3/ (беспримесный вариант) до  $\alpha_{min}=1,3103$  (с включением атома  $Fe^{57}$ ). Масса скользющей ( $^*\leftrightarrow^*$ ) инертной глобулы неизвестна, но она способна резко замедлить частоту скольжения всего металло-комплекса. Известные данные о регуляторном белке для *Vibrio cholerae* не рассматривают возможности присутствия в нем активирующей примеси железа. Однако примесь железа ранее доказана в составах низкомолекулярных сидерофоров. Поэтому представляет научный интерес дальнейшее изучение строения самих металло-комплексов в роли мобильных элементов геномов прокариот, а также влияние сидерофоров как переносчиков железа на селективный выбор, например, одной из 5-ти известных нетоксичных В-субъединиц СТ (от англ. cholera toxin) [1]. Только скользющие ( $^*\leftrightarrow^*$ ) инертные глобулы вместе с атомом железа могут претендовать на природную регуляторную функцию активации токс-генов *Vibrio cholerae*. При этом важно подчеркнуть, что с увеличением их инертной массы частота скольжения глобулы с атомом  $Fe^{57}$  может приближаться к оптимальной (порядка 7–8 колебаний/час). Тогда достижение селективного возбуждения ГГК *tcpH* гена становится возможным в условиях переменного освещения водоемов с вибрионами солнечной энергией, частично задерживаемой облаками при ветренной погоде. Это условие гарантирует селективный отбор п/п утяжеляемых атомов  $Fe^{54}$ ,  $Fe^{56}$ ,  $Fe^{57}$ /реже  $Fe^{58}$ / для покрытия в ГГК *tcpH* гена особой зоны с  $2\Delta m$  вблизи кодона  $ca^* \leftrightarrow^* g \equiv Q_{неч}$ .

В природе такой ритм отбора задают летние дни и время суток при теплой погоде. Иными словами, участниками селективной активации токс-генов у холерных вибрионов, находящихся в поверхностном слое водоемов при недостатке питательных веществ (стрессе) могут быть тучи,

ветер и сами солнечные дни подходящей погоды. Тогда, согласно вышеизложенному, активация  $\text{tcpH}$  гена в холерном вибрионе связана с простым замедлением природной функции “дыхание” генов. А механизмом активации ее на субатомном, атомном и молекулярном уровне также являются простое возвратно-поступательное движение глобулы или белковой субъединицы в бороздке ДНК вместе с селективно подобранным по частоте скольжения атомом железа. Результаты моделирования шагов перекодировки становятся определяющими для описания работы мобильного элемента в гене. В свою очередь сам ритм скольжения вводит механизм субатомного ( $\pi$ -электронного) контроля возбуждения 3-валентного атома  $\text{Fe}^{57}$ , отдающего п/п три своих электрона в  $\pi$ -“облако” на ДНК. При этом расчетный АТ-ГЦ-переход по  $\alpha$  первым “распознает” субатомный уровень контроля по ДНК-РНК-комплексу, что на два порядка точнее, чем обычный расчет  $\alpha$  по ДНК. Фактически ДНК-РНК-комплекс контролирует четность в указанном переходе (по  $\alpha$ ) на уровне тдачи примесью 2-го и 3-го электрона в  $\pi$ -“облако” на ДНК. Поэтому с выходом на субатомный контроль (по  $\alpha$ ) разрешенного геномом синтеза белка в расчетах следует учитывать 4-ю значащую цифру после запятой.

Все функционально значимые места в п.н. ДНК для расчета параметра  $\alpha$  распознаются с помощью вышеуказанной компьютерной программы, выявляющей дефект массы ( $\Delta m$ ) среди рабочих и иного рода вакансий, заданных как места “посадки” для различных ферментов. Найденное особое место в ГГК с  $2\Delta m$  у  $\text{tcpH}$  гена холерного вибриона наиболее подходит для описания работы мобильного элемента, где сидерофорам, низкомолекулярным соединениям и белкам отводится особая роль в механизме возникновения природного очага холеры с возможным запуском эпидемического процесса. На роль белкового компонента в мобильном элементе  $\text{tcpH}$  гена претендует лишь одна из 5-ти известных В-субъединиц СТ, способная отбирать требуемый атом  $\text{Fe}^{57}$  (реже  $\text{Fe}^{58}$ ) и запускать селективный ритм работы в ДНК скользящего металло-комплекса. Для уточнения селективного механизма работы металло-комплекса важно знать его массу, как и массу составных элементов, чтобы точнее охарактеризовать биологическую функцию описанного ранее и до конца неизученного /phenolate-type/ сидерофора [27] и В-субъединицы СТ [1].

Выявленный в 4-м шаге перекодировки по  $2\Delta m$  мобильный элемент ( $^*\leftrightarrow^*$ ) в ГГК  $\text{tcpH}$  гене раскрывает особую функцию “наведения порядка”

в ДНК после запуска пока до конца не раскрытого механизма его солнечной активации. Подтверждение обсуждаемых данных в эксперименте — это очередной этап исследования возникновения природных очагов холеры в Украине. Тем не менее, сам метод компьютерного моделирования с примесной активацией контрольных функций в пошаговой перекодировке генов при сохранении исходного белка позволяет описать, на наш взгляд, детали механизма легирования ДНК микроэлементами. Полученные данные по  $\text{tcpH}$  гену, очевидно, инициируют дальнейшее изучение роли посредников у сидерофоров *Vibrio cholerae*. Для 5-ти известных В-субъединиц СТ [1] теперь важно доказать их возможное участие в мобильном элементе, начиная от выбора и встраивания в бороздку ДНК подходящих атомов железа из ряда:  $\text{Fe}^{54}(5,81)$ ,  $\text{Fe}^{56}(91,64)$ ,  $\text{Fe}^{57}(2,21)$  и  $\text{Fe}^{58}(0,34)$  с отметкой (в скобках) их распространенности в атомных процентах (%). Известно, что три последних атома железа относятся к группе *центральных изотопов*, способных п/п после встраивания и возбуждения ДНК отдавать свои электроны в  $\pi$ -“облако” макромолекулы. Сравнивая заполненные KLMN-электронные оболочки атомов Fe, Mn и Cr, способных отдавать в  $\pi$ -“облако” на ДНК свои электроны, геномной молекуле после завершения синтеза белка на РНК-матрице потребуются “распознать” всех инициаторов такого процесса, чтобы удалить неселективно связанные атомы примеси из клеток. Такой режим биохимической проверки также считается контролем работы возбужденного мобильного элемента в ДНК, не считая сбой ритма “дыхания” у гена. По-видимому, эти виды ферментных ошибок во времени контролирует ДНК-РНК-комплекс с помощью поли-А последовательностей после завершения “разрешенного” синтеза белка, а позднее — иммунного ответа. Заметим, что описанный простой трехуровневый механизм контроля был задан скользящим ( $^*\leftrightarrow^*$ ) мобильным элементом в ДНК с примесью селективно выбранного атома железа. Моделировали естественный отбор атомов железа по их распространенности для выполнения этой важной функции в первых 3-х шагах перекодировки  $\text{tcpH}$  гена. При этом особенности строения доменов с комплексно связанными атомами Mn и Cr только усложняют задачу поиска аналога аналогов по строению комплексов для переноса и встраивания атомов железа в ДНК. По-видимому, в нем имеет место сочетание В-субъединиц СТ, низкомолекулярных соединений и ферментов, создающих для мобильного элемента а ДНК сложный трехмерный “образ”.

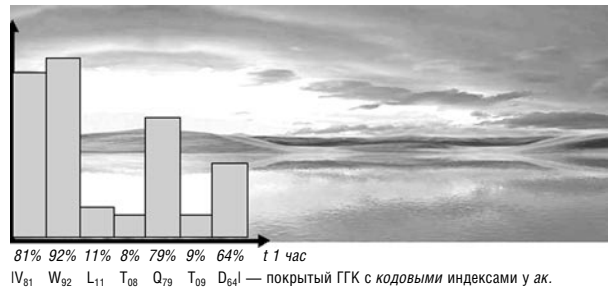
На рис. 1 по ГГК для *trnH* гена с цифровым индексам ак в их проекции на график приведен результат с рсшифровкой “образного” языка генов. На заднем плане по фотографии проясняется сам принцип активации ДНК описанным мобильным элементом при обычной смене освещенности Солнцем поверхности водоемов с холерными вибрионами.

Приведенный результат следует из первых 4-х шагов перекодировки с покрытием мечеными ак проекции ГГК на ак-ряд *trnH* гена и расшифровкой “образного” языка генов. Полученные данные основаны проведенным компьютерным анализом токсогенов *Vibrio cholerae* и расчетами, которые подтверждают описанный механизм возникновения природного очага холеры без ссылок на завозную инфекцию в Украине. Эти данные были впервые “прочитаны” по гену и нуждаются в экспериментальной проверке.

На рис. 2 показан график с участком п.н. ГГК, найденным в исходном *trnH* гене с помощью вышеуказанной компьютерной программы.

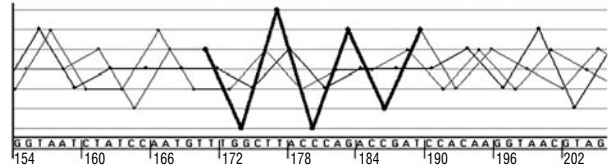
Ниже показан меченый индексами ак-ряд без покрытия. По нему была произведена новая запись кодонов ДНК<sub>2</sub> (вверху) на случай синтеза модифицированного гена в сравнении с исходным (см. рис. 3 и далее рис. 4, ДНК<sub>1</sub> и ДНК<sub>2</sub>) и с целью выявления разрешенных мутаций, не изменяющих белок.

Ритм смены освещенности от исходной в 100%



**Рисунок 1.** Информационная модель “образного” языка генов (ГГК — главный генокорректор холерного *trnH* гена; ак — аминокислоты; *t* — код смены яркости)

График (3-х рамок считывания) участка ГГК (GTTTGCTTACCCAGAGACCGAT) длиной в 21 нуклеотид



**Рисунок 2.** Кривые с пиками считывания нуклеотидов в зоне с дефектом массы 2Δm (2 высоких пика и фрагмент 3-го пика) для главного генокорратора (ГГК)

До перекодировки *trnH* ген характеризовался параметром  $\alpha \approx 1,38$ . Его ГГК имел параметр  $\alpha = 1$ , с признаком слабой ГЦ-активности ( $\alpha > 1$ ) по исходному гену.

```

atg cac aag aag ctg aaa gcg tgg ggt ggg gcc acc ggg ctg ttt gtc gtt gcg ttg ggg gtc acg
ata att gcc cta ccg atg aga caa aag aat
|↔M72H19K87K88L21K53A61W92G90G63A39T09G63L20F46V42V54A61L56G63V42T59I51I49
A39L17P37M72R86Q43K88N50
tcc cat ggg act atg ata atc gac gga acg gtt acg cag atc ttt tca act tac caa ggt aac ctc tct
aat gtg tgg ctt acc cag acc gac cct caa gga aac gtt
S05H27G63T31M72I51D57G94T59V54T59Q43I45F46S29Y30Q32G43N45L03S13N50V80W92
L11T08Q79T09D57P01Q43G94N45V54
gta aag tcg tgg acc acg aga tac caa acg ctt ccg gac ccg agc tct caa aag cta aat ctt atc cct
gac tac tca caa tcc aac gcg agt cga gac tat aac gtg ctc
V66K87S23W93T08T59R86Y33Q43T59L11P37D57P37S13Q43K87L16N50L11I35P01D57Y32S29
Q43S05N45A61S86R76D57Y48N45V80L03
tcg att tat cag ctc gga aag ggt tgt ttc cta gcc ttc cct tat aaa tta tta act gcg gaa aaa atg
cta gtc ttt ctg agt aag cga ttt ctg ggg agc tat cac
S23I49Q48L79G03K94G88C90F14L16A39F14P01Y48K53L47L47T30A61E84K53M72L17V42
F46L21S68K87R76F46L20G63S74Y48H19
gag ccg ccg agg+stop — нуклеотидная последовательность модифициро-
ванной ДНК2
E96P37P37R98↔| — аминокислотный ряд с цифровыми индексами (для за-
писи кодонов ДНК2)
    
```

**Рисунок 3.** Триплеты кодонов и аминокислотный ряд после снятия покрытия с готовой записью по нему последовательности нуклеотидов ДНК<sub>2</sub>



Исходный ген — atg cac aaa aaa tta aaa gct tgg ggg ggc gct aca ggt cta ttc gtt gta gca ctt ggt gta acg atc atc gca ctc ccg  
 Мутантный ген — atg cac aag aag **ctg** aag gcg tgg ggt ggg gcc acc ggg **ctg** ttt gtc gtt **gcg** ttg ggg gtc acg ata att gcc cta ccg  
 - atg cga caa aaa aac tcg cac ggc aca atg att att gat ggt aca gtc aca caa att ttt tct act tat caa ggt aat cta tcc  
 atg **aga** caa aag aat tcc cat ggg act atg **ata** atc gac gga acg gtt acg **gag** atc ttt tca act tac caa ggt aac **ctc** tct  
 (ГГК отмечен) — aat **ggt** tgg ctt acc **cag** acc gat cca caa ggt aac gta gtc aaa agt tgg act aca cgt tat caa aca ttg cca gat cct  
 aat **gtg** tgg ctt acc cag acc gac cct caa gga aac gtt gta aag **tcg** tgg acc acg aga tac caa acg ctt ccg gac ccg  
 - agc tct cag aag cta aat ttg att ccc gac tac tca caa agt aat gct agc cgt gat tac aat gtg ttg agt att tat caa ctc  
 agc tct caa aag cta aat **ctt** atc cct gac tac tca caa **tcc** aac gcg agt cga gac tat aac gtg **ctc** **tcg** att tat **cag** ctc  
 - ggc aaa ggt tgt ttt ctc gcc ttc cct tac aag ctg cta acg gct gaa aaa atg ttg gtt ttc ctg tca aag cga ttt tta ggg  
 gga aag ggt tgt ttc **cta** gcc ttc cct tat aaa **tta** tta act gcg gaa aaa atg **cta** gtc ttt ctg agt aag cga ttt **ctg** ggg  
 - tct tat cat gag ccg cct aga tag — взятая из Интернета п.н. ДНК<sub>1</sub> с концевым кодоном ЯНТ  
**agc** tat cac gag ccg ccg agg+stop(tag) — ДНК<sub>2</sub> с мутациями и заменой триплетов (выделено жирным шрифтом)

Рисунок 4. Результат совмещения ДНК<sub>1</sub> с мутантной ДНК<sub>2</sub> без изменения белка

Мутантный *tsrH* ген выявил фактор специфичности по  $\alpha \approx 0,94$ . Его ГГК имел  $\alpha_{\min} \approx 1,31$  в расчете на покрытие зоны  $2\Delta m$  атомом примеси  $Fe^{57}$ . При вводе в зону  $2\Delta m$  (см.  $sa^{* \leftrightarrow *g}$ ) скользящей глобулы белка с  $Fe^{57}$  (т.е. мобильного элемента ДНК) параметр  $\alpha_{\min}$  (по условию  $\alpha \geq 1$ ) характеризует два уровня контроля: по ( $\alpha_{\min} > 1$ ) с выявленной селективной активацией гена (см. рис. 1 и 2) и нижний уровень контроля — с ( $\alpha_{\min} = 1$ ) и обнаружением сторожевой функции у *tsrH* гена холерного вибриона.

С ослаблением “агрессивности” *tsrH* гена в перекодировке и анализе данных литературы [1, 21, 27] были выявлены претенденты: 5 В-субъединиц СТ вместе с атомом  $Fe^{57}$  от /phenolate-type/ сидерофора — на роль мобильных элементов в ДНК — по месту  $2\Delta m$  с кодоном  $sa^{* \leftrightarrow *g} \equiv Q_{\text{неч}}$ . В дочернем гене (см. рис. 4, ДНК<sub>2</sub>) был распознан пакет из 100 разрешенных геномом мутаций. При этом кодируемый белок (токсинкорректирующий пилей адгезии) по ДНК<sub>1</sub> и по ДНК<sub>2</sub> сохраняется прежним, что было отмечено в кодонах ак по модифицированной п.н. для искусственного синтеза ослабленного (по  $\alpha$ ) *tsrH* гена *Vibrio cholerae* 01 El Tor. Согласно оценке, примененной к пакету

*разрешенных мутаций*, ген обновляется путем “отбрасывания” его на ранний этап эволюции, исчисляемой тысячелетиями, например по одной из астрономических формул ( $\epsilon = 23^{\circ}27'8,26''_{\text{исх}}$  —  $46,85''T$ , где  $T$  — столетие) для учета дрейфа координаты с фиксированным ее наклоном в пространстве подобно оси вращения Земли [8].

### Выводы

1. Показан пример перекодировки известного холерного *tsrH* гена. В дочернем гене формируется пакет мутаций, сохраняющий исходный белок.

3. На роль мобильного элемента в обработанном *tsrH* гене (у кодона  $sa^{* \leftrightarrow *g}$ ) претендует скользящий в бороздке ДНК металло-комплекс с атомом железа из группы сидерофоров и одной из 5-ти известных белковых В-субъединиц холерного токсина.

4. С расшифровкой “образного” языка геномной ДНК в перекодировке была уточнена модель природной активации *tsrH* гена холерного вибриона.

**Перспективы дальнейших исследований.** Более точные оценки времени возврата введенных триггерных функций ак-ДНКовой перекодировки генов по управляемым мутациям могут быть представлены позднее.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Авирулентный штамм *Vibrio cholerae* — продуцент В-субъединицы холерного токсина: получение и молекулярно-генетический анализ / Н.И. Смирнова, И.М. Крепостинова, Л.Ф. Ливанова, С.П. Заднова, С.А. Еремин, Т.С. Ильина // Молекул. генетика микроб. и вирусол. — 2007 — № 4. — С. 7–13.
2. Бароян О.В. Холера Эль-Тор / О.В. Бароян; под ред. А.В. Павлова. — 1971.
3. Блюменфельд Л.А. Применение электронного парамагнитного резонанса в химии [Текст] : научно-популярная литература / Л.А. Блюменфельд, В.В. Воеводский, А.Г. Семенов. — Новосибирск: АН СССР, 1962. — 240 с. : ил.
4. Брит И.С. Структурные и функциональные изменения нуклеиновых кислот клеток при моделировании воздействий экзогенных факторов окружающей среды на примере вирусов и химиопрепаратов // автореф. дисс. на соискание учен. степ. докт. мед наук, Киев, 1994. — 53 с.
5. Ерошенко Г.Л. Сравнительный анализ геномов вирулентных и авирулентных штаммов *Vibrio cholerae* O139 / Г.Л. Ерошенко, А.В. Осин, Е.Ю. Щелканова, Н.И. Смирнова / Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. — 2004. — № 2. — С. 11–16.
6. Захарова Т.Д. Факторы адгезии холерного вибриона / Т.Д. Захарова, Н.И. Смирнова // Пробл. особо опасн. инф. Саратов, 1999. — Вып. 79. — С. 12–20.
7. Ильина Т.С. Геномные острова бактерий: организация, функции, роль в эволюции // Т.С. Ильина, Ю.М. Романова // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36. — № 2. — С. 228–239.
8. Кей Дж. Таблицы физических и химических постоянных / Дж. Кей, Т. Леби (перевод с англ. изд. под ред. К.П. Яковлева). — М.: Гос. издат. физ.-мат. лит., 1962. — С. 27.
9. Механизмы и контроль перестроек генома эукариот / Т.Ю. Колотова, Б.Т. Стегний, И.Ю. Кучма, Н.В. Дубинина, А.Н. Головкин, Ю.Б. Чайковский, Ю.Л. Волянский / — Харьков: Коллегиум, 2004. — 264 с.
10. Организация и клонирование структурных генов энтеротоксина *Vibrio cholerae* eltor RV79. / А.Л. Гинцбург, Н.В. Янишевский, В.Л. Мотин, И.А. Шагинян, Ю.В. Вертиев, Г.Б. Смирнов // Мол. генет., микробиол. и вирусол. — 1984. — № 9. — С. 12–18.
11. Обратная перекодировка генов по кодируемому белку / И.С. Брит, В.В. Алексеенко, А.М. Зарицкий, А.В. Вышнякова, З.А. Лысенко, Е.В. Мурашко, Е.В. Петренко // Молекулярная диагностика — 2007, 28–30 ноября 2007 г., Сборник трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том I. Раздел 2. Новые технологии молекулярной диагностики. — С. 38–39.
12. Смирнова Н.И. Сравнительный анализ молекулярно-генетических особенностей геномов и их эволюционных преобразований у возбудителей холеры, чумы и сибирской язвы / Н.И. Смирнова, В.В. Кутырев // Молекул. генетика. — 2006. — № 2. — С. 9–19.
13. Смирнова Н.И. Изменение свойств штаммов холерного вибриона классического биовара под действием факторов внешней среды и мобильных генетических элементов / Н.И. Смирнова С. П. Заднова, Н.Д. Исаев, Ю.В. Лозовский // Холера и патогенные для человека вибрионы. Сборник материалов проблемной комиссии Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации. — Ростов-на-Дону, 2007. — Вып. 20. — С. 102–105.
14. Спирин А.С. Молекулярная биология: Структур биосинтез белка: Учебник для студентов биол. спец. вузов. — М.: Высш. шк. — 1986. — 303 с.
15. Чельдышова Н.Б. Дифференциация штаммов *Vibrio cholerae* O1 с различной эпидемической значимостью на основании четырех генов вирулентности: *ctxA*, *tcpA*, *toxR* и *hapA*: Дисс.. канд. мед. наук. Саратов, 2002. — 173 с.
16. Чеховская Г.В. Создание и свойства штаммов *Vibrio cholerae* серовара O139 с повышенной продукцией холерного токсина / Г.В. Чеховская, Н.И. Смирнова. // Генетика. — 1994. — Том 30. — С. 177–178.
17. Эволюция возбудителя холеры и прогноз по этой инфекции на ближайшее будущее / Ю.М. Ломов // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2004. — № 1. — С. 7–12.
18. Ali A High-frequency rugose exopolysaccharide production by *Vibrio cholerae* / A. Ali, M.H. Rashid, D.K. Karaolis // Appl. Environ. Microbiol. — 2002. — Vol. 68. — P. 5773–5778.
19. Cholera. / R.A. Finkelstein // Crit Rev Microbiol. — 1973. — № 2. — P. 553–565.
20. Davis B.M. CTX prophages in classical biotype *Vibrio cholerae*: functional phage genes but dysfunctional phage genomes. / B.M. Davis // Journal of Bacteriology. — 2000. — Vol. 182. — P. 6992–6998.
21. Faruque S.M. Sunlight-Induced Propagation of the Lysogenic Phage Encoding Cholera Toxin / S.M. Faruque, Asadulghani, M.M. Rahman, M.K. Waldor, D.A. Sack // Infect. Immun. 2000. — Vol. 68(8). — P. 4795–4801.
22. Kaper J.B. Cholera. / J.B. Kaper, G. Glenn, J. Morris, M.M. Levine // Clin. Microbiol. Rev. — 1995. — № 8. — P. 48–86.
23. Large outbreak of clinical cholera due to *V. cholerae* non-O1 in Bangladesh / M.J. Albert [et al.] // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 704.
24. Molecular characterization of *V. cholerae* O1 biotype El Tor strains isolated between 1992 and 1995 in Calcutta, India: evidence for the emergence of a new clone of the El Tor biotype. / C. Sharma [et al.] // Journal of Infectious Diseases. — 1997. — Vol. 175. — P. 1134–1141.
25. [National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>]
26. New variants of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor with attributes of the classical biotype from hospitalized patients with acute diarrhea in Bangladesh / Nair, G.B., S.M. Faruque, N.A. Bhuiyan, M. Kamruzzaman, A.K. Siddique, and D.A. Sack. // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 3296–3299.
27. Payne S.M. Siderophore Production by *Vibrio cholerae* / S.M. Payne, R.A. Finkelstein. // Infection and Immunity. — 1978. — Vol. 20. — № 1. — P. 310–311.
28. Raskin D.M. Regulation of the stringent response is the essential function of the conserved bacterial G protein CgtA in *Vibrio cholerae* / D.M. Raskin, N. Judson, J.J. Mekalanos // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2007. — Vol. 104(11). — P. 4636–4641.
29. Sigel S.P. Effect of iron limitation on growth, siderophore production, and expression of outer membrane proteins of *Vibrio cholerae* / S.P. Sigel, S.M. Payne // J. Bacteriol. — 1982. — Vol. 150. — P. 148–155.

30. *Yildiz F.H.* VpsR, a member of the response regulators of the twocomponent regulatory systems, is required for expression of vps biosynthesis genes and EPS (ETr)-associated phenotypes in *Vibrio cholerae* O1 El Tor. / F.H. Yildiz, N.A. Dolganov, G.K. Schoolnik // *J. Bacteriol* 2001. — Vol. 183. — P. 1716–1726.
31. *Yildiz F.H.* Role of *Vibrio* polysaccharide (vps) genes in VPS production, biofilm formation and *Vibrio cholera* pathogenesis/ F.H. Yildiz, J.C.N. Fong, K.A. Syed, K.E. Klose // *Microbiology*. — 2010. — Vol. 156(Pt 9). — P. 2757–2769.

**МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ ПЕРЕБУДОВИ ГЕНОМУ ПРОКАРИОТ,  
РОЗКРИТІ У ПЕРЕКОДУВАННІ ТОКС-ГЕНА ХОЛЕРНОГО ВІБРІОНА.**

I.S. Brit, V.V. Alexeenko, Z.A. Lysenko, O.V. Murashko, E.V. Petrenko

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, Київ  
З метою ослаблення холерного *tcpH* гена (що кодує пілі адгезії) було виконане його зворотнє амінокислотнo-ДНКове перекодування. У дочірньому гені сформувався пакет керованих мутацій, не змінюючих початковий білок. На роль мобільного елемента ДНК (біля кодона  $ca^{*↔}g$ ) претендує метало-комплекс атома заліза із білковою В-субодиницею СТ системи сидерофору.

**Ключові слова:** холера, сидерофор, мобільні елементи, ДНК, *tcpH* ген.

**CONTROL MECHANISMS OF PROKARYOTIC GENOME REARRANGEMENTS  
DISCLOSED TRANSCODING TOX GENE OF VIBRIO CHOLERA**

I.S. Brit, V.V. Alexeenko, Z.A. Lysenko, E.V. Murashko, E.V. Petrenko.

SI “Institute of Epidemiology and infectious Diseases. L.V. Hromashevskoho NAMS Ukraine “Kyiv  
With the purpose of easing cholera *tcpH* a gene (codes drank adhesions) return has been executed its aminoacid-DNA's code conversion. In an affiliated gene the package of operated mutations which is not changing initial fiber was formed. The metal-complex of atom of iron applies for a role of a mobile element in DNA (at codone  $ca^{*↔}g$ ) with albuminous B-subunit CT systems siderophore.

**Key words:** cholera, siderophore, transposable elements, DNA, *tcpH* gene.

---

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ У СВІТІ ТА В УКРАЇНІ

Національна академія медичних наук України

*Проаналізовано міжнародний досвід боротьби з грипом провідними установами світу, ВООЗ й в Україні.*

*Ключові слова: грип, гострі респіраторні інфекції, епідемія, діагностика, моніторинг, міжнародні установи боротьби з грипом, українські структурні підрозділи боротьби з грипом.*

Протягом багатьох століть віруси грипу вражали і продовжують вражати мільйони людей та призводити до вкрай тяжких наслідків як для здоров'я окремої людини, так і для суспільства загалом. Ці збудники привертають увагу дослідників та фахівців — практиків через їх здатність спричинювати епідемії та пандемії. В ХХ сторіччі, принаймні, 5 відомих пандемій були обумовлені виникненням нових комбінацій HA/NA вірусу грипу.

Грип — інфекція поширена в глобальних масштабах, коефіцієнт ураженості складає від 5–10% серед дорослого населення, до 20–30% серед дітей [1].

У промислово розвинених країнах більшість випадків смерті, пов'язаних з грипом, реєструється серед людей у віці 65 років і старше. Епідемії супроводжуються суттєвими економічними витратами пов'язаними з тимчасовою втратою працездатності значної кількості працюючих осіб, а відтак зниженням продуктивності праці; масовим ураженням учнівської та студентської молоді, що позначається на ефективності навчального процесу, а також прямими витратами на медичну допомогу як з боку держави, так і хворими в індивідуальному порядку.

**Метою дослідження** було вивчення та співставлення досвіду спостереження за грипом і гострими респіраторними інфекціями (ГРІ) та особливостей організації системи епіднагляду за ними у світі та в Україні.

### Результати та обговорення

У 50-х роках минулого сторіччя для постійного спостереження за епідемічним процесом грипу світовою спільнотою було організовано Центр з

контролю і профілактики захворювань (в даний час — Center for Disease Control and Prevention, CDC) у м. Атланта (США). В роки свого становлення CDC виконувало функції звичайної санітарно-епідеміологічної станції, згодом його структура змінилась, а повноваження та сфери інтересів значно розширились. Сьогодні він об'єднує близько 20 різних центрів, зокрема Координаційний центр з інфекційних захворювань (CCID); Національний центр з імунопрофілактики і нагляду за респіраторними інфекціями (NCIRD); Національний центр з профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу, вірусних гепатитів, інфекцій що передаються статевим шляхом і туберкульозу (NCHHSTP); Національний центр із зоонозних, трансмісивних і кишкових інфекцій (NCZVED); Національний центр з підготовки, виявлення і контролю за інфекційними захворюваннями (NCPDCID) та інші [2].

Пізніше аналогічні центри було створено в Лондоні (Велика Британія), Мельбурні (Австралія), Токіо (Японія) та Пекіні (Китай). Одним з провідних напрямків роботи цих закладів стало стеження за циркуляцією вірусів грипу та захворюваннями, що вони обумовлюють. Крім вищевказаних установ, за антигенною мінливістю вірусу грипу спостерігають учені інших міжнародних та регіональних центрів грипу, національних лабораторій у 119 країнах світу.

Метою створення всіх цих центрів залишається раннє виявлення серед людської популяції підтипів вірусів грипу, здатних спричинювати пандемії; допомога ВООЗ у розробці (двічі на рік) рекомендацій щодо найбільш ймовірних та ефективних композицій вакцин проти грипу. Іншим аспектом діяльності Центрів є виявлення і дослідження антигенних та генетичних змін різноманітних респіраторних вірусів.

Дослідники займаються вивченням вірусів грипу та збудників інших респіраторних захворювань практично і всіх країнах світу. Наприклад, у США віруси грипу, крім національного центру, виділяють і місцеві лабораторії органів охорони

здоров'я та лабораторії окремих штатів. Національна система нагляду за грипом дуже ефективна і охоплює всю країну. Регулярні повідомлення про роботу публікуються в щотижневому бюлетені "Morbidity and Mortality Weekly reports", що видається CDC в Атланті.

Цікавим є досвід роботи Центру з протидії інфекційним захворюванням США в регіонах, що межують з Мексикою. З 2004 р. Військово-Морський центр досліджень (NHRC) співпрацює з Мексиканським Секретаріатом Охорони Здоров'я і Центром з контролю та профілактики інфекційних захворювань США (CDC) в сенсі проведення (спільно з місцевими службами охорони здоров'я) заходів по протидії та нагляду за грипоподібними захворюваннями в прикордонних регіонах. Завдяки цим зусиллям у 2009 р. в зразках біоматеріалу було ідентифіковано пандемічний вірус грипу A(H1N1)pdm. Сумісне дослідження стало можливим завдяки координації діяльності, проведенню спільних тренінгів та налагодженню інформаційних каналів між зацікавленими сторонами. Ці, заздалегідь напрацьовані механізми співпраці надали неоцінимої допомоги під час пандемії, обумовленої вірусом грипу A(H1N1)pdm [3].

В Австралії Центр з контролю за грипом був створений у 50-х роках минулого сторіччя на базі Вікторіанської інфекційної референс-лабораторії (VIDRL) в Мельбурні, і з того часу в ньому проводяться дослідження щодо вивчення властивості вірусів грипу, що циркулюють в людській популяції. У квітні 2014 р. Центр переїхав у новостворений Пітером Доерті Інститут інфекції та імунітету (спільне підприємство утворене лікарнею та Університетом Мельбурна, що об'єднує понад 700 вчених, дослідників, учених, лікарів і аспірантів, що займаються вивченням інфекційних захворювань та імунітету). Інститут проводить біомедичні і клінічні дослідження, навчання студентів і аспірантів та наукові дослідження в області епідеміології, імунології. Надає повний спектр стаціонарних та амбулаторних послуг щодо діагностики та лікування інфекційних захворювань, особливо тропічних інфекцій, ВІЛ/СНІДу, гепатитів, туберкульозу та внутрішньо-лікарняних інфекцій. Партнерами Peter Doherty Institute є Кафедра мікробіології та імунології Університету Мельбурна; Вікторіанська інфекційна референс-лабораторія (VIDRL); Вікторіанська інфекційна служба (VIDS) і Координаційний центр VICNISS (система відеоспостереження за внутрішньо-лікарняними інфекціями VICNISS) [4].

Австралійський Центр грипу готує та публікує періодичні бюлетені для національних центрів по грипу та задіяних лабораторій. Бюлетені містять інформацію про діяльність, послуги і ресурси Центру, а також відображають роль та результати епіднагляду за грипом. Про результати своєї роботи Центр інформує Департамент охорони здоров'я уряду Австралії та ВООЗ. Моніторинг за поширенням вірусів грипу та вивченням їх властивостей забезпечують в Австралії 22 регіональні центри розташовані в 14 містах країни [4]. Крім того, в Австралії функціонують ще 2 Національні центри грипу — в Nedlands та Wentworthville.

Європейська регіональна лабораторна мережа з грипу є частиною Глобальної системи епіднагляду і включає: національні лабораторії з грипу в 50 країнах Регіону; 53 лабораторії (в 42 державах-членах) офіційно визнані ВООЗ як національні центри з грипу (НЦГ); центр ВООЗ з довідкової інформації та досліджень в області грипу (СЦ ВООЗ) при Національному інституті медичних досліджень (Лондон, Сполучене Королівство); 2 референс-лабораторії ВООЗ з грипу H5: Інститут Пастера (Париж, Франція), Федеральна державна науково-дослідна установа "Державний науково-дослідний центр вірусології та біотехнології ВЕКТОР" (Новосибірськ, Російська Федерація); головну контрольну лабораторію ВООЗ при Національному інституті екологічних стандартів і контролю (Potters Bar, Великобританія).

Для оцінки та моніторингу ситуації в Європейському регіоні ВООЗ використовує систему епідеміологічного нагляду "FluNet" та <http://www.flunewseurope.org>, до яких відомості подає й Україна [5].

В іншому регіоні світу (на Філіппінах) Національний центр грипу був створений при Дослідницькому інституті тропічної медицини в 2004 році. В травні 2009 року цей Центр розпочав виявлення пандемічного вірусу A(H1N1)pdm та збір зразків для ідентифікації збудника і вже 11 червня 2009 р. ВООЗ було повідомлено про початок пандемії. Центр за допомогою CDC та ВООЗ ефективно використав свої можливості для ідентифікації та опису нового пандемічного вірусу A(H1N1)pdm, що циркулював у країні та дослідження його характерних особливостей в різні часові проміжки [6].

У Китаї, незважаючи на досягнення в галузі медичної науки та вірусології, кількість інфекційних хворих, які потребують негайної медичної допомоги, продовжує залишатись значною. Вивчаючи досвід минулих років з протидії різним хворобам, уряд країни розробив стратегію розвитку мережі

нагляду за “респіраторними” епідеміями. Китайський центр з контролю за поширенням хвороб у Пекіні координує роботу цілої мережі лабораторій системи охорони громадського здоров’я (Public Health Surveillance Network — PHSLN) для швидкого виявлення та нагляду за новими швидко поширюваними інфекційними агентами. Вже створено 14 добре оснащених, готових до роботи лабораторій у 5 географічних регіонах Китаю. Новоутворена мережа лабораторій на початок пандемії грипу, обумовленої вірусом А(Н1N1), отримала можливість швидкого детектування, секвенування та перевірки на стійкість до лікарських засобів нових типів вірусу і продемонструвала зразкову ефективність в сенсі протидії новим інфекціям з пандемічною можливістю [7].

Запорукою отримання об’єктивних даних щодо властивостей штамів збудника грипу є використання у всіх лабораторіях світу, які беруть участь в нагляді за грипом та вивчають клінічні матеріали, надійних лабораторних методів [8]. Особливе значення має створення компетентних лабораторій, зокрема таких як Дослідницький центр по грипу в Хьюстоні, що має відповідні методики та навчений персонал для проведення достовірного дослідження. Цей центр постійно збирає цінну інформацію про епідеміологію грипової інфекції.

Доцільність та ефективність роботи національних центрів з контролю за грипом та ГРІ підтвердила міжнародна конференція фахівців інфекційних хвороб, яка проходила з 11 по 14 липня 2010 року, в м. Атланта (США) і була організована Центром контролю за інфекційними хворобами (CDC), Американською спілкою мікробіологів, Радою державних та територіальних епідеміологів, Асоціацією лабораторій з охорони здоров’я США та ВООЗ. Зустрічі подібного роду сприяють співробітництву в галузі охорони здоров’я серед фахівців усього світу та розширюють можливість спільної протидії пандемії грипу.

В Україні ще недавно, епідеміологічний нагляд (рутинний) за грипом та іншими гострими респіраторними інфекціями вели заклади санітарно-епідеміологічної служби 27 регіонів країни, м. Києва та м. Севастополя.

Дозорний епідеміологічний нагляд забезпечував Республіканський центр з грипу (далі — Центр грипу), створений наказом Міністра охорони здоров’я України в 1985 р. на базі лабораторії епідеміології та профілактики грипу та гострих респіраторних інфекцій Київського науково-дослідного інституту епідеміології, мікробіології

і паразитології імені Л.В. Громашевського. Цей центр було створено з метою поглибленого вивчення ситуації з грипу та опрацювання щорічних прогнозів та рекомендацій в межах країни. Центр грипу аналізував та узагальнював оперативну інформацію з 10 міст (Вінниця, Дніпропетровськ, Донецьк, Запоріжжя, Київ, Львів, Одеса, Сімферополь, Харків та Чернігів) — опорних баз центру, з яких щотижня, а в епідемічний період — щоденно надсилались дані щодо захворюваності на грип та ГРІ. На підставі проведеного аналізу, фахівці Центру грипу визначали характер епідемічної ситуації та здійснювали прогнозування динаміки епідемічного процесу, а також етіології епідемій в Україні. Центр грипу також надавав методичну допомогу своїм опорним базам; розробляв та впроваджував рекомендації з епідеміологічного, вірусологічного та імунологічного нагляду за грипом та ГРІ, проводив систематичне вивчення особливостей штамової структури популяції вірусів грипу, виявляв та вивчав нетипові та нові штамми, визначав епідемічну потенційність циркулюючих штамів; проводив етіологічне розшифрування епідемій грипу, надавав оперативну інформацію до Міністерства охорони здоров’я про появу штамів підвищеної патогенності; підтримував та поповнював колекцію референт-штамів та місцевих штамів та колекцію референт-сироваток.

У 1998 році Республіканський Центр грипу було перейменовано на Український центр грипу та гострих респіраторних інфекцій, однак функції його залишились попередніми.

У 2007 р. Український центр грипу та гострих респіраторних інфекцій було реорганізовано у Державну установу “Український центр грипу та гострих респіраторних інфекцій” МОЗ України, а в липні 2009 р. його було перенесено у спеціально відремонтоване та оснащене приміщення на вул. Ярославській, 41 (будівля Центральної СЕС МОЗ України). Передбачалось розширення дослідницьких можливостей Центру, зокрема щодо вивчення особливостей штамової структури популяції вірусів грипу, з’ясування послідовності нуклеотидів шляхом секвенування виділених ізолятів вірусів грипу, визначення резистентності ізолятів вірусів грипу до медичних препаратів, тощо. Планувалось поєднання наукового і практичного напрямків роботи, однак у 2011 р. було розпочато чергову реорганізацію Центру грипу шляхом його приєднання до Центральної СЕС МОЗ (у статусі одного з підрозділів). Дана реорганізація призвела до вихолощення наукової складової роботи по епідеміології за грипом та ГРІ.

При цьому, світова практика показує, що лише поєднання наукової та практичної роботи дозволяє проводити ефективний епідеміологічний нагляд за захворюваністю на грип та ГРІ; циркуляцією різних респіраторних вірусів: вивчати зміну їх структури, а відтак і властивостей; своєчасно реагувати на зміну епідемічної ситуації та прогнозувати її розвиток тощо. Крім того, повинен бути центральний орган, що акумулює не лише всю інформацію про грип та ГРІ, а й організовує постійну ефективну взаємодію різних установ та відомств під час виникнення епідемії чи пандемії грипу [9, 10].

Сьогодні наукову роботу з вивчення вірусів грипу та ГРІ проводить ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (відділ респіраторних та інших вірусних інфекцій). У 2007 р. ВООЗ визнала Національний центр грипу на базі цього відділу Інституту й надала інформацію щодо цього на сайті [www.who.int](http://www.who.int). Щороку ВООЗ підтверджує статус Національного центру грипу на базі Інституту. А у 2014 р. в Інституті наказом директора було створено Науковий центр грипу. Слід зазначити, що в 2008 р. в Україні створена система дозорного епіднагляду за грипоподібними (ГПЗ) та тяжкими гострими респіраторними захворюваннями (у рамках міжнародного проекту “Підтримка мережі з дозорного епіднагляду за грипом та реагування на сезонний та пандемічний грип національними органами охорони здоров’я України”, що фінансується Центром з контролю за хворобами (CDC, США) та за безпосередньої координуючої участі ДУ “Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”). Ця система діє як сигнальна та така, що дозволяє мати оперативну інформацію щодо збудників, що викликають захворювання у населення країни. Система дозорного епіднагляду за грипом є більш прогресивною, оскільки з дозволяє вчасно отримувати високоякісну оперативну епідеміологічну та вірусологічну інформацію з меншими матеріальними витратами. На тепер дозорні клініки з ГПЗ та ТГРЗ працюють в містах Дніпропетровську, Одесі, Києві та Хмельницькому. Крім того, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” є учасником глобальної мережі нагляду за грипом і щотижнево розміщує епідеміологічні дані щодо результатів епідеміологічного нагляду за грипом в Україні на сайті ВООЗ [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/).

З 2012 р. розпочато реорганізацію Держсанепідслужби. Наслідком цього було створен-

ня Центрального апарату (центральний рівень) та територіальних органів — головні управління в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі, на водному, залізничному, повітряному транспорті (всього 30 юридичних осіб) та їх відокремлені структурні підрозділи в містах (міські управління) та районах (районні чи міжрайонні управління) (всього 347 підрозділів) [11, 12].

Для проведення лабораторних та інструментальних досліджень і випробувань у сфері санітарного та епідемічного благополуччя населення створено лабораторні центри республіканського, обласних, міських рівнів, а також на водному, залізничному та повітряному транспорті; їх відокремлені структурні підрозділи (міський, районний, міжрайонний, районний, лінійний, басейновий відділ лабораторних досліджень) [13–15].

З 1 січня 2013 р., відповідно до Постанови КМУ від 14.11.2012 р. № 1050, кількість працівників Держсанепідслужби України становить близько 30 тисяч осіб, однак з цієї кількості право на проведення перевірок дотримання вимог санітарного законодавства мають лише 2,5 тисячі фахівців, які мають статус державних службовців. Решта працівників покликані допомагати державним службовцям та забезпечувати, переважно, проведення лабораторних та інструментальних досліджень і випробувань у відповідних лабораторних центрах та їх відокремлених структурних підрозділах. Тобто, трохи більше 80 фахівців (різного профілю) у кожному з регіонів повинні організувати всю роботу із забезпечення санепіднагляду та охоплювати контролем установи, організації, підприємства, організовані колективи з метою забезпечення стабільної санепідситуації в Україні.

Загальні принципи забезпечення рутинного епідеміологічного нагляду розглянемо на прикладі м. Києва. До 2012 р. в місті працювало 10 районних та одна міська санітарно-епідеміологічна станція. Вони проводили епідеміологічний нагляд за випадками грипу та ГРІ у тісній співпраці з лікувально-профілактичними закладами міста. На базі міської санепідстанції працювала вірусологічна лабораторія, що проводила виділення вірусів грипу з біологічного матеріалу від хворих осіб. У подальшому інформація про санепідситуацію та результати вірусологічних досліджень узагальнювалась у епідеміологічному відділі міської СЕС та надсилались до Центральної СЕС України, Центру грипу, а при потребі до МОЗ України чи місцевих органів влади, інших зацікавлених установ. У разі ускладнення епідемічної ситуації скликалась Надзвичайна протиепідемічна

та протиепізоотична комісія при міськдержадміністрації, до участі в її роботі залучались представники різних установ та організацій міста Києва, що забезпечували проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, направлених на стабілізацію епідемічної ситуації щодо грипу та ГРЗ. Результатом роботи цієї Комісії була, наприклад, розробка Комплексного плану заходів проведення профілактичних заходів із запобігання захворюванню на грип серед населення і виникненню пандемії та дій в особливий період. Іншим прикладом спільної роботи закладів санітарно-епідеміологічної служби, системи охорони здоров'я, освіти та органів державної влади, було прийняття рішень про тимчасове припинення навчання у школах (чи продовження зимових канікул), що дозволяло у 2–2,5 рази зменшувати рівень захворюваності на грип та ГРЗ та попереджати подальше ускладнення епідемічної ситуації в місті. Крім того, заклади Держсанслужби організовували та контролювали проведення вакцинації проти грипу населення, в першу чергу осіб з груп ризику; моніторували та встановлювали причини виникнення післявакцинальних реакцій чи ускладнень. На сьогодні, питаннями поставок імунобіологічних препаратів, дотриманням “холодового ланцюга” та іншими питаннями, пов'язаними з організацією вакцинопрофілактики, займаються Департамент охорони здоров'я Київської міськдержадміністрації та заклади охорони здоров'я (у Києві їх близько 160).

Після реорганізації, Головне управління Держсанепідслужби у м. Києві включає 3 міжрайонні Управління (Голосіївське, Деснянське та Оболонське), що в свою чергу об'єднують 10 районних відділень (відповідно по 3, 3 та 4 одиниці) [11–16].

ДУ “Київський міський лабораторний центр Держсанепідслужби України” теж включає 3 міжрайонні відділи (Голосіївський, Деснянський та Оболонський), яким підпорядковується 6 районних лабораторних центрів (по 2 на кожний). Таким чином, після реорганізації додалось декілька проміжних установ (міжрайонні Управління і відділи), до яких надходить інформація із закладів районного рівня та які повинні перенаправляти її на міський рівень, що на нашу думку не є найефективнішим з точки зору інформаційного менеджменту. Крім того, відбулись суттєві зміни у кількості фахівців установ держсанепідслужби (у бік їх зменшення).

Постановою Кабміну України від 10 вересня 2014 р. № 442 “Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади” та відповідно до пунктів 9 і 91 статті 116 Конституції України

Кабінетом Міністрів України утворено Державну службу України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів. Це реалізувалося шляхом перетворення Державної ветеринарної та фітосанітарної служби і приєднання до Служби, що утворюється, Державної інспекції з питань захисту прав споживачів і Державної санітарно-епідеміологічної служби та покладання на Службу, що утворилася, функції з реалізації державної політики, які виконували органи, що припинили свою роботу (крім функцій з реалізації державної політики у сфері плеїнної справи у тваринництві, у сфері гігієни праці та функцій із здійснення дозиметричного контролю робочих місць і доз опромінення працівників), а також функції із здійснення державного контролю (нагляду) за дотриманням вимог щодо формування, встановлення та застосування державних регульованих цін; здійснення державного нагляду (контролю) у сфері туризму та курортів [17].

Перебудова структур, що раніше мали чітко окреслені повноваження та сфери діяльності, потребує дуже виваженого підходу до розподілу обов'язків між усіма ланками новоствореної Служби для ефективного забезпечення санепіднагляду та ветнагляду, оскільки підходи до їх проведення мають суттєві відмінності. Однак, незважаючи на всі організаційні зміни, незмінним повинно залишатись одне — забезпечення дієвого контролю за циркуляцією збудників інфекційних захворювань, надання якісної медичної допомоги, а головне — проведення ефективних профілактичних та протиепідемічних заходів, що дозволять вберегти населення країни від впливу негативних біологічних чинників, що набуло особливої актуальності в ситуації, яка нині склалась в Україні. При цьому особлива роль належить медичній науці, що покликана працювати на випередження, тобто на підставі наукових даних розробляти сценарії розвитку епідситуації та заздалегідь попереджати органи державної влади про можливі ризики, обумовлені циркуляцією на теренах країни нових чи вже відомих мікроорганізмів із зміненими властивостями; працювати над створенням інноваційних технологій, продуктом яких є сучасні діагностичні засоби, лікарські засоби, вакцинні препарати, дезінфікуючі засоби тощо. Все вищевказане можливе лише за умови тісної співпраці закладів охорони здоров'я, науки та органів влади, а також достатнього фінансування перспективних напрямків досліджень.

Таким чином, одним з провідних завдань центрів з контролю за грипом та ГРІ є організація



постійної ефективної взаємодії різних установ та відомств під час епідемій грипу, а також у між-епідемічний період, а міжнародний досвід свідчить проте, що лише одночасне поєднання наукової та практичної роботи дозволяє проводити ефективний епідеміологічний нагляд за захворюваністю на грип та ГРІ, циркуляцією різних вірусів, вивчати зміну їх структури, а відтак і властивостей, своєчасно реагувати на зміну епідемічної ситуації та прогнозувати її розвиток.

## Висновки

1. Одним з провідних завдань центрів з контролю за грипом та ГРІ є організація постійної ефективної взаємодії різних установ та відомств під час епідемій грипу, а також у міжепідемічний період.

2. Лише одночасне поєднання наукової та практичної роботи дозволяє проводити ефективний епідеміологічний нагляд за захворюваністю на грип та ГРІ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Грипп [Электронный ресурс] / Информационный бюллетень. — № 211, Март 2014 г. // Режим доступа: <http://www.who.int>. — Назва з екрану.
2. Center for Disease Control and Prevention [Electronic recourse] // Mode of access: <http://www.cdc.gov>. — Name from screen.
3. Influenza-like Illness Surveillance Along the U.S.-Mexico Border in San Diego and Imperial Counties, California in 2009 / P. Kammerer, A. Hawkskworth, C. Myers [et al.] // Naval Health Research Center, San Diego, CA, CDC/Border, Infectious Disease Surveillance, San Diego, Ca. — July 11–14, International Conference on Emerging Infectious Diseases 2010, Atlanta, USA.
4. Peter Doherty Institute [Electronic recourse] / Mode of access: [www.doherty.unimelb.edu.au](http://www.doherty.unimelb.edu.au). — Name from screen.
5. Flu news Europe [Electronic recourse]. — <http://www.flunews europe.org>. — Name from screen.
6. The Philippine National Influenza Center (NIC) Experience on the 2009 H1N1 Pandemic. R.M.Olveda, Influenza Surveillance Group; Research Institute for Tropical Medicine, Muntinlupa, Philippines — July 11–14, International Conference on Emerging Infectious Diseases 2010, Atlanta, USA.
7. Capacity Building of Public Health Surveillance Laboratory Network in China, W. Zhang, H. Yu, Z. Li, H. Zang, C. Ye, W. Yang. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, CHINA — July 11–14, International Conference on Emerging Infectious Diseases 2010, Atlanta, USA.
8. WHO Scientific Activities [Electronic recourse] / Bull, WHO, 1981 — vol.59, p. 846–847. Mode of access: <http://www.who.int>. — Name from screen.
9. Наказ МОЗ України від 07.11.2007 № 690 Про створення державної установи “Український центр грипу та гострих респіраторних інфекцій” МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://document.ua/>.
10. Наказ МОЗ України від 16 листопада 2010 року N 996 “Про реорганізацію державної установи “Український центр грипу та гострих респіраторних інфекцій” Міністерства охорони здоров’я України/ [Електронний ресурс] — Режим доступу: <http://document.ua/>.
11. Указ Президента України від 06.04.2011 р. № 400 “Про Положення про Державну санітарно-епідеміологічну службу України” [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dsesu.gromrada.com/>.
12. Постанова КМУ № 1382-2011-п від 28.12.2011 Про утворення територіальних органів Державної санітарно-епідеміологічної служби/ [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://kodeksy.com.ua/>.
13. Постанова КМУ від 14 листопада 2012 р. № 1050 “Деякі питання Державної санітарно-епідеміологічної служби” [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/>.
14. Наказ МОЗ України від 19.11.2012 р. № 924 “Про внесення зміни до Переліку закладів охорони здоров’я”, зареєстрований в Міністерстві юстиції 26.11.2012 р. за № 1980/22292 [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/>.
15. Наказ МОЗ України від 30.11.2012 р. № 976 “Про затвердження Примірних штатних нормативів лабораторного центру Держсанепідслужби України” [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon.nau.ua/>.
16. Указ Президента України “Про Положення про Державну санітарно-епідеміологічну службу України” (із змінами, внесеними згідно з Указом Президента № 85/2012 від 14.02.2012) [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/>.
17. Постанова КМУ від 10.09.2014 р. № 442 “Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади” / [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/>.

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕПІДНАДЗОРА ЗА ГРИПОМ І ОСТРИМИ РЕСПИРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ В МИРЕ І В УКРАЇНІ

И.Г. Маркович

Национальная академия медицинских наук Украины

Проанализированы международный опыт борьбы с гриппом и острыми респираторными инфекциями ведущими учреждениями мира, ВООЗ и в Украине.

**Ключевые слова:** грипп, острые респираторные инфекции, эпидемия, диагностика, мониторинг, международные учреждения по борьбе с гриппом, украинские структурные подразделения борьбы с гриппом.

## LOOK AT THE PROBLEM INFLUENZA SURVEILLANCE AND ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN THE WORLD AND IN UKRAINE

I.G. Markovych

National Academy of Medical Sciences of Ukraine

International experience in fighting grip PDMI acute respiratory infections leading institutions of the world, the WHO and in Ukraine was analyzed.

**Key words:** influenza, acute respiratory infections, epidemic, diagnosis, monitoring, international agencies to combat the flu, Ukrainian subdivisions fight the flu.

УДК 616–036.22:001:378

Т.А. Романенко

## ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ЩОДО ПРЕДМЕТУ І МЕТОДУ СУЧАСНОЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

*Шляхом аналізу віх історичного розвитку епідеміології як фундаментальної науки, що вивчає будь-яку патологію на популяційному рівні її організації (захворюваність населення) та успішно використовує епідеміологічний метод, показано можливість розширення рамок предмету дослідження епідеміології. Між компонентами науки (предмет, метод, мета) існує діалектичний зв'язок, що визначає саморозвиток науки. Метод виступає як активний компонент. Вдосконалення епідеміологічного методу змінює уявлення про сутність предмету епідеміології з інфекційної патології на будь-яку патологію у людській популяції (захворюваність населення). У зв'язку з інтеграцією вітчизняної епідеміології в міжнародний науковий та освітній простір доцільно переглянути питання формули науки і основних напрямів досліджень на сучасному етапі.*

**Ключові слова:** епідеміологія, формула науки, предмет і метод дослідження, періоди розвитку.

Епідеміологія в усьому світі визнана однією з найбільш важливих дисциплін, яку повинні знати медики будь-якої спеціальності. Така задача стає все більш актуальною у теперішній час, бо зараз у зв'язку з процесами інтеграції України у світове співтовариство, формуванням спільного інформаційного та освітнього простору ми підійшли до розуміння необхідності зближення позицій між вітчизняною та світовою епідеміологією. Це величезна, дуже складна робота, яку можна порівняти з радикальною реформою в епідеміологічній науці, освіті та практиці, її необхідно виконувати спільними зусиллями, в організованому режимі.

Становлення і розвиток епідеміології, вдосконалення її методу мають глибоке історичне коріння. Епідеміологія — це одночасно і древня і сучасна наука. Виділяють умовні чотири періоди в історичному становленні та розвитку епідеміологічних знань: добактеріологічний, епоха великих бактеріологічних відкриттів, класичний та сучасний періоди [1].

Оскільки з давніх часів найбільшого лиха народам завдавали масові захворювання інфекційними хворобами (мори), епідеміологія як наука про розповсюдження захворювань (захворюваність) у популяції почала розвиватися у цьому напрямку. Тобто, історично сформувався предмет дослідження науки епідеміології на початку її зародження. Епідемії “повальних”, “морових” хвороб не могли не привернути до себе увагу древніх дослідників і бажання з'ясувати причини, що їх породжують. Це призвело до формування специфічного методу і формулювання мети науки епідеміології.

В античну епоху виникнення захворювань почали пов'язувати зі шкідливими впливами зовнішнього середовища (Гіппократ, 460–377 рр. до н.е. — робота “Про повітря, води і місцевості”). Гіппократ був автором міазматичної теорії про хвороботворні речовини, що утворюються в повітрі чи в надрах землі окремих територій. В епоху Відродження була поширена контагіозна гіпотеза Д. Фракасторо (1478–1553 рр.). У XVII ст. Джон Грант провів епідеміологічні спостережні дослідження на кількісній основі. У XIX ст. Вільям Фар започаткував сучасну демографічну статистику. Класичним прикладом епідеміологічних досліджень

в добактеріологічний період було вивчення розповсюдженості випадків холери в кварталі Голден Сквер у Лондоні в серпні-вересні 1854 р., які провів англійський лікар-анестезіолог Джон Сноу.

У дослідженнях австрійського акушера Ігнаца Земельвейса з вивчення причин епідемічного розповсюдження післяпологової гарячки (сепсису) у пологових закладах Відня і американського лікаря Олівера Холмса з вивчення механізму зараження післяпологовою гарячкою через антисанітарію (відмова від миття рук при роботі з породіллями) були використані групові епідеміологічні методи просторово-часового порівняльного аналізу захворюваності. Вивчались також причини масового поширення таких хвороб як цинга, бері-бері, пелагра, свинцева колька малярів, рак мошонки сажотрусів. Епідеміологічними причинами виявилися конкретні елементи дефіциту харчування (нестача вітамінів) і певні хімічні речовини (свинець та ін.).

Тобто, ще до відкриття мікроорганізмів і встановлення етіології хвороби були зроблені спроби розшифрувати (сформулювати) механізми зараження і виникнення масового поширення хвороб. Це можна трактувати як перші спроби застосування епідеміологічного методу дослідження в сучасному його розумінні.

У бактеріологічний період розвитку епідеміології (кінець XIX — початок XX ст.) відбувалося формування і розвиток мікробіології в епоху великих бактеріологічних відкриттів та спад власне епідеміології. Боротьба з інфекціями обмежувалась суто мікробіологічним підходом, абсолютизацією ролі мікроорганізмів у виникненні і розвитку епідемій.

Класична епідеміологія як наука сформувалася у XX ст. у рамках інфекційної патології, бо до відкриття ери антибіотиків та вакцинопрофілактики інфекційні хвороби посідали домінуюче місце в рейтингу масових захворювань людини. Концентрація досліджень на інфекційній патології призвела до інтенсивного та ефективного розвитку епідеміології як науки про епідемії, створення теоретичних основ вчення про епідемічний процес і практики протиепідемічного захисту населення. Майже всі теоретичні концепції, що пояснюють механізми формування інфекційної захворюваності, розроблені вітчизняними вченими [1]: вчення про епідемічний процес та про механізм передачі збудників інфекції (Л.В. Громашевський), вчення про природну осередковність (Є.М. Павловський), теорія внутрішньої саморегуляції паразитарних систем (В.Д. Беляков), теорія відповідності (Ю.П. Солодовников), соціально-екологічна концепція епідемічного процесу (Б.Л. Черкаський), теорія сапронозів (В.І. Терських), теорія хронічних інфекцій (Л.І. Шляхтенко).

У процесі розвитку класичної епідеміології, предметом вивчення якої став епідемічний процес, тобто процес поширення масових інфекційних захворювань у популяції людей, сформувався і удосконалився специфічний епідеміологічний метод дослідження. Він дає змогу вивчити залежність структури і динаміки захворюваності від дії певних чинників ризику, встановити та достовірно підтвердити наявність та рівень причинно-наслідкових зв'язків виникнення захворювань, розробити прогноз на майбутнє. У розгалуженій структурі епідеміологічного методу виділяють обсерваційні (спостереження), інтервенційні (експеримент) та евристичні (теоретичні) відношення, які, у свою чергу, представлені методичними підходами (типи досліджень) та методичними прийомами (види досліджень) [2].

То ж, епідеміологія інфекційних хвороб в даний час являє собою струнку систему знань про форми проявів епідемічного процесу та причини, умови, механізми його розвитку, має у своєму розпорядженні універсальний науковий епідеміологічний метод і ставить цілі зниження інфекційної захворюваності та ліквідації окремих інфекцій.

В Україні, з точки зору епідеміологічної науки, паспорт спеціальності 14.02.02 — епідеміологія (документ, що визначає питання компетентності наукової дисципліни), затверджено Постановою Президії ВАК України 09.01.2002 № 18–09/1. Він дає таке визначення епідеміології (формула спеціальності) — “Фундаментальна галузь медичної науки, що вивчає механізми, фактори й умови виникнення та поширення заразних хвороб у людському суспільстві, використовує одержані знання для боротьби з цими захворюваннями до їх повного викорінення. Прогрес епідеміології та її практична діяльність творчо пов'язані з розвитком суміжних наукових дисциплін — біології, генетики, вірусології, бактеріології, імунології, інфектології, статистики тощо”. Затверджені наступні напрями досліджень за спеціальністю “епідеміологія”:

1. Прогнозування тенденцій інфекційної захворюваності (загальної та за окремими інфекціями) у часі та місці.

2. Визначення ролі та значення соціальних і біологічних факторів у розвитку епідемічного процесу при окремих інфекційних хворобах.

3. Дослідження ролі персистенції збудників інфекцій у підтриманні безперервності епідемічного процесу на певній території та збереженні їх у біосфері як біологічних видів.

4. Дослідження молекулярних основ і механізмів епідемічного процесу.

5. Епідеміологічна оцінка засобів і принципів специфічної та неспецифічної профілактики інфекційних хвороб на сучасному етапі.

6. Особливості епідеміології внутрішньолікарняних інфекцій та їх профілактика.

7. Розроблення комп'ютерних програм збирання й аналізу даних розвитку епідемічного процесу окремих інфекційних захворювань.

3 точки зору епідеміологічної освіти, в Україні в діючій програмі навчальної дисципліни “Епідеміологія” для студентів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації (Київ, 2013 р.) визначено, що епідеміологія як навчальна дисципліна: а) ґрунтується на вивченні студентами біології, мікробіології, імунології, інфекційних хвороб, біостатистики, соціальної медицини й інтегрується з цими дисциплінами; б) закладає основи формування у студентів умінь та навичок, що визначаються кінцевими цілями вивчення епідеміології, як самостійної дисципліни, та можуть бути використані студентами в процесі подальшого навчання й у професійній діяльності.

Кінцеві цілі встановлюються на основі освітньо-професійної програми (ОПП) підготовки лікаря за фахом, для дисципліни “епідеміологія” вони полягають у наступному:

1. Інтерпретувати причини виникнення та закономірності розвитку епідемічного процесу, основні нормативні документи в області епідеміології.

2. Проводити епідеміологічне обстеження осередку інфекційної хвороби та епідемічного спалаху і розробляти заходи щодо їх ліквідації.

3. Аналізувати епідемічний стан території та населення в зоні надзвичайної ситуації, планувати відповідні заходи і організувати їх виконання.

4. Демонструвати обізнаність щодо інфекційних хвороб як зброї масового ураження.

Таким чином, в епідеміологічній науці, освіті та практиці згідно діючих офіційних документів епідеміологія в Україні трактується як класична епідеміологія інфекційних хвороб.

У кінці ХХ ст. частота виникнення цілого ряду актуальних хвороб (серцево-судинних, онкологічних, алергійних, психічних захворювань, травм і отруєнь тощо) набули розмірів епідемій. За рівнем поширеності недуг вони посідають перші рейтингові місця у структурі патології людської популяції. А інфекційні захворювання завдяки успіхам класичної епідеміології, розробки стрункої системи заходів боротьби і профілактики, навпаки, за частотою виникнення перемістилися вниз, поступившись місцем неінфекційній патології.

Ідея використовувати потужний потенціал епідеміологічного методу дослідження для вирішення актуальних проблем масових неінфекційних хвороб привела до формування нового напрямку в епідеміології, який отримав розвиток у другій половині минулого століття і знайшов загальне

міжнародне визнання. Ми розділяємо думку авторів [2], що методи епідеміологічних досліджень, які сформувались і успішно використовувались спочатку при вивченні інфекційної захворюваності, мають важливе, а інколи й вирішальне значення для аналізу причин виникнення та формування механізмів поширення неінфекційних захворювань у людській популяції. Жодні інші окремо взяті підходи (клінічний, лабораторний), крім епідеміологічного, не в змозі співвіднести частоту захворюваності на окремі нозоформи з дією чинників ризику. Часто навіть визначити ці чинники та їх значущість у формуванні захворюваності не можливо без застосування епідеміологічного підходу та його прийомів, які полягають не лише в статистичних підрахунках, а й задіянні епідеміологічного мислення. До того ж відкриття сучасної науки щодо причин виникнення соматичної патології дали змогу зробити висновок, що етіологічними чинниками цілого ряду нозологій є мікроорганізми (хелікобактер — для виразкової хвороби шлунку, віруси гепатиту В і С — для цирозу і раку печінки, папіломавірус — для раку шийки матки та багато інших прикладів).

Розвиток епідеміології неінфекційних хвороб у нашій країні відбувався, переважно, за участі клініцистів. У 80-ті роки минулого сторіччя з ініціативи В.Д. Белякова була зроблена спроба об'єднати вітчизняну епідеміологію в єдину науку, що вивчає всю патологію людини. Отримані до цього часу нові дані про чинники, що формують актуальну неінфекційну патологію (серцево-судинна, онкологічна, травми) дозволили на сесії Загальних зборів АМН СРСР (1984 р.) рекомендувати розширення досліджень в області епідеміології неінфекційних хвороб для подальшого використання результатів цих досліджень у практиці охорони здоров'я. Був відкритий Науковий центр профілактичної медицини. У 1989 р. вийшов у світ підручник для вищих навчальних закладів (ВНЗ) “Епідеміологія” (Беляков В.Д., Яфаєв Р.Х.), в якому епідеміологія розглядається як наука, що вивчає закономірності виникнення та поширення хвороб в людському суспільстві з метою розробки заходів боротьби з ними.

В Україні є дослідники, які не заперечували можливість використання епідеміологічного методу для вивчення неінфекційної патології, однак були незгодні з використанням терміну “епідеміологія соматичних хвороб” [3, 4]. Отже, наразі постає питання про предмет вивчення сучасної епідеміології.

Прийнято вважати, що первинним компонентом наукоутворюючої тріади є предмет, а метод і мета вторинні. Таке співвідношення наукоутворюючих компонентів існує лише при зародженні науки, на початковому етапі її розвитку [5, 6]. У подальшому між компонентами науки (предмет,

метод, мета) встановлюється діалектичний зв'язок, що визначає саморозвиток науки. При цьому метод виступає як активний компонент. Його вдосконалення змінює уявлення про сутність предмету. Це, в свою чергу, є фактором, що стимулює розвиток методу, аспектів його практичного застосування, а також уточнення або зміну мети науки.

Класична епідеміологія, розвиваючись в рамках інфекційної патології, вже змінювала уявлення про свій предмет: спочатку “епідемія”, потім — “епідемічний процес”. Необхідність цієї зміни Л.В. Громашевський пояснював успіхами епідеміології та змінами характеристик інфекційної захворюваності. Однак, незалежно від того, як називали предмет епідеміології (епідемія або епідемічний процес) в реальності вона завжди вивчала захворюваність, поширення захворювань серед людської популяції. Саме тому епідеміологічний метод, що сформувався при вивченні інфекційної захворюваності, виявився універсальним для вивчення всієї патології, а використання цього методу для вивчення неінфекційних хвороб включає цю патологію в предметну область науки епідеміології.

Досі не має терміну, яким можна виразити процес формування неінфекційної захворюваності. В основі формування захворюваності на соматичні хвороби лежить не паразитарна, а інша система — система взаємодії різних за характером і силою патогенних чинників (біологічних, психічних, фізичних, хімічних) з гетерогенною за ступенем сприйнятливості до них популяцією людей. Функціонування цієї системи в певних соціальних і природних умовах також породжує різну за інтенсивністю розповсюдження захворюваність аж до епідемій. Логічно, що епідеміологію інфекційних та неінфекційних хвороб треба розглядати як два розділи єдиної науки — епідеміології, з єдиною методологією дослідження. Зазначені розділи ідентичні за своєю суттю: вони мають загальний предмет дослідження — захворюваність, поширення захворювань у людській популяції (популяційний рівень організації патології), єдиний науковий метод (епідеміологічний) і спільну мету — профілактику захворюваності.

Треба погодитися, що зміна уявлень про предмет дослідження науки, розширення його меж є свідченням успішного розвитку науки. Крім того, сучасні уявлення щодо предмету та змісту епідеміології змінюються і трактують її як фундаментальну науку, що вивчає будь-яку патологію на популяційному рівні її організації (захворюваність населення). Таке уявлення про епідеміологію давно склалося в міжнародній практиці, а в останні десятиліття прийшло і в вітчизняну охорону здоров'я.

Отже, в Україні сформувалася потреба оновлення паспорту наукової спеціальності епідеміологія. Вона зумовлена не лише сучасним розвитком епідеміологічної науки, а й розвитком епідеміологічної освіти й епідеміологічної практики в Україні.

Так, натеper наскрізною програмою навчальної дисципліни “Епідеміологія” для медичних ВНЗ III та IV рівнів акредитації передбачено ознайомлення студентів з основами доказової медицини шляхом засвоєння тем лекції і практичного заняття: “Епідеміологічний метод дослідження, його структура і зміст. Епідеміологічна діагностика” й “Аналітичні та експериментальні методи в епідеміологічних дослідженнях”. Додатково до цього впроваджуються елективні курси з вивчення методів епідеміології, цикли тематичного удосконалення лікарів з актуальних питань клінічної епідеміології та доказової медицини [7, 8, 9]. Тож, існуюча в Україні типова програма з епідеміології вимагає коректування і приведення її змісту у відповідність до світових стандартів вивчення епідеміології.

Прикладом поступового прогресу і відходу практичної епідеміологічної служби від суто інфекційної епідеміології може бути боротьба з міжнародним поширенням загроз глобальному здоров'ю під егідою ВООЗ. У 2005 р. були прийняті удосконалені та доповнені Міжнародні медико-санітарні правила, що містять низку інновацій та передбачають систему захисту територій не лише від інфекційних хвороб, а й інших явищ, що можуть становити загрозу громадському здоров'ю. Ці Правила були ратифіковані Українською державою.

Важливе значення на сучасному етапі розвитку епідеміології має узгодження вітчизняної та міжнародної термінології з епідеміологією, бо існують розходження, різночитання у розумінні епідеміологічних понять і термінів, висловлених англійською й українською мовами (наприклад, трактування понять епідеміологічний нагляд та інфекційний контроль). Необхідно створення двомовного словника епідеміологічних термінів, бо система епідеміологічних термів є унікальною та відрізняється від терміно-систем інших галузей медицини.

Таким чином, усе вищевикладене свідчить про довгий творчий шлях розвитку епідеміології, що на сучасному етапі не закінчується, а навпаки, оновлюється і розширюється. В Україні необхідно провести широку дискусію серед науковців та вирішити питання офіційного трактування предметної області нашої науки для оновлення паспорту наукової спеціальності 14.02.02. Формула науки має бути визначена так, щоб ніяких проблем у трактуванні предмету і предметної області не виникало. Крім того, це трактування не повинно істотно відрізнятись від міжнародного (ВООЗ) розуміння предмету науки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / М.А. Андрейчин, З.П. Василишин, Н.О. Виноград та ін.; за ред. І.П. Колеснікової. — Вінниця: Нова Книга, 2012. — 576 с.
2. Сучасна структура епідеміологічного методу / Г.А. Мохорт, І.П. Колеснікова, Т.В. Петрусевич [та ін.] // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали міжнародної науково-практичної конф. (Харків, 3–4 жовтня 2013 р.) / За ред. Т.О. Чумаченко. — Харків, 2013. — С. 170–171.
3. Дискусійні питання щодо епідеміологічних досліджень у клінічній медицині / А.П. Резніков, О.В. Бялковський, І.В. Гушун [та ін.] // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали міжнародної науково-практичної конф. (Харків, 3–4 жовтня 2013 р.) / За ред. Т.О. Чумаченко. — Харків, 2013. — С. 200–202.
4. Романенко Т.А. Проблеми навчально-методичної роботи з епідеміології // Шляхи вдосконалення педагогічного процесу на етапі реформування вищої медичної освіти: матеріали навчально-методичної конф. медичного факультету № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. — Київ, 2008. — С. 54–55.
5. Проект паспорта научної спеціальності 14.00.30 — епідеміологія / В.И. Покровский, В.В. Далматов, В.Л. Стасенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 5. — С. 53–56.
6. Брико Н.И. Эпидемиологические исследования, клиническая эпидемиология и доказательная медицина / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Медицинский альманах. — 2008. — № 5. — С. 15–19.
7. Викладання основ доказової медицини в структурі дисципліни “епідеміологія” / І.П. Колеснікова, Г.А. Мохорт, Т.В. Петрусевич, О.В. Зубленко // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали міжнародної науково-практичної конф. (Харків, 3–4 жовтня 2013 р.) / За ред. Т.О. Чумаченко. — Харків, 2013. — С. 125–127.
8. Чумаченко Т.О. Роль елективного курсу з вивчення методів епідеміології для формування професійного мислення лікаря / Т.О. Чумаченко, І.І. Несвижська // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали міжнародної науково-практичної конф. (Харків, 3–4 жовтня 2013 р.) / За ред. Т.О. Чумаченко. — Харків, 2013. — С. 274–275.
9. Досвід роботи по розробці і впровадженню навчального плану та програми циклу тематичного удосконалення “Актуальні питання клінічної епідеміології та доказової медицини” / О.М. Карабан, І.С. Кратенко, С.Є. Петренко, С.М. Філіпченко // Епідеміологічні дослідження в клінічній медицині: досягнення та перспективи. Матеріали міжнародної науково-практичної конф. (Харків, 3–4 жовтня 2013 р.) / За ред. Т.О. Чумаченко. — Харків, 2013. — С. 95–96.

**ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ О ПРЕДМЕТЕ И МЕТОДЕ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

Т.А. Романенко

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Путем анализа вех исторического развития эпидемиологии как фундаментальной науки, изучающей любую патологию на популяционном уровне его организации (заболеваемость населения) и успешно использующей эпидемиологический метод, показана возможность расширения рамок предмета исследования эпидемиологии. Между компонентами науки (предмет, метод, цель) существует диалектическая связь, определяющая саморазвитие науки. Метод выступает как активный компонент. Совершенствование эпидемиологического метода меняет представление о сущности предмета эпидемиологии с инфекционной патологии на любую патологию в человеческой популяции (заболеваемость населения). В связи с интеграцией отечественной эпидемиологии в международное научное и образовательное пространство целесообразно пересмотреть вопрос формулы науки и основных направлений исследований на современном этапе.

**Ключевые слова:** эпидемиология, формула науки, предмет и метод исследования, периоды развития.

**DISCUSSION QUESTIONS ON THE SUBJECT AND METHOD OF THE MODERN EPIDEMIOLOGY**

Т.А. Romanenko

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

The possibility of expanding the scope of study epidemiology subject was shown by analyzing historical milestones of the epidemiology as a basic science that studies any pathology at the population level of its organization (morbidity) and successfully use epidemiological method.

Between science components (object, method, purpose) there is a dialectical relationship that defines self-development of the science. The method serves as an active component. The epidemiological method improving changes the perception of the epidemiology subject essence from the infectious diseases to any pathology in the human population (morbidity). Due to the integration of the national epidemiology into international scientific and educational space the formula and basic science research areas are advisable to reconsider today.

**Key words:** epidemiology, science formula, subject and method of research, development periods.

## ДЕЯКІ ПИТАННЯ СТОСОВНО ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІД ЧАС ЛОКАЛЬНИХ ВІЙН (огляд літератури)

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

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр ЗахРег, м. Львів, Україна

*Здійснено огляд літератури стосовно інфекційних захворювань, які зустрічаються під час локальних військових конфліктів як серед військовослужбовців, так і серед цивільного населення.*

**Ключові слова:** інфекційні захворювання, локальні військові конфлікти.

У світі навіть у 21 столітті зберігаються або з'являються нові збройні конфлікти. Після Другої світової війни виникло вже більше 190 збройних конфліктів, які посприяли зростанню та розповсюдженню інфекційних хвороб як в країнах, де відбувався військовий конфлікт, так і в сусідніх з нею країнах.

Бойові дії, як правило, супроводжуються руйнуванням інфраструктури комунально-побутового господарства міст, що призводить до зниження можливостей з проведення санітарної обробки населення та військ, що, в свою чергу, — до виникнення спалахів інфекційних захворювань. Під час бойових дій значно погіршуються умови надання медичної допомоги, що пов'язане як із руйнуванням об'єктів системи охорони здоров'я, з їх відсутністю в містах розташування таборів для біженців, відсутністю медичних працівників. Значно погіршується забезпечення населення продуктами харчування, водою та іншими необхідними речами для існування людини. Так, за даними фахівців Міжнародного Червоного Хреста, у 1998–2001 рр. в Демократичній Республіці Конго 80% з приблизно 2,5 млн. “надлишкових смертей” виникли внаслідок недоїдання, інфекційних захворювань та інших факторів.

Спалахи інфекційних захворювань серед військовослужбовців реєструються в мирний час, і у воєнний. В літературі описані спалахи серед військовослужбовців в мирний час та під час миротворчих операцій: на гострі кишкові інфекції у військовому закладі в Індії в 2011 р. у зв'язку з вживанням недоброякісних продуктів [42, 60]; серед американських військовослужбовців під час гуманітарної місії в Ель-Сальвадор у 2011 р. [16];

на коросту у 2013 р. серед військовослужбовців з Великобританії під час військових навчань в Німеччині тощо [38]. Спалах на вірусний гепатит “А” в період з 1976 по 1977 рр. серед американських військовослужбовців був пов'язаний з розташуванням біля дитячого закладу [7]. Одночасно був описаний спалах на аденовірусну інфекцію серед військових, і серед міського населення в Техасі та Орегоні в 2007 р. [9, 43], на ентеровірусну інфекцію — в Сінгапурі в 2005 р. [41], на епідемічний паротит — у Люксембурзі в 2008 р. [36]. Деякі спалахи відбулись у військових таборах, які були розташовані поруч з міським населенням.

З метою покращення медичного забезпечення, організації надання медичної допомоги інфекційним хворим під час локальної війни на території України, удосконалення питань протидії розповсюдженню інфекційних захворювань, нами була поставлена мета вивчити особливості інфекційної захворюваності, структури та епідеміології різних інфекційних захворювань під час локальних війн в різних країнах. Проведений огляд літературних даних стосовно актуальності інфекційних захворювань під час локальних війн та їх структури.

Структура інфекційної захворюваності під час різних війн має суттєві зміни і в значній мірі має залежність від театру військових дій, від активності бойових дій, періоду року, різновиду зброї, що застосовується, тилового оснащення військ, від застосування біологічної зброї та багатьох інших умов.

Під час першої світової війни 1914–1918 рр. найвищі показники інфекційної захворюваності та летальності були відмічені при черевному тифі, дизентерії, холері, висипному тифі, віспі, також високий рівень захворюваності та санітарних втрат належав висипному та зворотному тифам, натуральній віспі, малярії та грипу. В 1918–1919 рр. розвинулась епідемія грипу (іспанки), що забрала в Європі людських життів в 4 рази більше, ніж під час всієї Першої світової війни у всіх арміях, котрі воювали.

В американській армії в Другій світовій війні в районі Тихого океану на одного евакуйованого пораненого припадало 6–8 хворих на малярію. В цей період під час локальних війн і високий рівень захворюваності спостерігався на вірусний гепатит у французькій та інших арміях (Алжир, Індокитай). Зростання кількості випадків лихоманками невідомої етіології спостерігалось під час війни в Кореї (1950–1953 рр.) і у В'єтнамі (1964–1973 рр.). Значне місце серед них займали арбовірусні інфекції, геморагічні лихоманки, малярія, меліоїдоз, амєбіаз, гострі кишкові інфекції. Кількість захворілих на останні серед американських військовослужбовців під час війни у В'єтнамі була в межах 50% від всіх захворювань [4].

Під час Другої світової війни значні санітарні втрати були обумовлені захворюванням також на грип та інші гострі респіраторні захворювання, на другому місці знаходились стрептококові інфекції. Залишались на високому рівні і показники захворюваності на висипний, поворотний, черевний тифи, паратифи та дизентерію. У військах на півдні Європи, країнах Африки реєструвались випадки захворювань на особливо-небезпечні інфекції. Актуальними були: вірусні гепатити, “дитячі” інфекції, дифтерія, дерматомікоз, трахома, малярія, туляремія, кліщовий та комариний енцефаліти, лептоспіроз, Ку-гарячка, гарячка цуцугамуші, кліщовий риккетсіоз. Значні показники захворюваності спостерігали на амєбіаз, меліоїдоз, різноманітні гарячки (арбовірусні інфекції, геморагічні гарячки). Серед інших захворювань важливе місце займали стафілококові та інші гнійничкові інфекції. Періодично спостерігались підвищення рівнів захворюваності на менінгококову інфекцію, були випадки захворювань на дифтерію, епідемічний паротит, кір та інші “дитячі” інфекції в залежності від ситуації в регіоні.

Під час першого періоду Великої вітчизняної війни склалась важка епідеміологічна ситуація, що була обумовлена різноманітністю багатьох факторів, що сприяли поширенню інфекційних захворювань: масова евакуація населення з прифронтових зон (це приводило до перемішування людей, формування активних вогнищ інфекційних захворювань). За даними Т.Є. Болдирева, у 1942 р. 66% всіх інфекційних захворювань, зареєстрованих у військах фронту, було занесено поповненням з тилу [1]. В результаті ряду заходів в наступні роки занесення інфекційних захворювань у війська з тилу було лише в 3% випадків, у 1944 р. — в 1,2% [2]. В другий період війни переважну загрозу для військ на театрі бойових дій представляли

населення та природні вогнища на території, які були звільнені від окупації, військовополонені та в'язні концентраційних таборів. Захворюваність на висипний тиф у 1944 р. на окупованій території України зростає у 26 разів, в Білорусі — у 44 рази [3]. На території Німеччини та Польщі значне розповсюдження отримали черевний тиф та дизентерія, в південних районах (Бесарабія, Румунія, Болгарія, Угорщина) — малярія. В цей час значно погіршилась епідеміологічна ситуація і серед військ супротивника, населення Німеччини та окупованих нею країн, що привело до того, що репатріанти також стали представляти загрозу для виникнення спалахів [5].

Під час громадянської війни в Америці дві третини з 660 тис. смертей військовослужбовців були пов'язані з пневмоніями, черевним тифом, дизентерією, малярією. Під час другої світової війни у військах США на континентальній частині мали значне місце “дитячі” інфекції, а дифтерія одержала актуальність в багатьох заокеанських театрах бойових дій. На європейському театрі бойових дій у американських військовослужбовців більше половини захворювань складали інфекційні захворювання: показник загальної захворюваності — 587,5‰, а показник захворюваності на всі інфекційні хвороби — 343,3‰ (грип та гострі респіраторні захворювання — 159,3‰, діарейні захворювання, не включаючи дизентерію, — 29,1‰, пневмонії — 10,1‰, гарячки невідомого походження — 5,7‰, дерматофітоз, трахома, імпетиго та інші інфекційні захворювання — 12,7‰).

Під час Другої світової війни в Перській затоці спостерігався високий рівень захворювань на москітну лихоманку: 235 випадків на 1000 військовослужбовців в серпні 1943 р. [24]. Серед американських військовослужбовців під час війни в Перській затоці, операції “Незламна свобода”, операції “Буря в пустелі”, війни в Іраці спостерігались шлунково-кишкові захворювання, гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, бруцельоз, вітряна віспа, менінгококова інфекція, Ку-лихоманка, трансмісивні інфекції, малярія, бруцельоз, кампілобактеріоз, туберкульоз, сальмонельоз, шигельоз, вісцеральний лейшманіоз, лихоманка Західного Нилу. Також під час Другої світової війни та в роки одразу після війни захворюваність на лихоманку Денге збільшилась в країнах Південно-Східної Азії, що було пов'язано з розповсюдженням комарів. Винищення лісів, руйнація місцевої інфраструктури під час війни у В'єтнамі в 1970-х роках вважались причиною епідемії чуми в 1970-і та на початку 1980-х років.



У період війн відбувається руйнування водних і каналізаційних систем в результаті бомбардувань або навмисного їх руйнування. Під час військових операцій в Ірані в 1991 р. системи водопостачання, каналізація та санітарні служби були сильно пошкоджені постійними бомбардуваннями, а в південному Судані та Уганді напочатку і середині 1980-х років навмисно були зруйновані ручні водяні насоси [19, 30].

Під час війни в Перській затоці гострі гастроентерити зустрічались найбільш часто — у більше 50% особового складу [18, 49]. В серпні–вересні 1990 р., коли температура повітря була найвищою, спалахи на діарейні інфекції були частим явищем. Із збудників переважали: кишкова паличка (ЕТЕС) та шигелла Зонне [18]. Інші гострі кишкові захворювання, що викликані іншими збудниками (шигельозу, сальмонельозів, які викликані іншими збудниками, крім збудника черевного тифу та паратифів, ентероінвазивною *E. coli* та *Campylobacter*) спостерігались значно рідше. Під час війни у Лівані (1958 р.) 48% розгорнутого військового контингенту США в Бейруті захворіло на дизентерію; під час операції “Чистий канал” в Єгипті (1975 р.) 80% особового складу захворіли на діарейні інфекції (60% на дизентерію); під час операції “Яскрава зірка” в Єгипті (1980 р.) 93% особового контингенту США перенесли гострі діарейні інфекції, в тому числі і дизентерію.

На різний рівень захворювання на гострі кишкові інфекції (ГКІ) мали вплив різноманітні фактори, в тому числі рівень захворюваності серед місцевого населення, характер розташування та бойової діяльності військ. Використання забрудненої води з річок, ариків, вживання овочів, фруктів, що купувались у місцевого населення, сприяло занесенню збудників інфекції у військові табори. Особливу небезпеку представляло перебування особового складу в місцях, де багато водоймищ, дикої рослинності, фруктових садів. Менший ризик захворювання на ГКІ був у горах. Впливом водного фактору пояснюється високий рівень захворюваності на ГКІ серед військовослужбовців, які брали участь у бойових діях, в автомобільних перевезеннях. Встановлено широке різноманіття факторів, які сприяють колонізації антигенів, серотипів, стійкості до антибіотиків ЕТЕС та шигел, що вказує на багаточисельні джерела збудників інфекції. Свіжі місцеві продукти були основними підозрюваними факторами передачі збудників інфекції у перших спалахах. Основним фактором інфікування діарейними інфекціями серед роз-

горнутих військ було вживання свіжих фруктів та овочів, що були отримані з сусідніх країн, про що може свідчити стрімке зниження захворюваності на діарейні інфекції, коли ці продукти видаляються з раціону військ. За даними Huams KC et al. [18], основним фактором, що сприяє передачі, є розташування на місцевих полях. У військовослужбовців сухопутних військ, котрі проживали в наметах без сучасного водопроводу, передачі діарейних захворювань сприяли: тісне особисте спілкування, забруднення туалетів, душових брудом, який потрапляє з навколишнього середовища [44, 50]. Інші фактори для передачі діарейних інфекцій були виявлені в спорадичних випадках, що були пов'язані з недостатньою обробкою харчових продуктів. В деяких випадках фактором інфікування було харчування в місцевих кафе, ресторанах та ін. об'єктах харчування. Також серед американських військових під час військової операції “Буря в пустелі” були і вірусні гастроентерити. В холодні місяці з листопаду по грудень 1990 р. були спалахи вірусної інфекції норфолк-вірусом. Під час “Бурі в пустелі” у 6% хворих серологічно була підтверджена етіологія — вірусом Норфолк [39]. Спалахи діарейних інфекцій, обумовлених вірусом Норфолк, під час військового конфлікту відмічають й інші автори [10, 40, 43]. Описані 11 спалахів захворювань на гастроентерит серед британських військ, дислокованих за кордоном з 2002 по 2007 рр. [53]. У Франції було встановлено, що серед військовослужбовців в період з 1999 до 2009 рр., кількість спалахів на гострі кишкові інфекції була значно вищою у тих, хто був розташований за кордоном, ніж у Франції (2,4 спалахів/100000 у Франції проти 26,7 спалахів/100000 за кордоном). Вони були пов'язані з відсутністю гігієни та вживанням контамінованої їжі. Більше половини спалахів на кишкові інфекції в ізраїльській армії в період з 1988 по 2002 рр. було в підрозділах, які розташовані в місцях. Захворювання поширюються більш ефективно під час розгортання. Захворюваність на гострі кишкові інфекції особового складу морської піхоти армії США у В'єтнамі була в 18,8 разів вище, ніж у військовослужбовців морської піхоти, які служили на материк та інших регіонах світу [4].

Схожа в основних рисах картина спостерігалася в ході арабо-ізраїльських конфліктів у військах ООН на Близькому Сході, в той час як в період Фолклендської кризи однією з основних проблем для медичної служби конфліктуючих сторін була профілактика повітряно-крапельних інфекцій, у тому числі менінгококової і дифтерії. У зазначених ситуа-

ціях (меншою мірою в останніх випадках) санітарні втрати від інфекційної захворюваності ще значно перевищували втрати від зброї, були і безповоротні втрати. Це створювало велику напругу в діяльності медичної служби і в кінцевому рахунку призводило до величезних економічних витрат і морального збитку. Водночас дії американських військ в операції “Буря в пустелі” і при окупації Іраку, а також контингентів НАТО і ООН в Югославії не супроводжувалися високою захворюваністю, оскільки проводилися цілеспрямовані та ефективні профілактичні заходи на основі набутого досвіду. У першу чергу це стосувалося організації водопостачання, харчування та очищення території від нечистот.

Під час операції “Буря в пустелі” гострі респіраторні захворювання широко були розповсюджені під час розгортання військових підрозділів [17, 25, 45]. Британці відмітили збільшення рівня захворюваності на позагоспітальну пневмонію та вітряну віспу під час операції “Щит в пустелі” при розгортанні своїх підрозділів і навіть у військовому госпіталі [46]. Серед військовослужбовців США, дислокованих в Іраку і на прилеглий території, також зустрічалося рідкісне захворювання — гостра еозинофільна пневмонія (9,1 випадків на 100 тисяч осіб на рік) [8].

Шкіряний лейшманіоз був проблемою для військовослужбовців під час війни в Ірані та Іраку. Випадки вісцерального та шкіряного лейшманіозу були зареєстровані і серед військовослужбовців при перебуванні в Саудівській Аравії, Кувейті, Іраку [52]. Під час операції “Буря в пустелі” також реєструвався низький рівень захворювань і на деякі інші інфекційні захворювання. Це було пов'язано з розгортанням значної кількості військ у відкритій пустелі, а не поруч з оазисами або в містах, де були розповсюджені переносники, гризуни, та в прохолодні місяці року [28, 48].

Під час військової операції “Щит Пустелі” (“Desert Shield”), були більш актуальні інфекційні захворювання, що передавались комахами. Москітна лихоманка представляла серйозну загрозу для бойової готовності частин під час операцій в Ірані, Іраці та під час Другої світової війни. Випадки захворювань на ряд інфекцій зустрічались в спекотні літні місяці року, коли були більш розповсюджені і активні переносники та менше застосовували інсектициди та репеленти. Стояча вода у водоймищах біля місць розташування військових таборів, сприяла розповсюдженню переносників захворювань. Застосування інсектицидів, розташування в холодні зимові місяці зменшувало ризик інфікування збудниками даних інфекцій [27].

На рівень захворюваності мають вплив особливості географічного місту розташування військових таборів. Рівень захворюваності на москітну лихоманку був нижче при розташуванні в пустелі під час війни “Буря в пустелі” в Саудівській Аравії, ніж серед військовослужбовців під час Другої світової війни, коли вони були розташовані в місцях біля річок в Ірані та Іраці [27]. Це стосується й інших захворювань: лихоманки Денге, лихоманки Західного Нілу, лихоманки долини Рифт та Крим-Конго геморагічної лихоманки. Низький рівень захворюваності на рикетсіози, арбовірусні інфекції був час військових операцій “Щит в пустелі” та “Буря в пустелі” [11, 35]. Інші інфекційні захворювання завдяки профілактиці (малярія, хвороби, які передаються статевим шляхом, вірусний гепатит) при розгортанні в східній Саудівській Аравії та Кувейті були поодинокі, в той же час в Іраку і зараз зустрічаються випадки захворювань.

Завдяки щепленням, суворому контролю за хлоруванням, за забезпеченням доброякісною водою були поодинокі випадки захворювань на вірусні гепатити “А” і “В”. Завдяки профілактичним заходам (поставлялось комерційне пастеризоване молоко, ретельно обстежувалось місцеве молоко, обмежувався контакт військовослужбовців зі стадами тварин) бруцельоз і Ку-лихоманка не реєструвалась серед американських військ під час “Бурі в пустелі”, в порівнянні з місцевим населенням (Ближній Схід є ендемічним з цих захворювань) [11, 20, 47, 57].

Наявність розвинутої інфраструктури медичної допомоги для військовослужбовців, в тому числі профілактичної, сприяло тому, що при операції в Перській затоці не було великої захворюваності на дизентерію [4, 57, 59]. Не було зареєстровано випадків захворювань на шистосомоз, ехінококкоз, активний туберкульоз, але реєструвались випадки менінгококової інфекції.

Також проблемою була захворюваність і на рикетсіози. Ці захворювання були актуальними при розгортанні в Північному Квінсленді. Спалахи лихоманки Цуцугамуші реєструвались при розгортанні в Коулі-Біч [31, 34]. Це захворювання було актуальним при розташуванні військових в сільських районах на сході на півдні Азії [54].

Серед військовослужбовців були актуальні і нематоди (серед австралійських військовополонених; військовослужбовців з Великої Британії при розміщенні у Сьєрра-Леоне нематодози реєструвались у 26%, стронгілоїдоз — в 9%) [23].

Розміщення військовослужбовців з США, Швейцарії в приміщеннях з більш щільним розташуванням

сприяло більш високому захворюванню на гострі респіраторні захворювання, грипу А (H1N1) pdm09 [12, 22]. Рівень захворюваності був вище, ніж при їх розташуванні в наметах [13]. Деякі спалахи у військовий час пов'язані зі зростанням захворюваності і серед міського населення. Інфікування проходило під час безпосереднього контакту з біженцями, міським населенням тощо. Під час епідемії грипу А (H1N1) у 2009 р. занесення інфекції у військові підрозділи сприяло розвитку в них спалаху [26].

Антисанітарні умови навколишнього середовища, активізація розповсюдження пацюків призвели до спалаху туляремії в післявоєнному Косово з серпня 1999 р. по квітень 2000 року [15, 51].

У період війни в Афганістані санітарні втрати від інфекційних захворювань становили від 45,2 до 67,8%, а за кількістю працевтрат — від 88 до 97%. Структура інфекційної захворюваності відображала характер патології серед місцевого населення. Серед них переважала захворюваність на вірусні гепатити “А” і “Е”, тифо-паратифозні інфекції, шигельоз та інші ГКІ, амєбіаз. В окремі роки вказані захворювання в структурі інфекційної патології займали від 58,5 до 75,4%. Вірусний гепатит займав від 40,6 до 51,2%, ГКІ — від 14,6 до 20,2%, черевний тиф і паратифи “А” і “В” — від 9,6 до 26,9%, малярія — від 2,7 до 5,0%, амєбіаз — від 3,3 до 11,1%. Рівень захворюваності на вірусний гепатит чітко корелював з підвищенням бойової активності військ. Більшість захворілих була з числа військовослужбовців, котрі нещодавно прибули до Афганістану. Від 31 до 74% всіх заражень відбувалось в місцях постійної дислокації. Рідше військовослужбовці заражались під час бойових операцій (13–45%), на знаходження на караульних постах та опорних пунктах приходилось від 8 до 15% всіх заражень. Ризик зараження на маршах та під час проведення автоколон був від 5 до 14%. Спостерігались повторні випадки захворювань на вірусні гепатити, які розвивались через декілька місяців після першого захворювання. В наступні роки встановлено, що серед осіб, котрі перехворіли на ВГ, частка перехворілих на гепатит “Е” складала 62–72%. На тифо-паратифозні захворювання приходилось від 1,8 до 18,5% від всієї інфекційної захворюваності. Найбільша захворюваність спостерігалась у осінньо–зимові місяці (46–99%) з максимумом в жовтні місяці. В цей період спостерігалась і значна кількість спалахів на тифо-паратифозні захворювання, переважно водного характеру, і в місцях постійної дислокації. Під час активних бойових дій до 40% випадків за-

раження відбувалось за межами військових містечок. Третє місце в структурі захворювань посідали ГКІ не шигельозної етіології. Підвищення рівня їх захворюваності спостерігалось в травні-вересні з максимумом у липні. Водні та харчові спалахи реєструвались в 47 та 53% випадків, відповідно. В їх етіології переважали шигелли Флекснера серовари 2а та 2в (62–90%) та Зонне (до 10%), в окремі роки до 9% складали шигелли Бойда, поодинокі випадки захворювань, що були викликані шигеллами Григор'єва-Шига. Випадки ГКІ не шигельозної етіології були викликані різноманітними сероварами сальмонелл, ешерихій, бактеріями родів *Proteus* та *Citrobater*. Від 60 до 74% випадків інфікування шигелами та іншими збудниками ГКІ були під час знаходження військ у місцях постійної дислокації, а в районах бойових дій з відкритими водоймищами інфікувалось до 15% військовослужбовців. Серед інших інфекційних захворювань був амєбіаз. Захворюваність у 1984 р. перевищувала показники 1983 р. в 12 разів. В даних випадках були труднощі у проведенні діагностики. Максимум захворюваності було відмічено в липні-жовтні. Це були переважно спорадичні випадки, частка групових випадків не перевищувала 3%. Спалахів не було. Інфікування в 80–90% випадків відбувалось за межами пунктів дислокації, переважно під час бойових дій.

Під час війни в Чечні з початку 1990-х років намітилася тенденція до погіршення епідеміологічної ситуації в країні. Відмітилось зростання рівня деяких захворювань, виникли спалахи на холеру, поліомієліт, дифтерію, черевний тиф. До початку бойових дій зареєстровано великий спалах на холеру (286 хворих та вібріоносіїв) в 34 населених пунктах. В 1994–1995 рр. виникли умови для розповсюдження дифтерії. В 1995–1996 рр. виник спалах захворювання на поліомієліт (145 випадків серед дітей в 45 населених пунктах). Нестійка ситуація залишалась до 1999 р. через напружену ситуацію стосовно забезпечення доброякісною питною водою. Ускладнилась ситуація також і з черевного тифу, тоді як рівень захворюваності в попередні роки не викликав особливого занепокоєння. Основною причиною був водний фактор — арична вода, що застосовувалась населенням для пиття та господарських потреб. Відсутність доброякісної води, потік біженців, збільшення щільності населення у приміщеннях, відсутність медичної допомоги сприяло побутовій передачі інфекції. Це призвело до виникнення сімейних вогнищ. Також ситуація ускладнилась і з приводу малярії, в зв'язку зі зруйнуванням системи життєзабезпеч-

чення, різким зниженням якості протиепідемічних заходів. Показник захворюваності на туберкульоз перевищував загальноросійський в 2–3 рази. В 1998 р. показник захворюваності складав 141,8 на 100 тис., що перевищував захворюваність в середньому по Росії (64,6 на 100 тис.). Надзвичайні ситуації різного характеру супроводжувались погіршенням умов життя та побуту населення, зниженням об'єму та якості медичної допомоги. За 12 міс 1998 р., в порівнянні з 1997 р., інфекційна захворюваність за всіма нозологіями зросла практично в 1,5 рази, з дизентерії — в 1,2 рази, на інші ГКІ — в 1,4, коклюш — в 1,6, з епідемічного паротиту — в 1,5, з педикульозу — в 2,3 рази. Серед дітей переважали захворювання верхніх дихальних шляхів, бронхолегеневої системи — 35%, гострі респіраторні інфекції — 29%, інфекції ЛОР-органів — 26%, що супроводжувались гнійно-запальними процесами [6].

У період ведення бойових операцій в Чеченській республіці в 1995–1998 рр. інфекційні хворі становили 15,1% від числа санітарних втрат військ і 32,6% від числа хворих [4].

В більше ніж 25 країнах на півдні від Сахари, в котрих були військові конфлікти, основними причинами смертей були інфекційні захворювання дихальних шляхів, ГКІ, кір, малярія. Близько 70% всіх смертей в цих країнах пов'язані з інфекційними хворобами. Велике значення в них набувають епідемії холери, дизентерії, менінгіту, черевного тифу, туберкульозу, ВІЛ-інфекції/СНІДу. В багатьох випадках, коли в країні існують довготривалі “хронічні надзвичайні стани” (приклад: Афганістан, Ангола, Сомалі, Демократична Республіка Конго), широкого розповсюдження набувають трансмісивні захворювання: малярія, трипаносомоз, жовта лихоманка, лихоманка Ласса, а також туберкульоз, СНІД, кір.

В країнах, де були тривалі громадянські війни (ДРК, Судан, Уганда), було зареєстровано 17 спалахів хвороби, спричиненої вірусом Ебола: з 1976 по 2006 р., захворіли 315 осіб, летальність 81% [15, 55]. Тридцять років громадянської війни знищили інфраструктуру, внаслідок чого в Анголі з жовтня 2004 р. по липень 2005 р. було відмічено спалах гарячки Марбург (374 випадків, летальність 88%) [15, 21, 37]. Під час громадянської війни в Уганді (з 1997 р.) та в сільській місцевості в Дурбе в північно-східній частині Демократичної Республіки Конго (з жовтня 1998 р.) по вересень 2000 р. виникли спалахи лихоманки Марбург (154 випадка, летальність 83%) [33].

Деякі спалахи чуми зареєстровані у Північній провінції Демократичної Республіки Конго, де

були військові дії. Спалахи були з грудня 2004 по березень 2005 р. (134 випадки, 43% летальність) [32] та з травня по червень 2006 р. (100 випадків, 19% летальність) [57].

Військові конфлікти сприяли відродженню жовтої лихоманки в Африці. У 1990 р. виникла епідемія в Камеруні, потім захворювання поширилось по країнам Західної Африки. З 1995 р. це був найбільш постраждалий район в Африці. З 10 країн, що були захоплені військовим конфліктом, у 6 спостерігались спалахи жовтої лихоманки: Ангола (1988 р.), Ліберія (1995, 1996, 1997, 2000, 2001 і 2004 рр.), Сьєрра-Леоне (2003 р.), Кот-д'Івуар (2000, 2001 рр.), Гвінея (2001, 2005 рр.) і Судан (2003, 2005 рр.). Спалах в Судані у 2005 р. характеризувався летальністю 25% [56].

Персонал, який повернувся в Австралію зі Східного Тимору, сприяв появі спалаху на лихоманку Денге в 1999–2000 рр. [29] та спалах на малярію серед американських військовослужбовців після перебування в Іраку, Афганістані і Кореї з 2003 по 2005 рр. [14].

Тобто, бойові дії супроводжуються збільшенням циркуляції збудників інфекційних захворювань завдяки активізації практично всіх шляхів їх передачі та зниження імунорезистентності сприйнятливих людей. Все це призводить до більш значних епідеміологічних наслідків.

Шляхи занесення збудників інфекції у війська під час локальних конфліктів, як правило, ті ж самі, що характерні для мирного часу, але деякі з них можуть стати найбільш актуальними. Занесення захворювань відбувається епізодично після прибуття поповнення. В той же час можливе занесення інфекційних захворювань і від місцевого населення в залежності від ряду факторів (за рахунок прямого контакту; через вживання контамінованої води, харчових продуктів; внаслідок вдягання забрудненого одягу та користування предметами побуту; при перебуванні в приміщеннях, де є переносники збудників інфекції тощо). Інфікування також може відбуватись при ритті окопів, застосуванні природного підстилочного матеріалу, при укусах комах, перебуванні та контакті з гризунами в різних приміщеннях, вживанні води з відкритих або неперевіраних водоймищ, колодязів тощо. Особливу актуальність мають педикульоз, паразитарні тифи, тифо-паратифозні захворювання, вірусні гепатити. Інфікування може відбутися і при контакті з біженцями, полоненими, репатріантами та іншими особами, які перемістились з міста свого постійного проживання.

Занесенню збудників зоонозних інфекцій сприяють синантропні та дикі гризуни, які при польовому розміщенні військ заселяють землянки та інші об'єкти. Інфікування збудниками чуми, туляремії, геморагічних гарячок, ієрсиніозу, лептоспірозу, малярії відбувається за допомогою різних факторів та переносників (вода, харчові продукти, пил, членистоногі, комари тощо) [4].

В зв'язку з забрудненням раневих поверхонь відбувається зараження анаеробами (правець, газова гангрена тощо), а також збудником ботулізму, стафілококами, синьогнійною паличкою, споривими формами (сибірка). А за рахунок переливання донорської крові можливе інфікування і на ВІЛ, віруси гепатитів, збудник малярії.

Роль шляху занесення збудників інфекції різна в залежності від виду бойових дій, від ешелонування військ та тилових підрозділів; від природних та соціальних умов. В частинах, що знаходяться на передовій, військовослужбовці в більшості випадків наражаються на ризик сінфекційних захворювань, що поширені серед місцевого населення, полонених, а також збудниками сапронозів (при знаходженні в природних та антропоургічних вогнищах). У частинах, що розташовуються в тилу, інфікування відбувається за рахунок поповнення. В учбових центрах, тилових підрозділах будуть активно діяти і інфекційні захворювання, резервуари котрих сформувались в мирний час. Інфікування відбувається і за рахунок біженців.

Також під час локальних війн вірогідно і застосування зброї масового ураження за допомогою диверсійних способів. В частинах, які обороняються, можливе застосування збудників неконтагіозних інфекцій, які швидко діють. Ворогом в тилових частинах можливе застосування і збудників контагіозних інфекційних захворювань.

Під час військових конфліктів важливими факторами, що визначають особливості епідемічного процесу, будуть: характер військових завдань, умови життєзабезпечення особового складу, санітарно-епідеміологічний стан районів бойових дій. Протиепідемічний захист військ під час військових конфліктів залежить від попередньо проведених профілактичних заходів у підготовчий період. Вживання недоброякісної води сприяє появі спалахів на ГКІ, деякі зоонози. В обороні важливі особливості харчування, водозабезпечення, розміщення (особливо при руйнуванні водогонів, очисних споруд, каналізації, житлового фонду), це стосується ГКІ, сапронозів. При бойових діях в природних вогнищах

можлива активізація гризунів та членистоногих — переносників збудників інфекції.

Вважається, що роль поповнення під час бойових дій в занесенні інфекційних захворювань не так суттєва, як в мирний час. Внаслідок спаду за рахунок пораниених та загиблих, елементи саморегуляції епідеміологічного процесу, по всій вірогідності, зберігаються тільки в тилових частинах. Тому захворюваність на гострі респіраторні та інші інфекції буде значно більшою серед тилових частин. Серед даних частин особливості умов проживання, організація харчування, водозабезпечення, очистка території, банно-прального обслуговування будуть значно впливати на регуляцію епідемічного процесу. В даних частинах буде зберігатись літня сезонність для ГКІ, як правило, пов'язана із забрудненням території нечистотами, масовим виплодом мух. Вірусні гепатити "А" та "Е" будуть проявлятись восени або в зимовий період. У той же час, у тилових частинах буде згладжена сезонність повітряно-крапельних інфекцій. У більшості випадків кишкові інфекції не представляють загрози для життя, але вони відносяться до тих, що представляють загрозу під час бойових дій.

"Фактор перемішування" більш активно діє в резервних частинах, спеціальних військах, закладах госпітальних баз.

В госпіталях при заповненні пораниеними, хворими формуються власні резервуари різних інфекцій: гнійно-септичних, повітряно-крапельних, в окремих ситуаціях — кишкових, гемоконтактних (вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція). В цей час суттєве значення будуть мати умови розміщення, банно-прального обслуговування, дотримання правил санітарно-протиепідемічного режиму (стерилізації, дезінфекції). Захворюваність на зоонози та сапронози буде залежати від конкретних умов діяльності особового складу в природних та антропоургічних вогнищах, активності резервуарних тварин та членистоногих — переносників збудників захворювань.

Рятувальники, які займаються збором тіл, підпадають під ризик інфікування збудниками туберкульозу, ВІЛ, вірусами гепатитів, збудниками кишкових інфекцій (ротавірусної діареї, сальмонельозу, тифо-паратифозних захворювань, шигельозу, холери) тощо.

## Висновки

1. Зростання інфекційної захворюваності під час військових конфліктів пов'язане з:

- погіршенням екології, проблемами в забезпеченні водою, вживанням забрудненої води (це сприяє

- зростанню захворюваності на холеру, черевний тиф, дизентерію, ентероколіти) та недоброякісних продуктів (сальмонельоз, дизентерія, ботулізм, ієрсиніоз, ентероколіти, що обумовлені умовно-патогенною флорою);
- переохолодженням (гострі респіраторні захворювання, ангіни, пневмонії);
  - поширенням переносників та значною кількістю носіїв збудників інфекційних захворювань, інфекційних хворих (хвороба Лайма, рикетсіоз, висипний тиф, дифтерія, вірусні гепатити, малярія, онхоцеркоз, туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД, хвороби статевих органів, “дитячі” інфекції);
  - використанням забрудненого (контамінованого) одягу, постільної білизни (висипний тиф, поворотний тиф, короста);
  - збільшенням міграції населення, перенаселеності в таборах для біженців (туберкульоз, “дитячі інфекції”, малярія, висипний тиф, короста тощо);
  - активізацією збудників природно вогнищевих інфекцій (туляремія, сибірка, хвороба Лайма, геморагічні лихоманки, лептоспіроз тощо);
  - результатом виснаження від голоду і великих фізичних навантажень та інших причин, що сприяють розвитку імунодефіциту (герпетична інфекція, загострення хронічних захворювань);
  - погіршенням умов роботи органів охорони здоров’я та недостатньою кількістю медичного персоналу, а в деяких регіонах і повною її відсутністю;

- навмисними діями проти медичного персоналу; погіршенням забезпечення медикаментами; погіршенням проведення щеплень та забезпечення профілактичними засобами.

2. Під час бойових дій відбувається активізація механізму та багатьох шляхів передачі збудників інфекційних захворювань, хоча в цілому шляхи занесення збудників у війська в основному ті ж, що й характерні для мирного часу; в зв’язку з цим структура інфекційної захворюваності має суттєві зміни і значною мірою залежить від театру військових дій, місця розташування військового табору, активності бойових дій, періоду року, різновиду зброї, що застосовується, тилового забезпечення військ, рівня захворюваності серед місцевого населення та тісноти контакту з ним, застосування біологічної зброї та багатьох інших умов.

3. У багатьох військових конфліктах серед зустрічаються схожі інфекційні захворювання — грип, гострі респіраторні захворювання, стрептококові інфекції, гострі кишкові інфекції. В той же час у локальних конфліктах можуть переважати деякі інфекційні захворювання, які історично поширені серед місцевого населення (черевний тиф, паратифи, малярія, вірусні гепатити, холера, дизентерія, малярія тощо), і є достатня кількість переносників та природних джерел збудників інфекції.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев Т.Е. Эпидемиологические особенности в третьем периоде войны и их влияние на эпидемическое состояние войск Советской армии (июнь 1941 г. — ноябрь 1942 г.) / Тихон Ефимович Болдырев // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. — М.: Медгиз, 1955. — Т. 32. Эпидемиология. — Раздел 1. Эпидемическое состояние войск Советской Армии в период Великой Отечественной войны. — С. 35–52.
2. Болдырев Т.Е. Эпидемиологические особенности в третьем периоде войны и их влияние на эпидемическое состояние войск Советской армии (от Сталинграда до выхода наших войск на государственную границу) / Тихон Ефимович Болдырев // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. — М.: Медгиз, 1955. — Т. 32. Эпидемиология. — Раздел 1. Эпидемическое состояние войск Советской Армии в период Великой Отечественной войны. — С. 52–73.
3. Курс эпидемиологии / Под ред. И.И. Елкина — М.: Медгиз., 1958г. — 432 с.
4. Матеишен Р.С. Военная эпидемиология. Учебное пособие / Р.С. Матеишен, Б.В. Кравец, Ю.В. Суторин // Ростов-на-Дону: “Феникс”, 2006. — 148 с. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://amursma.ru/downloads/Zakr/5/Voennaya\\_epidemiologiya\\_Uchebnoe\\_posobie.pdf](http://amursma.ru/downloads/Zakr/5/Voennaya_epidemiologiya_Uchebnoe_posobie.pdf). — Назва з екрану.
5. Учебник “Военная эпидемиология”. Особенности развития эпидемического процесса среди личного состава войск и гражданского населения в военное время и чрезвычайных ситуациях. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://merlok.ru/uchebnik-voennaya-epidemiologiya>. — Назва з екрану.
6. “Цена” Чеченского конфликта (по материалам отечественной периодической печати) / В.Ф. Цветкова: [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/tsena-chechenskogo-konflikta-po-materialam-otchestvennoy-periodicheskoy-pechati>. — Назва з екрану.
7. A military community outbreak of hepatitis type a related to transmission in a child care facility / M.W. Benenson, E.T. Takafuji, W.H. Bancroft [et al.] // J. Epidemiol. — 1980. — Vol. 112(4). — P. 471–481.
8. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq / A.F. Shorr, S.L. Scoville, S.B. Cersovsky [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 292(24). — P. 2997–3005.
9. Acute respiratory disease associated with adenovirus serotype 14 — four states, 2006–2007. / MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2007. — Vol. 56(45). — P. 1181–1184.
10. An outbreak of norovirus gastroenteritis on an Israeli military base / I. Grotto, M. Huerta, R.D. Balicer [et al.] // Infection. — 2004. — Vol. 32(6). — P. 339–343.

11. Arbovirus and rickettsial infections among combat troops during Operation Desert Shield / Desert Storm / A.L. Richards, J.D. Malone, S. Sheris [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 168(4). — P. 1080–1081.
12. Association between barracks type and acute respiratory infection in a gender integrated Army basic combat training population / D.W. White, C.E. Feigley, R.E. McKeown [et al.] // *Mil. Med.* — 2011. — Vol. 176(8). — P. 909–914.
13. Building-associated risk of febrile acute respiratory diseases in army trainees / J.F. Brundage, R.M. Scott, W.M. Lednar [et al.] // *JAMA.* — 1988. — Vol. 259(14). — P. 2108–2112.
14. *Ciminera P.* Malaria in U.S. Military forces: a description of deployment exposures from 2003 through 2005 / P. Ciminera, J. Brundage // *J. Trop. Med. Hyg.* — 2007. — Vol. 76(2). — P. 275–279.
15. Conflict and Emerging Infectious Diseases / M. Gayer, D. Legros, P. Formenty, M.A. Connolly // *Emerg Infect Dis.* — 2007. — Vol. 13(11). — P. 1625–1631.
16. Diarrhea outbreak during U.S. military training in El Salvador / M.R. Kasper, A.G. Lescano, C. Lucas [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7(7): e40404: [Electronic resource]. — Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040404>. — Name from screen.
17. Diarrheal and respiratory disease aboard the hospital ship, USNS Mercy T-AH 19, during Operation Desert Shield / S.F. Paparello, A.L. Bourgeois, P. Garst, K.C. Hyams // *Mil. Med.* — 1993. — Vol. 158(6). — P. 392–395.
18. Diarrheal disease during Operation Desert Shield / K.C. Hyams, A.L. Bourgeois, B.R. Merrell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325(20). — P. 1423–1428.
19. *Dodge C.P.* Health implications of war in Uganda and Sudan / C.P. Dodge // *Social Science and Medicine.* — 1990. — Vol. 31(6). — P. 691–698.
20. *Ferrante M.A.* Q fever meningoencephalitis in a soldier returning from the Persian Gulf War // M.A. Ferrante, M.J. Dolan // *Clin. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 16(4). — P. 489–96.
21. *Fisher-Hoch S.P.* Lessons from nosocomial viral haemorrhagic fever outbreaks / S.P. Fisher-Hoch // *Br. Med. Bull.* — 2005. — Vol. 73–74. — P. 123–137.
22. H1N1 outbreak in a Swiss military boot camp — observations and suggestions / V. Jeger, A. Dünki, M. Germann [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* — 2011. — Vol. 141: w13307: [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.smw.ch/content/smw-2011-13307/>. — Name from screen.
23. Helminth infections in British troops following an operation in Sierra Leone / M.S. Bailey, R. Thomas, A.D. Green [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2006. — Vol. 100 (9). — P. 842–846.
24. *Hertig M.* Sandfly fever (pappataci, Phlebotomus, three-day fever) / M. Hertig, A.B. Sabin // Hoff EC, ed. *Preventive Medicine in World War II.* — Communicable Diseases: Washington, DC: Office of the Surgeon General, U.S. Department of the Army, 1964. — Vol. 7. — P. 109–74.
25. *Hines J.F.* A comparison of clinical diagnoses among male and female soldiers deployed during the Persian Gulf War / J.F. Hines // *Mil. Med.* — 1993. — Vol. 158(2). — P. 99–101.
26. *Hirsch E.F.* “The treatment of infected wounds”, Alexis Carrel’s contribution to the care of wounded soldiers during World War I // *J. Trauma.* — 2008. — Vol. 64 (3 Suppl) — P. S209–S210.
27. Hussien MS. The epidemiology of leishmaniasis in Kuwait. 1. The occurrence and distribution of Phlebotomus sandflies (Diptera, Psychodidae) / M.S. Hussien, K. Behbehani // *Zeitschrift fur Angewandte Entomologie.* — 1976. — Vol. 81(1–4). — P. 433–440.
28. *Killick-Kendrick R.* Leishmaniasis and ‘Desert Storm’ [letter] / R. Killick-Kendrick, W. Peters // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1992. — Vol. 86. — P. 698.
29. *Kitchener S.* Importation of dengue by soldiers returning from east Timor to north Queensland, Australia / S. Kitchener, P.A. Leggat, L. Brennan // *J. Travel Med.* — 2002. — Vol. 9(4). — P. 180–183.
30. *Lee I.* Health costs of the Gulf War / I. Lee, A. Haines // *BMJ.* — 1991. — Vol. 303(6797). — P. 303–306.
31. *Likeman R.K.* Scrub typhus: a recent outbreak among military personnel in north Queensland / R.K. Likeman // *ADF Health.* — 2006. — Vol. 7(1). — P. 10–13.
32. [Major pulmonary plague outbreak in a mining camp in the Democratic Republic of Congo: brutal awakening of an old scourge]. — in French / E. Bertherat, K.M. Lamine, P. Formenty [et al.] // *Med. Trop (Mars).* — 2005. — Vol. 65(6). — P. 511–514.
33. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus / D.G. Bausch, S.T. Nichol, J.J. Muyembe-Tamfum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355(9). — P. 909–919.
34. *McBride W.J.* Scrub typhus in north Queensland / W.J. McBride, C.T. Taylor, J.A. Pryor, J.D. Simpson // *Med. J. Aust.* — 1999. — Vol. 170(7) — P. 318–320.
35. Medical aspects of Operation Desert Storm / A.L. Richards, K.C. Hyams, B.R. Merrell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325(13). — P. 970–971.
36. Mumps outbreak among the military in Luxembourg in 2008: epidemiology and evaluation of control measures / J. Mossong, C. Bonert, P. Weicherding [et al.] // *Euro Surveill.* — 2009. — Vol. 14 (7): ii=19121: [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19121>. — Name from screen.
37. Ndayimirije N. Marburg hemorrhagic fever in Angola — fighting fear and a lethal pathogen / N. Ndayimirije, M.K. Kindhauser // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 352(21). — P. 2155–2157.
38. Nichol M: Queen’s guards ... invaded by a scabies outbreak: military exercises in Germany blamed as dozens are hit by skin disease / M. Nichol: [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.dailymail.co.uk/news/article-2305038/Queens-Guards-invaded-scabiesoutbreak-Military-exercises-Germany-blamed-dozens-hit-skin-disease.html>. Last accessed 30 Jun 2014. — Name from screen.
39. Norwalk virus infection among Desert Storm troops / K.C. Hyams, J.D. Malone, A.Z. Kapikian [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 167(4). — P. 986–987.
40. Norwalk-like viral gastroenteritis outbreak in U.S. Army trainees / M.K. Arness, B.H. Feighner, M.L. Canham [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 6(2). — P. 204–207.
41. *Ong A.E.* Management of enteroviral conjunctivitis outbreaks in the Singapore military in 2005 / A.E. Ong, P. Dashraath, V.J. Lee // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* — 2008. — Vol. 39(3). — P. 398–403.
42. Outbreak investigation: salmonella food poisoning / R. Kunwar, H. Singh, V. Mangla, R. Hiremath // *Med. J. Armed Forces India.* — 2013. — Vol. 69(4). — P. 388–391.
43. Outbreak of acute norovirus gastroenteritis in a military facility in Singapore: a public health perspective / J. Yap,

- A. Qadir, I. Liu [et al.] // Singapore Med. J. — 2012. — Vol. 53(4). — P. 249–254.
44. Reduction of transmission of shigellosis by control of houseflies (*Musca domestica*) / D. Cohen, M. Green, C. Block C [et al.] // (1991). Lancet. — 1991. — Vol. 337(8748). — P. 993–997.
  45. Respiratory disease among military personnel in Saudi Arabia during Operation Desert Shield / A.L. Richards, K.C. Hyams, D.M. Watts [et al.] // J. Public Health. — 1993. — Vol. 83(9). — P. 1326–1329.
  46. Sinclair D.G. Community acquired pneumonia in the Gulf / D.G. Sinclair, N.C. Hepburn, J. Bowen, C.R. Winfield // J. R. Army Med. Corps. — 1991. — Vol. 137(3). — P. 126–127.
  47. Spencer L. Colonel Alm recounts vital role of veterinarians in Persian Gulf conflict / L. Spencer // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 1991. — Vol. 199(3). — P. 305–309.
  48. The impact of infectious diseases on the health of U.S. troops deployed to the Persian Gulf during operations Desert Shield/Desert Storm / K.C. Hyams, K. Hanson, F.S. Wignall [et al.] // Clin Infect Dis. — 1995. — Vol. 20(6). — P. 1497–1504.
  49. The threat of infectious disease in Americans returning from Operation Desert Storm / R.A. Gasser Jr., A.J. Magill, C.N. Oster, E.C. Tramont // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324(12). — P. 859–864.
  50. Torok P.G. Ophthalmomyiasis during Operation Desert Shield / P.G. Torok, E. Roley, D.L. Davis // Mil. Med. — 1991. — Vol. 156(8). — P. 438–439.
  51. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies / R. Reintjes, I. Dedushaj, A. Gjini [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 8(1). — P. 69–73.
  52. Unexplained illnesses among Desert Storm veterans. A search for causes, treatment, and cooperation. Persian Gulf Veterans Coordinating Board / Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155(3). — P. 262–268.
  53. Viral gastroenteritis outbreaks in deployed British troops during 2002–7 / M.S. Bailey, C.I. Gallimore, L.D. Lines [et al.] // J. R. Army Med. Corps. — 2008. — Vol. 154(3). — P. 156–159.
  54. Walker D.H. Rickettsial diseases in travelers / D.H. Walker // Travel Med Inf Dis. — 2003. — Vol. 1(1). — P. 35–40.
  55. World Health Organization Ebola outbreak chronology [cited 2007 Feb 20]: [Electronic recourse]. — Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/index1.html>. — Name from screen.
  56. World Health Organization Epidemic and pandemic alert and response. Disease outbreak news. Yellow fever [cited 2007 Feb 20]: [Electronic recourse]. — Mode of access: [http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow\\_fever/en](http://www.who.int/csr/don/archive/disease/yellow_fever/en). — Name from screen.
  57. World Health Organization Outbreak news. Plague, Democratic Republic of the Congo // Wkly. Epidemiol. Rec. — 2006. — Vol. 81. — P. 241–242.
  58. World Health Organization. World malaria situation, 1988: part II // Wkly. Epidemiol. Rec. — 1990. — Vol. 26. — P. 200–202.
  59. Zajdowicz T. Epidemiologic and clinical aspects of shigellosis in American forces deployed to Saudi Arabia / T. Zajdowicz // South Med. J. — 1993. — Vol. 86(6). — P. 647–650.
  60. Zheng Jie Marc Ho. Emerging and re-emerging infectious diseases: challenges and opportunities for militaries / Zheng Jie Marc Ho, Yi Fu Jeff Hwang, Jian Ming Vernon Lee: [Electronic recourse]. — Mode of access: <http://www.mmjournal.org/content/pdf/2054-9369-1-21.pdf>. — Name from screen.

### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВРЕМЯ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЙН (обзор литературы)

В.И. Трихлеб<sup>1</sup>, С.И. Ткачук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Военно-медицинский клинический центр ЗапРег, г. Львов, Украина

Представлен обзор литературы относительно инфекционных заболеваний, которые встречаются во время локальных военных конфликтов как среди военнослужащих, так и среди гражданского населения.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания, локальные военные конфликты.

### SEPARATE QUESTIONS ABOUT INFECTIOUS DISEASES DURING THE LOCAL WARS (literature overview)

V. Trihleb<sup>1</sup>, S. Tkachuk<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Military Medical Clinical Centre of the West region, Lviv, Ukraine

Provides an overview of the literature on infectious diseases that occur during military conflicts among both military and civilian populations.

**Key words:** infectious diseases, local military conflicts.



І.П. Білько, Д.І. Білько

## СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПАТОГЕННІСТЬ І ВІРУЛЕНТНІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

В лекції приведені сучасні дані про патогенність і вірулентність мікроорганізмів та чинники їх патогенності.

**Ключові слова:** мікроорганізми, патогенність, вірулентність, чинники патогенності.

Проблема патогенності і вірулентності мікроорганізмів завжди знаходилась в центрі уваги мікробіологів, інфекціоністів і лікарів інших спеціальностей, так як з цими поняттями зв'язується здатність мікроорганізму викликати захворювання в людини.

До недавнього часу вважалось, що патогенність є видовою ознакою мікроорганізму, особливістю якої є здатність даного виду мікроорганізму викликати захворювання при попаданні його в організм хазяїна і розмноженні в ньому, а вірулентність є “якістю патогенності”, інтенсивністю, з якою даний штам патогенного виду мікроорганізму діє на макроорганізм [4].

Виходячи із даних визначень патогенності і вірулентності, мікроорганізми за їх здатністю викликати захворювання поділялись на патогенні і умовно патогенні, а за патогенністю для госпіталізованих хворих — на істинні, умовні і опортуністичні мікроорганізми [5]. Додатковим критерієм для поділу мікроорганізмів на окремі групи ряд спеціалістів вважають соціально-економічну значимість даного мікроорганізму.

На основі патогенності, вірулентності і соціально-економічної значимості мікроорганізми віднесені до 4 груп [8].

В першу групу включений збудник чуми (*Y. pestis*). В другу групу — збудники бруцельозу, туляремії, сибірки, сапу, меліоїдозу, легіонельозу, холери (*V. cholerae* 01 серологічної групи токсигенності і *V. cholerae* non 01 серологічної групи токсигенності). Всі ці мікроорганізми є випадковими патогенами людини зоонозної або сапронозної природи, а захворювання, що вони викликають, мають самостійну назву. Виключення складає *V. cholerae*, який окрім холери визнаний етіологічним фактором ранових захворювань, септицемією

і діарей [50]. Суперечливим при цьому є віднесення до особливо небезпечних збудників всіх штамів мікроорганізмів, які ідентифікуються як *Burkholderia* (збудники сапу і меліоїдозу), оскільки відомо, що в ендемічних регіонах меліоїдоз часто спостерігається в осіб з імунодефіцитним станом, а також після впливів, які призводять до зниження резистентності макроорганізму [3].

До третьої групи віднесені 24 види бактерій всіх екологічних груп, які в основному, викликають самостійні нозологічні форми інфекційних захворювань, а також *V. cholerae* 01 і *V. cholerae* non 01 серологічних груп нетоксигенні.

До четвертої групи віднесені 46 видів бактерій, також всіх екологічних груп, які, в основному, не признаються як етіологічні агенти самостійних нозологічних форм інфекційних захворювань.

При такому групуванні деякі бактерії, які віднесені до особливо небезпечних видів збудників, входять в різні групи патогенності (*V. cholerae*) або можуть бути віднесені до умовно патогенних (*B. pseudomallei*), а окремі умовно патогенні (*S. aureus* та інші), що часто викликають в здорових людей синдром токсичного шоку, віднесені до умовно патогенних.

Разом з тим, приведені групи в нашій країні суттєво відрізняються за видовим складом мікроорганізмів від закордонних. Спостерігається навіть розходження за видами, віднесеними до збудників особливо небезпечних інфекційних захворювань. Так до них не віднесений *V. cholerae* [10].

Таким чином, існуючий поділ мікроорганізмів на відповідні групи за прийнятими критеріями слід вважати відносним [5].

Одним із факторів, що перешкоджають групуванню бактерій за патогенністю, як видовою ознакою, є недосконалість використання підходів (звичайно, фенотипових) при визначенні меж таксономічного виду, які в деяких мікроорганізмів неодноразово переглядались. Найбільш демонстративні в цьому відношенні є сальмонели. Фенотипові характеристики і дані ДНК-ДНК гібридизації, отримані в останній час, свідчать про

те, що всі серологічні варіанти сальмонел медичного і ветеринарного значення, що раніше вважались самостійними видами, є єдиним генетичним видом — *S. enterica* [33].

Подібні зміни номенклатури і класифікації слід зробити і відносно до збудників бруцельозу, чуми і псевдотуберкульозу, деякими видами бацил (*B. anthracis*, *B. cereus*), псевдомонад (*B. mallei*, *B. pseudomallei*), францисел (*F. tularensis*) при умові, що як і сальмонели, на основі фенотипових ознак і високого ступеня гомології ДНК-ДНК гібридизації об'єднати їх в самостійні генетичні види. В протилежність цьому, клінічні ізоляти *B. burgdorferi*, виділені за фенотиповими ознаками в єдиний вид, насправді складаються із 3-х дискретних клонів, кожний з яких є самостійним генетичним видом [16, 42]. Схожа з цим ситуація описана і при вивченні популяційно-генетичними методами *H. influenzae* (biogroup aegypticus) [40].

Існує й інший підхід до визначення понять патогенності і вірулентності мікроорганізмів.

Виходячи із наявності в патогенних видів мікроорганізмів “безпечних” штамів і високовірулентних штамів у сапрофітних видів мікроорганізмів, запропоновано під патогенністю розуміти таку якість мікроорганізмів, як пристосованість до паразитизму, а під вірулентністю — шкоду, що наноситься макроорганізму патогенними мікроорганізмами [6].

Існує декілька визначень понять “паразит” і “паразитизм”. У відповідності з прийнятими в біології і медицині уявленнями, паразит — це організм, який не тільки використовує інший організм як джерело живлення і середовище існування, але й наносить йому шкоду [4]. Традиційно вважалося, що природний відбір сприяє співіснуванню паразита і хазяїна. Але ця точка зору в теперішній час переглядається. Допускається, що стан співіснування буде нестабільним, якщо патоген, який паразитує в організмі хазяїна, в більшій мірі виграє за рахунок трансмісії, ніж співіснування [23, 34]. Вважається, що патогенність *V. cholerae*, *M. tuberculosis*, *Shigella* і багатьох інших паразитів не тільки підтримується природним відбором, але і збільшується чи зменшується у відповідь на зміну умов довкілля, щільності населення або поведінки людей. Не виключено також, що вірулентність паразитів не прямо підтримується природним відбором, а або випадково зв'язана з її детермінантами, які призначені для інших функцій, або вірулентність зростає внаслідок так званої “близькозорой еволюції”

(short-sighted evolution) в окремому інфікованому організмі хазяїна [34].

По мірі розвитку мікробіології і зв'язаних з нею дисциплін стало ясно, що патогенність є внутрішньовидовою (клональною) характеристикою. Цьому в основному сприяло вивчення структури і динаміки природних популяцій мікроорганізмів.

Вперше дані про існування в бактерій внутрішньовидових структур були отримані при вивченні ентеропатогенних варіантів *E. coli*. Вони свідчили про те, що лише окремі серологічні варіанти із специфічними фенотиповими характеристиками здатні до тривалої широкомасштабної циркуляції. Ці спостереження сприяли появі концепції про те, що природні популяції бактеріальних видів складаються із багатьох стабільних клонів [41]. Подальший розвиток клонова концепція отримала в працях популяційних генетиків. До початку 90-х років 20-го віку при аналізі природних популяцій бактеріальних видів за допомогою багатолокусного електрофорезу ферментів було встановлено, що більшість з них складається із стабільних дискретних генетичних структур, рекомбінація між якими дуже не часта. За генетичною структурою вивчені види можна поділити на поліклональні, переважно моноклональні, тимчасово клональні і на види, в яких клональна структура не виявлена [20].

До типових представників поліклональних видів відноситься *N. meningitidis* серологічної групи А. Із багатьох генетичних типів цієї серологічної групи лише окремі клони викликають епідемії в багатьох регіонах світу [11, 49]. Менінгококи серологічної групи В [14, 31, 43] і С [18, 17, 45] також мають поліклональну структуру. У менінгококів цих серологічних груп виявлені схожі з менінгококами серологічної групи А закономірності в розповсюдженні і внутрішньогруповій неоднорідності клонів за патогенністю [12, 46].

Поряд з поліклональними видами бактерій, які складаються із декількох десятків або навіть сотень клонів, виявлені бактерії (*B. burgdorferi*), число клонів в яких невелике [42], або види, які можна приєднати до моноклональних (*S. typhi*, *S. sonnei*, *S. flexneri* і мабуть, *M. tuberculosis* [20, 21], і окремі види бактерій (*N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*), стабільні генетичні структури в яких не знайдені [38].

Виходячи з того, що спостерігаються істотні відміни клонів за вірулентністю, висунута концепція про те, що патогенність — це внутрішньовидова характеристика мікроорганізму, а її носієм є клон або клонова лінія [39].

Зроблена спроба визначити, чи існує зв'язок між вірулентністю клонів і наявністю в них відомих факторів вірулентності. Так, при вивченні 83 штамів *E. coli* 0114, ізольованих від людей і тварин в 50-і роки в багатьох регіонах світу з різними клінічними проявами хвороби, тільки в 65 культур виявлений один і більше факторів вірулентності. Ні один із клонів не мав повного їх набору [13].

Подібні результати отримані і на моделі *H. influenzae* [40]. Це дозволило висунути гіпотезу про те, що тільки в окремих клонів є невідомі фактори вірулентності, які не випадково з'єднані з багатолокусними генетичними типами. Зокрема, при вивченні *E. coli* 536 знайдені дві великої довжини (від 70 до 90 т.п.с.) фрагменти ДНК. Вони були нестабільні, кодували синтез фібрії і альфа-гемолізіну і не знайдені в лабораторних і "нормальних" штамів, виділених із фекалій [24, 32].

В наступному було встановлено, що подібні фрагменти ДНК присутні в урогенітального штаму *E. coli* 196 і окрім генів, які контролюють вказані функції, містять гени, відповідальні за синтез цитотоксичного некротизуючого фактору типу 1, гени, які кодуєть транскрипційні активатори S-фібріїних генів, а також послідовності, характерні для IS елементів і фага P4 [24, 48, 49]. Ці фрагменти ДНК отримали назву "острівки патогенності". Вони знайдені також в ентеропатогенних *E. coli* (EPEC) [9, 19], *S. typhimurium* [26, 29, 30, 37], *H. pylori* [36], *L. monocytogenes* [27], *V. cholerae* [15]. "Островки патогенності" звичайно відсутні в близькорідних непатогенних бактерій, багато з них, мабуть, отримуються при міжвидовій рекомбінації. Їх число, структурна організація і стабільність в різних бактеріальних видів істотно коливається. Гени, локалізовані на них, відрізняються за розмірами (від 190 до 1,6, частіше 35–40 т.п.с.) і за кодованими ними функціями, в числі яких виявлені контролюючі фактори вірулентності, функції регуляції і системи секреції 3-го типу. Ця система має особливий інтерес для розуміння природи патогенності бактерій, механізму розвитку інфекційної хвороби і поліморфізму її клінічної прояви.

Протягом тривалого часу допускалось, що оскільки патогенні бактерії здатні до інвазії різних ніш хазяїна і формують багато синдромів, існує широкий діапазон молекулярних механізмів розвитку інфекції. В дійсності ж, різні бактерії використовують відносно небагато молекулярних механізмів для виживання і розмноження в організмі хазяїна. Один із подібних механізмів, загальний для різних бактерій, забезпечується

системою секреції 3-го типу [39], відповідальною за транспортування ефекторних молекул за один етап із цитоплазми до поверхні бактерій, де вони взаємодіють з клітинами хазяїна і викликають модифікацію клітинних білків [44].

В протилежність процесам секреції, які здійснюються системами 1-го і 2-го типу, секреція 3-го типу "запускається" при контакті патогену з клітинами хазяїна, внаслідок чого вона отримала назву "контакт залежної" [26].

Ефекторні молекули, різні за механізмом дії, виявлені в *Yersinia*, *S. flexneri*, *S. typhimurium* і *E. coli*. Але загальним для них є здатність викликати такі зміни в функціональній активності клітин хазяїна, які сприяють виживанню і розмноженню бактерій [36].

Існує декілька механізмів мінливості і патогенності (вірулентності) бактерій. До найбільш радикальної форми мінливості природних популяцій мікроорганізмів можна віднести заміну клонових ліній, яка спостерігається в *N. meningitidis* [11, 30, 49]. Формування варіантів *S. pyogenes* [22] і *S. pneumoniae*, з якими зв'язують більш тяжке клінічне протікання хвороби і рід інфекційної захворюваності, обумовлено внутрішньовидовими горизонтальними переносами і рекомбінаціями за селективно значимими генами [28, 35]. На відміну від цього поява *V. cholerae* 0139 з пандемічним потенціалом [15] і *E. coli* 0157 : H 7, яка викликає геморагічний уремичний синдром, зв'язують з набуттям чужерідної генетичної інформації, що може радикально змінювати відношення паразита і хазяїна. Це істотно розширює уявлення про "еволюцію" відомих і механізмах формування "нових" патогенів [26]. Але слід мати на увазі, що зміна клінічного протікання і епідемічної прояви інфекції не завжди визначаються мінливістю збудника. Вважають, що зростання частоти зустрічаємості синдрому токсичного шоку, швидше обумовлений не виникненням нового варіанту збудника *S. aureus*, а зниженням рівня антитіл до стафілококового токсину в популяції людей [39].

Підсумовуючи вищевказане, можна заключити, що із врахуванням складності визначення меж виду в бактерій, існування в більшості з них внутрішньовидових дискретних генетичних клонових структур, які принципово відрізняються за патогенністю, і наявності різноманітних механізмів всередині і міжвидовій мінливості, здатних призводити до радикальних змін відношень паразит-хазяїн, під патогенністю слід розуміти здатність мікроорганізму викликати хворобу в результаті паразитизму.

В цьому визначенні патогенності немає видового критерію, як такого, який не дозволяє визначати межі природних популяцій біологічного виду, і враховується здатність збудника до паразитизму як однієї з форм взаємовідносин видів, яка супроводжується нанесенням шкоди хазяїну. Такий підхід збігається із сучасними поглядами на паразитизм як спосіб життя, що формується в процесі коєволюції, в результаті якої в хазяїна постійно удосконалюються механізми захисту, а в паразита-способи відхилення від них [1, 2].

Патогенність як біологічна ознака бактерій реалізується через їх три властивості: інфекційність, інвазивність і токсигенність (токсичність).

Інфекційність — це здатність збудника проникати в організм людини і викликати захворювання, а також здатність мікроорганізмів передаватися за допомогою одного з механізмів передачі, зберігаючи в цій фазі свої патогенні властивості і долаючи поверхневі бар'єри (шкіру і слизові оболонки). Вона обумовлена наявністю у збудників чинників, сприяючих його прикріпленню до клітин макроорганізму і їх колонізації.

Інвазивність — це здатність збудників долати захисні механізми макроорганізму, розмножуватися, проникати в його клітини і розповсюджуватися в ньому. Ця властивість також пов'язана з наявністю в патогенних мікроорганізмів великої групи чинників патогенності, які наділяють їх здатністю до проникнення в клітини і розмноження в них; чинників, що пригнічують фагоцитоз і що перешкоджають йому; великої групи ферментів “агресії і захисту”.

Токсигенність бактерій обумовлена продукцією ними екзотоксинів. Токсичність обумовлена також наявністю в бактерій ендотоксинів. Екзотоксини і ендотоксини володіють своєрідною дією і викликають глибокі порушення життєдіяльності макроорганізму.

Інфекційні, інвазивні (агресивні) і токсигенні (токсичні) властивості відносно не зв'язані один з одним, вони по-різному виявляються в різних мікроорганізмів. Існують мікроорганізми, в яких на перший план виходять агресивні (інвазивні) властивості, наприклад, збудник чуми. Хоча збудник чуми і продукує екзотоксин, проте основними його чинниками патогенності слугують ті, які пригнічують захисні сили макроорганізму, забезпечуючи швидке внутрішньоклітинне розмноження збудника і розповсюдження його по макроорганізму.

В той же час збудники правцю, дифтерії, ботулізму, володіючи слабкими інфекційними властивостями, продукують сильні екзотоксини,

які і обумовлюють розвиток хвороби, її патогенез і клініку.

Отже, така складна біологічна властивість, як патогенність, обумовлена наявністю в патогенних бактерій конкретних чинників патогенності, кожен з яких відповідає за прояв конкретних властивостей. До них відносяться:

1. Хемотаксис і рухливість. За допомогою хемотаксису бактерії орієнтуються відносно своїх клітин-мішеней, а наявність джгутиків прискорює їх наближення до клітин макроорганізму.

2. Ферменти, що руйнують субстрати слизу, який покриває епітеліальні клітини слизових оболонок. Протеази, лецитинази, нейрамінідази і інші ферменти, руйнуючи слиз, сприяють вивільненню рецепторів, з якими взаємодіють мікроорганізми.

3. Чинники адгезії і колонізації, за допомогою яких бактерії розпізнають рецептори на мембранах клітин, прикріплюються до них і колонізують клітини макроорганізму. В бактерій функцію чинників адгезії виконують різні структури клітинної стінки: фімбрії, білки зовнішньої мембрани, ліпополісахарид і інші компоненти. Адгезія є пусковим механізмом реалізації патогенності. Бактерії можуть розмножуватися або в клітинах, або на поверхні клітин слизової оболонки (на їх мембранах), або проходити через них і далі розповсюджуватися по макроорганізму. Тому жоден збудник, не може реалізувати свою патогенність, якщо він не здатний прикріплюватися до клітини (адсорбуватися на ній). В свою чергу і токсини до тих пір, поки вони не зв'яжуться з рецепторами мембран клітин-мішеней, також не можуть реалізувати токсичні функції. Тому адгезія і колонізація — початкові, пускові механізми розвитку хвороби.

4. Чинники інвазії, тобто чинники, за допомогою яких бактерії проникають в клітини. Зазвичай вони зв'язані з чинниками, що пригнічують клітинну активність і сприяють внутрішньоклітинному розмноженню бактерій. Чинники інвазії в грамнегативних бактерій зазвичай представлені білками зовнішньої мембрани.

5. Чинники, що перешкоджають фагоцитозу, тобто захищають бактерії від фагоцитозу. Вони також пов'язані з компонентами клітинної стінки і або маскують бактерії від фагоцитів, або пригнічують їх активність. Такі чинники є в багатьох бактерій. Вони представлені або капсулою з гіалуроновою кислотою, яка не розпізнається фагоцитами як чужа, оскільки хімічно не відрізняється від такої макроорганізму, або капсулами іншої хімічної природи (в збудника сибірської виразки

і збудника чуми); різними білками, які гальмують фагоцитоз, — білок А, М-білок (у стрептококів), антиген FRAT у збудника чуми; плівка з фібрину, що утворюється у стафілококів, плазмокоагулаза, пептидоглікан, тейхоєві кислоти і інші компоненти клітинної стінки бактерій.

6. Чинники, що пригнічують фагоцитоз, наприклад, V-W-антигени у збудника чуми. Наявність таких чинників обумовлює незавершений фагоцитоз. Найчастіше він пов'язаний з утворенням бактеріями речовин, які пригнічують “окислювальний вибух” фагоцитів. Незавершений фагоцитоз — одна з найважливіших причин хронізації перебігу хвороби (хроніосепсис).

7. Ферменти “захисту і агресії” бактерій. За допомогою таких ферментів, як фібринолізин, лецитиназа, гіалуронідаза, протеази і інші бактерії реалізують (разом з чинниками, що пригнічують фагоцитоз і що захищають від нього) свої агресивні властивості. Ці ферменти сприяють їх розповсюдженню в тканинах макроорганізму. Одним з головних ферментів захисту (наприклад у стафілококів) є плазмокоагулаза. Перетворюючи фібриноген у фібрин, цей фермент утворює своєрідну білкову плівку навколо клітин, яка і захищає їх від фагоцитозу. Патогенність може бути зв'язана і з іншими ферментами бактерій, наприклад амінопептидазою, що пригнічує хемотаксис фагоцитів, а також з продуктами життєдіяльності бактерій, які мають токсичні властивості (птомаїни і інші).

8. Токсини мікроорганізмів. Розрізняють ендотоксини і екзотоксини. Ендотоксини є тільки в грамнегативних бактерій. Вони представлені ліпополісахаридами (ЛПС) і пов'язаними з ними білками. Особливість ендотоксинів в тому, що вони термостабільні і вивільняються з бактерійних клітин після їх руйнування. Ендотоксини, на відміну від екзотоксинів, не володіють специфічністю дії. Їх токсичність і пірогенність обумовлені ліпідом А, що входить до складу ЛПС і що має схожу структуру в різних видів грамнегативних бактерій. Пірогенна дія ендотоксинів не пов'язана з їх безпосередньою дією на терморегулюючі центри головного мозку. Вони індукують викид якоїсь пірогенної речовини з поліморфноядерних лейкоцитів. Ендотоксини є запальними агентами: вони збільшують проникність капілярів і надають руйнуючу дію на клітини макроорганізму. Їх запальна і пірогенна дія неспецифічна. Різноманіття проявів отруєння ендотоксином обумовлене не тільки самим ЛПС, але і вивільненням численних біологічно активних сполук, синтез яких він індукує в організмі люди-

ни і тварин (гістамін, серотонін, простагландини, лейкотрієни та інші, всього більше 20). Ці речовини і обумовлюють порушення в різних органах і тканинах. Всі три компоненти ЛПС — ліпід А, ядро полісахариду і його бічний ланцюжок з тих, що повторюються у цукрів — володіють вираженими антигенними властивостями. ЛПС стимулює синтез інтерферонів, активізує систему комплементу по класичному шляху, володіє мітогенною дією відносно лімфоцитів, а також алергенною дією. Його токсичні властивості, на відміну від екзотоксинів, не зникають при обробці формаліном, і ЛПС не перетворюється на анатоксин.

Екзотоксини продукують як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії. В грампозитивних бактерій екзотоксини активно секретуються через мембрану цитоплазми і клітинну стінку в навколишнє середовище з використанням спеціальних секретуючих систем. В грамнегативних бактерій (холерний вібріон, токсигенні кишкові палички, сальмонели) деякі екзотоксини (ентеротоксини) синтезуються тільки за певних умов безпосередньо в інфікованому макроорганізмі і нерідко зберігаються в цитоплазмі, звільняючись з клітин бактерій тільки після їх руйнування.

Всі відомі екзотоксини бактерій — білки. Серед них є термолабільні і термостабільні. З білковою природою екзотоксинів пов'язані їх основні властивості: вони володіють високою силою дії (найсильніші токсини в природі — мікробного походження), високою вибірковістю і пов'язаною з нею специфічністю дії (картина правця в лабораторних тварин однакова, як при зараженні їх збудником, так і його екзотоксином), які вони проявляють після латентного періоду.

Екзотоксини є сильними антигенами, а деякі — навіть суперантигенами. Вони індукують в організмі синтез антитіл, тобто антитоксинів, які нейтралізують їх дію. При обробці формаліном екзотоксини знешкоджуються і перетворюються на анатоксини. Анатоксини позбавлені токсичних властивостей, але зберігають свою здатність індукувати синтез антитоксинів, тому широко використовуються для створення штучного імунітету проти дифтерії, правцю, ботулізму і інших захворювань.

По молекулярній організації розрізняють дві основні групи екзотоксинів:

1. Екзотоксини, що складаються з двох фрагментів — А і В. Кожний фрагмент сам по собі не активний. Властивостями токсину вони володіють, будучи зв'язаними один з одним. При цьому фрагмент В виконує дві функції — акцепторну

(розпізнає рецептор на мембрані клітини організму і зв'язується з ним) і формування внутрішньомембранного каналу. Фрагмент А проникає через нього в клітину і проявляє в ній токсичну активність, впливаючи на різні процеси метаболізму клітин макроорганізму. Таку структуру мають, наприклад, ентеротоксини холерного вібріона і патогенних грамнегативних бактерій.

2. "Токсини, що розрізають". Ці екзотоксини синтезуються в бактерійних клітинах у вигляді єдиного неактивного поліпептидного ланцюга. В активну форму протоксин перетворюється в результаті розрізання його протеазою. Активний токсин, що утворюється при цьому, складається з двох зв'язаних між собою дисульфідними зв'язками пептидних ланцюгів. Активація токсину (розрізання поліпептидного ланцюга) може здійснюватися або власною бактерійною протеазою, або протеазами кишкового тракту макроорганізму. Такий тип екзотоксинів синтезують збудники правцю і ботулізму, причому в їх токсинах містяться додаткові білки з іншими, нетоксичними властивостями. Ймовірно, існують мікробні екзотоксини і з іншою хімічною структурою.

По характеру токсичної дії екзотоксини також відрізняються один від одного. Наприклад, екзотоксини з мембрано-ушкоджувальною дією руйнують еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, базофіли, мастоцити і інші клітини, а також клітини культур тканин, протопласти і сферопласти.

Механізм дії інших екзотоксинів пов'язаний з пошкодженням життєво важливих процесів в клітині: придушення біосинтезу білка (дифтерійний екзотоксин) і перенесенням електронів по

ланцюгу їх перенесення (токсин збудника чуми). Ентеротоксини холерного вібріона і патогенних грамнегативних бактерій впливаючи на аденилатциклазную систему ентероцитів, викликають вихід іонів і води з тканин у кишечник, що і обумовлює патогенез холери і інших форм діареї. Екзотоксин збудника ботулізму пригнічує виділення ацетилхоліну в нервово-м'язовому синапсі і блокує передачу нервового імпульсу на м'язове волокно. Механізм дії екзотоксину збудника правця також пов'язаний з гальмуванням передачі синаптичних медіаторів (гамма-аміномасляної кислоти, ацетилхоліну, норадреналіну і інших). Особливим чином проявляють свою дію ентеротоксини, що продукуються стафілококами. Ці білки володіють властивостями суперантигенів, тобто антигенів, які стимулюють синтез зайвої кількості Т-лімфоцитів. Останні починають виробляти величезну кількість інтерлейкіну-2, а це приводить до токсичного ефекту.

В бактерій виявлено три типи генів, що здійснюють контроль синтезу чинників патогенності: гени власної хромосоми; гени, привнесені плазмидами; гени, привнесені помірними конвертуючими фагами. Наприклад, синтез холерогена у холерного вібріона здійснюється генами *tox*-оперону власної хромосоми. Синтез екзотоксинів і чинників адгезії в ентеротоксигенних штамів кишкової палички здійснюється генами, привнесеними Ent-плазмидами. Синтез екзотоксину типу А у стафілококів контролюється хромосомним геном, а типу В — плазмідним геном; синтез екзотоксину в збудника дифтерії — привнесеними *tox*-генами помірного коринефага.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Астафьев Б.А., Петров О.Е. Эволюционно-генетическая теория паразитизма / Б.А. Астафьев, О.Е. Петров // Успехи соврем. биологии. — 1992. — Т. 112, Вып. 2. — С. 163–175.
2. Беляков В.Д. Псевдомонады и псевдомонозы / В.Д. Беляков, Л.А. Ряпис, В.И. Илюхин. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
3. Беляков В.Д. Саморегуляция паразитарных систем: (молекулярно-генетические механизмы) / В.Д. Беляков, Д.Б. Голубев, Г.Д. Каминский, В.В. Тец. — Л.: Медицина, 1987. — 240 с.
4. Беляков В.Д. Эпидемиология: Учебник / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
5. Бондаренко В.М. Общий анализ представлений о патогенных и условно патогенных бактериях // Журн. микробиол. — 1997. — № 4. — С. 20–26.
6. Войно-Ясенецкий М.В. Биология и патология инфекционных процессов / М.В. Войно-Ясенецкий. — Л.: Медицина, 1981. — 208 с.
7. Петровская В.Г. Проблема патогенности бактерий / В.Г. Петровская. — Л., 1967. — 263 с.
8. Ряпис Л.А., Липницкий А.В. Микробиологические и популяционно-генетические аспекты патогенности бактерий / Л.А. Ряпис, А.В. Липницкий // ЖМЭИ. — 1998. — № 6. — С. 109–113.
9. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens / T.K. McDaniel, K.G. Jarvis, M.S. Donnenberg, J.B. Kaper // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92(5). — P. 1664–1668.
10. Additional requirements for facilities transferring or receiving select agents; Final rule [Electronic resource]: Federal Register. — 1996. — Vol. 61. — No 207. — P. 55189–55200. — Mode of access: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1996-10-24/pdf/FR-1996-10-24.pdf>. — Title from screen.
11. Clonal and antigenic analysis of serogroup A *Neisseria meningitidis* with particular reference to epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic

- of China / J.F. Wang, D.A. Caugant, X. Li [et al.] // *Infect. Immun.* — 1992. — Vol. 60(12). — P. 5267–5282.
12. Clonal diversity of *Neisseria meningitidis* from a population of asymptomatic carriers / D.A. Caugant, B.E. Kristiansen, L.O. Frøholm [et al.] // *Infect. Immun.* — 1988. — Vol. 56(8). — P. 2060–2068.
  13. Clonal relationships among classic enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) belong to different O groups / F. Orskov, T.S. Whittam, A. Cravioto, I. Orskov // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 162(1). — P. 76–81.
  14. Clones of serogroup B *Neisseria meningitidis* causing systemic disease in the Netherlands, 1958–1986 / D.A. Caugant, P. Bol, E.A. Høiby [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 162(4). — P. 867–874.
  15. Cloning and sequence of a region encoding a surface polysaccharide of *Vibrio cholerae* O139 and characterization of the insertion site in the chromosome of *Vibrio cholerae* O1 / L.E. Comstock, J.A. Johnson, J.M. Michalski [et al.] // *Mol. Microbiol.* — 1996. — Vol. 19(4). — P. 815–826.
  16. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis / A.P. van Dam, H. Kupler, K. Vos [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 17(4). — P. 707–717.
  17. Emergence of a new clone of serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil / C.T. Sacchi, R.C. Zanella, D.A. Caugant [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 1992. — Vol. 30 (5). — P. 1282–1286.
  18. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis* serotype 2a that is associated with meningococcal group C disease in Canada / F.E. Ashton, J.A. Ryan, A. Borczyk [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 1991. — Vol. 29(11). — P. 2489–2493.
  19. Enteropathogenic *Escherichia coli* contains a putative type III secretion system necessary for the export of proteins involved in attaching and effacing lesion formation / K.G. Jarvis, J.A. Girón, A.E. Jerse [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92(17). — P. 7996–8000.
  20. *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*: cellular and molecular biology / R.K. Selander, D.A. Caugant, T.S. Whittam // Genetic structure and variation in natural populations of *Escherichia coli*. — Neidhardt F.C., Ingraham J.L., Low K.B., Magasanik B., Schaechter M., Umberger H.E., editors. — Washington, D.C: American Society for Microbiology, 1987. — P. 1625–1648.
  21. Evolutionary genetic relationships of clones of *Salmonella* serovars that cause human typhoid and other enteric fevers / R.K. Selander, P. Beltran, N.H. Smith [et al.] // *Infect. Immun.* — 1990. — Vol. 58(7). — P. 2262–2275.
  22. Evolutionary genetics of the encapsulated strains of *Haemophilus influenzae* / J.M. Musser, J.S. Kroll, E.R. Moxon, R.K. Selander // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85(20). — P. 7758–7762.
  23. *Ewald P.W.* Guarding against the most dangerous emerging pathogens / P.W. Ewald // *Emerg. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 2(4). — P. 245–257.
  24. Excision of large DNA regions termed pathogenicity islands from tRNA-specific loci in the chromosome of an *Escherichia coli* wild-type pathogen / G. Blum, M. Ott, A. [et al.] // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62(2). — P. 606–614.
  25. *Finlay B.B.* Common themes in microbial pathogenicity / B.B. Finlay, S. Falkow // *Rev. Microbiol.* — 1989. — Vol. 53 (2). — P. 210–230.
  26. *Galan J.E.* Molecular genetic bases of *Salmonella* entry into host cells / J.E. Galan // *Mol. Microbiol.* — 1996. — Vol. 20 (2). — P. 263–271.
  27. *Gouin E.* The virulence gene cluster of *Listeria monocytogenes* is also present in *Listeria ivanovii*, an animal pathogen, and *Listeria seeligeri*, a nonpathogenic species / E. Gouin, J. Mengaud, P. Cossart // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62(8). — P. 3550–3553.
  28. Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae* / T.J. Coffey, C.G. Dowson, M. Daniels [et al.] // *Mol. Microbiol.* — 1991. — Vol. 5(9). — P. 2255–2260.
  29. Identification of a *Salmonella* virulence gene required for formation of filamentous structures containing lysosomal membrane glycoproteins within epithelial cells / M.A. Stein, K.Y. Leung, M. Zwick [et al.] // *Mol. Microbiol.* — 1996. — Vol. 20(1). — P. 151–164.
  30. Identification of a virulence locus encoding a second type III secretion system in *Salmonella typhimurium* / J.E. Shea, M. Hensel, C. Gleeson, D.W. Holden // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93(6). — P. 2593–2597.
  31. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease / D.A. Caugant, L.O. Frøholm, K. Bøvre [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — Vol. 83(13). — P. 4927–4931.
  32. Large, unstable inserts in the chromosome affect virulence properties of uropathogenic *Escherichia coli* O6 strain 536 / S. Knapp, J. Hacker, T. Jarchau, W. Goebel // *J. Bacteriol.* — 1986. — Vol. 168(1). P. 22–30.
  33. *Le Minor L.* Antigenic form ulas of the *Salmonella* serovars / L. Le Minor, Popoff Y. — Paris: World Health Organization Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, 1992 — P. 1–145.
  34. *Levine B.R.* The evolution and maintenance of virulence in microparasites / B.R. Levine // *Emerg. Infect. Dis.* — 1996. Vol. 2 (2). — P. 93–10.
  35. *Lomholt H.* Evidence of recombination and an antigenically diverse immunoglobulin A1 protease among strains of *Streptococcus pneumoniae* / H. Lomholt // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63(11). — P. 4238–4243.
  36. *Mecsas J.* Molecular mechanisms of bacterial virulence: type III secretion and pathogenicity islands / J. Meccas, E.J. Strauss // *Emerg. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 2(4). — P. 271–288.
  37. *Mills D.M.* A 40 kb chromosomal fragment encoding *Salmonella typhimurium* invasion genes is absent from the corresponding region of the *Escherichia coli* K-12 chromosome / D.M. Mills, V. Bajaj, C.A. Lee // *Mol. Microbiol.* — 1995 — Vol. 15(4). — P. 749–759.
  38. Molecular genetic basis of allelic polymorphism in malate dehydrogenase (*mdh*) in natural populations of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* / E.F. Boyd, K. Nelson, F.S. Wang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91(4). — P. 1280–1284.
  39. *Musser J.M.* Brazilian purpuric fever: evolutionary genetic relationships of the case clone of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius* to encapsulated strains of *Haemophilus influenzae* / J.M. Musser, R.K. Selander // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 161(1). — P. 130–133.
  40. *Musser J.M.* Molecular population genetic analysis of emerged bacterial pathogens: selected insights / J.M. Musser // *Emerg. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 2(1). — P. 1–17.

41. Orskov F. From the national institutes of health. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy, and evolution of the enterobacteriaceae and other bacteria / F. Orskov, I. Orskov // J. Infect. Dis. — 1983. — Vol. 148(2). — P. 346–357.
42. Population genetic analysis of *Borrelia burgdorferi* isolates by multilocus enzyme electrophoresis / P. Boerlin, O. Peter, A.G. Bretz [et al.] // Infect. Immun. — 1992. — Vol. 60(4). — P. 1677–1683.
43. Reeves M.W. Epidemic-associated *Neisseria meningitidis* detected by multilocus enzyme electrophoresis / M.W. Reeves, B.A. Perkins, J.D. Wenger // Emerg. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 1(2). — P. 53–54.
44. Secretion of Yop proteins by *Yersinia* / T. Michiels, P. Watiau, R. Brasseur R [et al.] // Infect. Immun. — 1990. — Vol. 58(9). — P. 2840–2849.
45. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat / L.A. Jackson, A. Schuchat, M.W. Reeves, J.D. Wenger // JAMA. — 1995. — Vol. 273(5). — P. 383–389.
46. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis* / C.M. Whalen, J.C. Hockin, A. Ryan, F. Ashton // JAMA. — 1995. — Vol. 273(5). — P. 390–394.
47. The *porA* gene in serogroup A meningococci: evolutionary stability and mechanism of genetic variation / J. Suker, I.M. Feavers, M. Achtman [et al.] // Mol. Microbiol. — 1994. — Vol. 12(2). — P. 253–265.
48. tRNA genes and pathogenicity islands: influence on virulence and metabolic properties of uropathogenic *Escherichia coli* / A. Ritter, G. Blum, L. Emödy [et al.] // Mol. Microbiol. — 1995. — Vol. 17(1). — P. 109–121.
49. Two pathogenicity islands in uropathogenic *Escherichia coli* J96: cosmid cloning and sample sequencing / D.L. Swenson, N.O. Bucanov, D.E. Berg, R.A. Weich // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 64(9). — P. 3736–3743.
50. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10), Volume 1, diseases: tabular list, 10th rev. ed. Geneva: World Health Organization, 1992.

### СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕННОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

И.П. Билько, Д.И. Билько

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

В лекции приведены современные данные о патогенности и вирулентности микроорганизмов и факторах их патогенности.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, патогенность, вирулентность, факторы патогенности.

### MODERN INFORMATION ABOUT PATHOGENICITY AND VIRULENCE OF MICROORGANISMS

I.P. Bil'ko, D.I. Bil'ko

National medical academy of post graduate education named after P.L. Shupyk of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev

Modern information about pathogenicity and virulence of microorganisms and factors of their pathogenicity are discussed in the lecture material.

**Key words:** microorganisms, pathogenicity, virulence, factors of pathogenicity.



Д.Л. Кирик

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕТОДИ У МІКРОБІОЛОГІЧНІЙ ДІАГНОСТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ І ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОМУ АНАЛІЗІ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

*В лекції представлено сучасні молекулярні методи діагностики інфекційних хвороб, визначення резистентності збудників до хіміотерапевтичних препаратів та епідеміологічного маркування. Розкрито принципи постановки полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), етапи, види, переваги і недоліки. Показано використання молекулярних методів при епідеміологічному аналізі. Ключові слова: молекулярна діагностика, полімеразно-ланцюгова реакція, епідеміологічне маркування, маркери резистентності.*

Характерними рисами сучасної лабораторної діагностики інфекційних захворювань є постійна розробка нових і вдосконалення відомих методів і прийомів. Це обумовлено тим, що в останні десятиліття спостерігається безперервна зміна як клінічної картини інфекційних захворювань, так і особливостей їх патогенезу [5]. Наприклад, відомі досить небезпечні збудники можуть викликати стерті форми хвороб або навпаки: умовно-патогенні або такі, що вважалися непатогенними, мікроорганізми стають причиною важких форм. Змінюється тропність патогенних мікроорганізмів (вражають інші органи і тканини) і, як наслідок, з'являються нові форми інфекційних процесів. Виникають хронічні, персистовані форми інфекцій і змінюється антигенна структура збудників, мікроорганізми переходять в некультивований стан. Відхилення від класичних форм перебігу інфекційних захворювань і виникнення атипичних форм пов'язані з двома обставинами. По-перше, у частини населення змінюється стан імунної системи, стали поширеними імунодефіцитні розлади різної природи. По-друге, міняються самі збудники інфекцій. Тобто, ми є свідками еволюційного процесу у мікроорганізмів. Все це ускладнює діагностику і негативно позначається на ефективності лікування [4].

Роль використання сучасних молекулярних методів лабораторних досліджень для постановки діагнозу стає в даний час досить значною. Молекулярна клінічна діагностика — розділ діагностичної науки, що виявляє причини та механізми інфек-

ційних і соматичних захворювань на молекулярному рівні, що включає в себе визначення генів і продуктів їх діяльності — протеїнів і нуклеїнових кислот [23].

“Критичною” науковою подією стало відкриття Кері Мюлліс (Kary Mullis) в 1985 р. методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Через 7 років після опублікування цієї ідеї, в 1993 р. Мюлліс отримав за неї Нобелівську премію. На момент винаходу методу він працював в компанії Цетус (Cetus), яка і запатентувала метод ПЛР. Американський патент на метод ПЛР закінчився в березні 2005 р. [21].

ПЛР — експериментальний метод молекулярної біології, що дозволяє досягти значного збільшення малих концентрацій певних фрагментів нуклеїнової кислоти у біологічному матеріалі [7]. Такий процес збільшення числа копій ДНК називається ампліфікацією. Копіювання ДНК здійснюється спеціальним ферментом — ДНК-полімеразою. Ферменти цього класу каталізують полімеризацію дезоксирибонуклеотидів уздовж ланцюжка нуклеотидів ДНК, яку фермент “читає” і використовує як шаблон. Тип нового нуклеотиду визначається за принципом комплементу з шаблоном, з якого ведеться зчитування. ДНК-полімераза додає вільні нуклеотиди до 3'-кінцю збираного ланцюжка. Це призводить до елонгації (подовження) ланцюжка у напрямі 5'-3'. Жодна з відомих ДНК-полімераз не здатна створити ланцюжок “з нуля”: вони в змозі лише додавати нуклеотиди до вже існуючої 3'-гідроксильної групи. З цієї причини ДНК-полімераза потребує праймеру — короткої послідовності нуклеотидів (частіше 20–25), що комплементарні кінцевим ділянкам визначаємого гену, і до якого вона могла б додати перший нуклеотид. Праймери складаються завжди з основ ДНК і РНК, при цьому перші дві основи — завжди РНК-основи. Для проведення ПЛР потрібно наступні компоненти:

- ДНК-матриця;
- ДНК, що містить ту ділянку, яку потрібно ампліфікувати;

- два праймери, що комплементарні закінченням необхідного фрагменту;
- термостабільна ДНК-полімераза (полімераза повинна зберігати активність при високій температурі тривалий час, тому використовують ферменти, що виділені з термофілів — *Thermus aquaticus* — Taq-полімераза та інші);
- дезоксинуклеотидтрифосфати (dATP, dGTP, dCTP, dTTP);
- іони  $Mg^{2+}$ , що необхідні для роботи полімерази;
- буферний розчин, що забезпечує необхідні умови реакції — рН, іонну силу розчину.

Для багаторазового збільшення кількості копій вихідної ДНК потрібна циклічність реакції. Як правило, кожен з послідовно повторюваних циклів ПЛР складається з трьох етапів :

1. Денатурація, або “плавлення” ДНК. Дво-ланцюгову ДНК-матрицю нагрівають до 94–96 °С (або до 98 °С, якщо використовується особливо термостабільна полімераза) протягом 0,5–2 хв, щоб ланцюги ДНК розійшлися. Ця стадія називається денатурацією, так як руйнуються водневі зв’язки між двома ланцюгами ДНК. Іноді перед першим циклом (до додавання полімерази) проводять попереднє прогрівання реакційної суміші протягом 2–5 хв для повної денатурації матриці й праймерів. Такий прийом називається гарячим стартом, він дозволяє знизити кількість неспецифічних продуктів реакції.

2. Відпал — зв’язування із матричною ДНК. Коли ланцюги розійшлися температуру повільно знижують, щоб праймери змогли з’єднатися з одним ланцюгом ДНК. Температура відпалу залежить від складу праймерів і зазвичай обирається 50–65 °С. Час стадії — 20–60 сек. Неправильний вибір температури відпалу призводить або до поганого зв’язування праймерів із матрицею (при завищеній температурі), або до зв’язування в невірному місці і появи неспецифічних продуктів (при заниженій температурі).

3. Синтез (елонгація ланцюга). ДНК-полімераза реплікує матричний ланцюг, використовуючи праймер як “затравку” (“запал”). Полімераза починає синтез другого ланцюгу від 3'-кінця праймера, що зв’язався із матрицею і рухається уздовж неї. Температура елонгації залежить від полімерази. Часто використовувані полімерази Taq і Pfu найбільш активні при 72 °С. Час синтезу залежить від типу ДНК-полімерази і від довжини фрагменту що ампліфікують. Зазвичай час елонгації приймають рівним одній хвилині на кожен тисячу пар основ. Після закінчення всіх циклів часто проводять до-

даткову стадію фінальної елонгації, щоб добувати всі одноланцюгові фрагменти. Ця стадія триває 7–10 хв. Для отримання достатньої кількості копій шуканого характеристичного фрагменту ДНК, ампліфікація включає кілька (20–40) циклів. Кінетика ПЛР характеризується виходом на “плато”.

У сучасній молекулярній діагностиці виділяють наступні різновиди ПЛР [9, 11, 15, 24]:

- “Вкладена” ПЛР (Nested PCR) — застосовується для зменшення числа побічних продуктів реакції. Використовують дві пари праймерів і проводять дві послідовні реакції. Друга пара праймерів ампліфікує ділянку ДНК усередині продукту першої реакції.
- “Інвертована” ПЛР (Inverse PCR) — використовується в тому випадку, якщо відома лише невелика ділянка усередині потрібної послідовності. Цей метод особливо корисний, коли потрібно визначити сусідні послідовності після вставки ДНК у геном. Для здійснення цього різновиду ПЛР проводять ряд розрізань ДНК рестриктазами із подальшим з’єднанням фрагментів (лігування). В результаті відомі фрагменти виявляються на обох кінцях невідомої ділянки, після чого можна проводити ПЛР як звичайно.
- ПЛР із зворотною транскрипцією (Reverse Transcription PCR) — використовується для ампліфікації, виділення або ідентифікації відомої послідовності із бібліотеки РНК. Спочатку ПЛР проводять на матриці РНК шляхом синтезу одноланцюгової молекули ДНК за допомогою ревертази. Далі молекула ДНК використовується як матриця для проведення ПЛР. Цим методом часто визначають, де і коли експресуються гени.
- Асиметрична ПЛР (Asymmetric PCR) — використовують тоді, коли потрібно ампліфікувати переважно одну із ланцюгів вихідної ДНК. Застосовується в деяких методиках секвенування і гібридизаційного аналізу. ПЛР здійснюють як звичайно, за винятком того, що один із праймерів береться у великому надлишку.
- Кількісна ПЛР (Quantitative PCR) — використовується для швидкого вимірювання кількості певної ДНК у пробі.
- Кількісна ПЛР у реальному часі (Quantitative real-time PCR) — у цьому методі використовують флуоресцентно мічені реагенти для точного вимірювання кількості продукту реакції у міру його накопичення.
- ПЛР метод молекулярних колоній (PCR Colony) — акріламідний гель полімеризують з усіма компонентами ПЛР на поверхні і проводять реакцію. Від-

- бувається ампліфікація фрагментів ДНК, що аналізують, із утворенням молекулярних колоній;
- ПЛР довгих фрагментів (Long-range PCR) — модифікація ПЛР для ампліфікації великих ділянок ДНК (10000 пар нуклеотидів та більше). Використовують дві полімерази, одна з яких — Taq-полімераза із високою процесивністю (тобто, здатна за один прохід синтезувати довгий ланцюг ДНК), а друга — ДНК-полімераза з 3'-5'-ендо-нуклеазною активністю. Друга полімераза необхідна для того, щоб коригувати помилки, внесені першою.
  - ПЛР із випадковою ампліфікацією поліморфної ДНК (Random Amplification of Polymorphic DNA PCR) — використовується тоді, коли потрібно розрізнити близькі за генетичною послідовністю споріднені мікроорганізми. В цьому методі зазвичай використовують один праймер невеликого розміру (20–25 пар нуклеотидів). Цей праймер буде частково комплементарний випадковим ділянкам ДНК досліджуваних організмів. Підбираючи умови (довжину праймера, його склад, температуру та ін.), вдається диференціювати відмінності картини ПЛР для двох організмів.
  - Множинна ПЛР (Multiplex PCR) — використання відразу декількох пар видоспецифічних праймерів в одній реакційній пробірці для одночасної ампліфікації ДНК різних збудників.

Альтернативний підхід в ПЛР-діагностиці пов'язаний із використанням універсальних праймерів, що дозволяють ампліфікувати фрагменти генів, що присутні у всіх мікроорганізмів певної таксономічної групи [17]. Кількість видів, які можуть бути виявлені за допомогою цього методу, може обмежуватися як рамками невеликих систематичних груп (роду, сімейства), так і великих таксонів на рівні порядку, класу, типу. В останньому випадку мішенню для ПЛР найчастіше є рибосомні гени (16S і 23S рРНК), що мають подібну структуру у різних прокариотичних мікроорганізмів.

Переваги методу ПЛР як методу діагностики інфекційних захворювань [10, 20]:

1. Пряме визначення наявності збудників. Традиційні методи діагностики, наприклад імуноферментний аналіз, виявляють білки-маркери, що є продуктами життєдіяльності інфекційних агентів, що дає лише опосередковане свідчення наявності інфекції. Виявлення специфічної ділянки ДНК мікроорганізму методом ПЛР дає пряму вказівку на присутність збудника інфекції.

2. Висока специфічність обумовлена тим, що в досліджуваному матеріалі виявляється унікальний,

характерний тільки для даного збудника фрагмент ДНК. Специфічність задається нуклеотидною послідовністю праймерів, що виключає можливість отримання помилкових результатів, на відміну від імунологічних методів аналізу, де нерідкі помилки у зв'язку із перехресно-реагуючими антигенами.

3. Висока чутливість дозволяє виявляти навіть поодинокі клітини бактерій або вірусів. ПЛР-аналіз виявляє наявність збудників інфекційних захворювань в тих випадках, коли іншими методами (імунологічними, бактеріологічними, мікроскопічними) це зробити неможливо. Чутливість ПЛР-аналізу складає 10–100 клітин в пробі.

4. Універсальність процедури виявлення різних збудників. Подібність хімічного складу всіх нуклеїнових кислот дозволяє застосовувати уніфіковані методи проведення лабораторних досліджень. Це дає можливість діагностувати декілька збудників з однієї біопроби. В якості досліджуваного матеріалу можуть використовуватися різні біологічні виділення (слиз, сеча, харкотиння, залишки епітеліальних клітин, кров, сироватка та інші).

5. Висока швидкість отримання результату аналізу. Для проведення ПЛР-аналізу не потрібно виділення та вирощування культури збудника, що триває декілька днів. Уніфікований метод обробки біоматеріалу, детекції продуктів реакції і автоматизація процесу ампліфікації дають можливість провести повний аналіз за 4–5 год.

6. Можливість діагностики не тільки гострих, але й латентних інфекцій. Особливо ефективний метод ПЛР для виявлення мікроорганізмів, що важко культивуються, і персистуючих форм, з якими часто доводиться стикатися при латентних і хронічних інфекціях. Застосування ПЛР-діагностики також дуже ефективно щодо збудників з високою антигенною мінливістю та внутрішньоклітинних паразитів. Слід зазначити, що методом ПЛР можливе виявлення збудників не лише в клінічному матеріалі, отриманому від хворого, але і в матеріалі, одержуваному з об'єктів зовнішнього середовища (вода, ґрунт тощо).

У той же час існують деякі обмеження методу ПЛР [8]:

1. Можлива ампліфікація ДНК як живого, так і загиблого мікроорганізму. Це накладає певні вимоги при використанні ПЛР для контролю ефективності лікування. Подібний контроль повинен проводитися протягом періоду, під час якого відбувається повна елімінація збудника. Зазвичай цей інтервал складає 4–8 тижнів.

2. Можливість перехресної реакції. Підбір праймерів відбувається на основі існуючих знань про геном даного і схожих мікроорганізмів. Теоретично існує можливість присутності такого ж фрагмента і в інших мікроорганізмів, геном яких нині не розшифрований, і які не були протестовані на можливість перехресної реакції. Присутність в пробі таких мікроорганізмів може призвести до хибнопозитивного результату аналізу.

3. Мінливість мікроорганізмів може призводити до того, що деякі генотипи або штами досліджуваного збудника можуть набувати мутації в ампліфікованій ділянці генома і, таким чином, ставати невловимими даною тест-системою.

Останні два пункти важливі для розробників ПЛР-діагностикумів. В даний час розроблені стандарти, що регламентують обсяг випробувань (включаючи перевірку на перехресні реакції, а також тестування відомих штамів обумовленого збудника), що їх повинна витримати тест-система, перш ніж вона потрапить на ринок.

Слід зазначити, що крім ПЛР в лабораторну практику активно впроваджуються інші молекулярно-генетичні методи і технології, в першу чергу, секвенування, його варіант — піросеквенування і мікрочіпові технології [2].

Секвенування (від англ. sequence — послідовність) — визначення нуклеотидної послідовності генома або його фрагмента. Для проведення секвенування необхідні: секвенуючий праймер (штучно синтезована олігонуклеотидна послідовність, що компліментарна певній ділянці вихідної молекули ДНК), чотири пробірки з набором із чотирьох дезоксинуклеотидів, кожен з яких мічений ізотопом відповідно одному з чотирьох дідезоксинуклеотидів (ддАТФ, ддГТФ, ддЦТФ і ддТТФ), а також ДНК-полімераза.

Метод включає наступні етапи:

- гібридизацію досліджуваного фрагмента ДНК з праймером;
- ферментативний синтез ДНК;
- денатурацію отриманих продуктів формамідом (в результаті утворюються унікальні олігонуклеотидні послідовності, що містять праймер, що розрізняються по довжині);
- електрофорез в гелі на чотирьох доріжках (по числу типів нуклеотидів) або автоматичний аналіз результатів.

Найбільш значущими напрямками застосування секвенування є вивчення геномів і метагеноміка. Методи метагеноміки застосовуються для проведення аналізу генома мікробних популяцій.

Піросеквенування — це метод секвенування ДНК (визначення послідовності нуклеотидів в молекулі ДНК), заснований на принципі “секвенування шляхом синтезу” [1]. Секвенування одного ланцюжка нуклеотидів ДНК відбувається шляхом синтезу комплементарного ланцюжка, при цьому реєструється приєднання кожного нуклеотиду. Матриця ДНК іммобілізована, розчини нуклеотидів А, С, G і Т додають і відмивають послідовно після реакції. Світловий сигнал утворюється в той момент, коли розчин нуклеотидів відповідає першому неспареному в основі матриці. Послідовність розчинів, які дають хемілюмінесцентний сигнал, дозволяє визначити послідовність матриці.

Напрямом ДНК-діагностики, що розвивається, є використання технології із застосуванням мікрофлюїдних чіпів [19]. Це відображає одну з основних тенденцій розвитку сучасної аналітичної техніки — мініатюризацію. Найбільш яскраве втілення цієї тенденції з'явилося в системах: “лабораторія на чіпі” (Labona-chip), або мікроаналітичних системах повного аналізу (micro Total Analysis System). Основою таких систем є аналітичний мікрочіп, на якому реалізуються основні стадії визначення ДНК. В основі використання біочіпів лежить метод гібридизаційного аналізу — комплементарного зв'язування нуклеотидів. Це метод прямого виявлення специфічної послідовності нуклеотидів (ДНК або РНК) за допомогою коротких олігонуклеотидних одноланцюгових фрагментів.

ПЛР широко використовується не тільки для діагностики та ідентифікації, але також і для субвидового типування та аналізу генетичного споріднення (клональності) виділених штамів мікроорганізмів, особливо при проведенні епідеміологічних досліджень [13, 18]. Порівняно з традиційними фенотиповими методами (біо-, фаго- і серотипування) генотипування на основі ПЛР відрізняється універсальністю, більш глибоким рівнем диференціації, можливістю використання кількісних методів для оцінки ідентичності штамів і високою відтворюваністю. Описано багато методів генотипування, які можна розглядати як похідні технології ПЛР (табл. 1).

На практиці вибір певного методу типування залежить від характеру і цілей епідеміологічного дослідження з урахуванням видової належності штамів, їх кількості, джерела виділення, необхідного рівня диференціації, необхідності порівняння результатів з даними, отриманими з інших джерел, а також від можливостей конкретної лабораторії.

**Таблиця 1.** Характеристика молекулярно-генетичних методів типування збудників інфекційних хвороб [6]

Молекулярний маркер	Метод типування	Примітка
I. Нуклеотидні послідовності (сайти) для ендонуклеаз рестрикції	Метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів, ПДРФ (Restriction fragment length polymorphism, RFLP)	ПДРФ хромосомної чи плазмідної ДНК (плазмідний профіль). Типування безпосередньо в клінічному матеріалі.
	Пульсуючий гель-електрофорез, ПГЕ (Pulsed field gel electrophoresis, PFGE)	Створено банк фінгенпринтів бактерій (FoodNet).
	Метод типування мультилокусної послідовності, ТМЛП (Multilocus sequence typing, MLST)	Націлено на визначення семи “домашніх” генів бактерій, створено базу даних (eBurst).
	Поліморфізм довжин ампліфікованих фрагментів, ПДАФ (Amplified fragment length polymorphism, AFLP)	Селективна ампліфікація рестрикційних фрагментів без попереднього визначення їх первинної послідовності із використанням олігонуклеотидного адаптеру. Використовується при широкомасштабних епідеміологічних дослідженнях.
	Саузерн-блот (риботипування)	Додатково використовують ДНК-зонди (16S; 23S rРНК)
II. Випадкові повтори	Швидкий метод випадково ампліфікованих поліморфних рестрикційних фрагментів ДНК, ВАПД (Randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)	Використання коротких довільних олігонуклеотидних праймерів довжиною 9–10 н.п. що гібридизуються із ДНК-мішенню при низькій температурі віджигу. Використовується при локальних епідеміологічних дослідженнях.
III. Нуклеотидні послідовності, що повторюються	Метод ампліфікації ентеробактеріальних внутрішньогенних конценсусних повторів, ЕВКП (Enterobacterial repetitive intergenic consensus, ERIC)	Типування більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій.
	Метод ампліфікації екстрагенних паліндромних послідовностей, що повторюються, ЕППП, (Repetitive extragenic palindrome, REP)	Видоспецифічні генетичні локуси.
IV. Специфічна нуклеотидна послідовність	Секвенування	

Незважаючи на різноманітність методів ПЛР-типування, загальним для більшості з них є використання гель-електрофорезу для розділення фрагментів ДНК різної довжини, отриманих від кожного окремого штаму. При цьому порівняльний аналіз індивідуальних електрофоретичних профілів, що проводиться візуально або за допомогою комп'ютера, дозволяє оцінити ступінь генетичного споріднення досліджуваних штамів [16].

Останнім часом ПЛР все частіше використовується для дослідження різних властивостей патогенних мікроорганізмів, зокрема для виявлення стійкості окремих видів збудників до певних лікарських препаратів [14].

Як правило, використання ПЛР для визначення чутливості мікроорганізмів є доцільним лише в тих випадках, коли традиційні фенотипічні методи недостатньо ефективні. Наприклад, визначення чутливості *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів за допомогою культуральних методів займає звичайно від 4 до 8 тижнів. Дослідження молекулярних механізмів лікарської стійкості *M. tuberculosis* і деяких інших збудників дозволило розробити методи на основі ПЛР для швидкого

виявлення генетичних маркерів резистентності [12] (табл. 2).

Існують певні обмеження для використання генетичних методів оцінки лікарської стійкості мікроорганізмів [22]:

- дані про конкретні генетичні механізми резистентності можуть бути відсутні;
- резистентність до певних препаратів часто буває пов'язана із різними механізмами і мутаціями в різних генах, які незалежно впливають на фенотип;
- відсутність міжнародних стандартів і рекомендацій з використання ПЛР для визначення чутливості до антимікробних препаратів.

На сьогоднішній день метод ПЛР має величезне наукове й прикладне значення, з його допомогою були реалізовані масштабні дослідження в галузі медицини та біології. Був здійснений прорив у діагностиці широкого спектра інфекційних і генетичних захворювань, онкопатології.

**Перспективи подальших досліджень.** Накопичена за цей період часу інформація дозволить сформулювати принципово новий персоналізований підхід до комплексного обстеження пацієнтів і виз-

**Таблиця 2.** Визначення резистентності до антибактеріальних препаратів у різних видів

Вид бактерій	Антимікробні препарати	Генетичні механізми резистентності
Стафілококи ( <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermis</i> )	Група β-лактамазних антибіотиків	Наявність гену <i>tes-A</i> , що кодує додатковий пеніцилінзв'язуючий білок
Ентеробактерії ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> )	Група β-лактамазних антибіотиків крім карбапенемів	Мутації у генів β-лактамаз, що розширюють спектри активності цих ферментів
Збудник туберкульозу ( <i>M. tuberculosis</i> )	Ізоніазид	Мутації у генів каталази-пероксидази ( <i>katG</i> ) і <i>inhA</i> , <i>ahpC</i>
	Ріфампіцин	Мутації у гену субодиниці РНК-полімерази ( <i>rpoB</i> )
	Етамбутол	Мутації у гену <i>embB</i> , що кодує синтез арабіногалактана
	Стрептоміцин	Мутації у генів 16S рРНК ( <i>rrs</i> ) і рібосомного білку S12 ( <i>rpsL</i> )
	Піразінамід	Мутації у гену піразінамідази ( <i>rncA</i> )
	Фторхінолони	Мутації у гену А субодиниці ДНК-гірази ( <i>gyrA</i> )

начити альтернативні варіанти терапії з урахуванням особливостей генотипу і популяційної належності збудників. Необхідна імплементація комп'ютерної

програми EpiInfo-продукту, що розповсюджується ВООЗ безкоштовно і який дозволяє систематизувати епідеміологічну інформацію[3].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика / А.И. Арчаков // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 3–7.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак. — М.: Мир, 2002. — 468 с.
3. Годлевский Л.Д. Эпидемиологические исследования: пакет прикладных программ “EpiInfo”: учеб.метод. пособие / Л.Д. Годлевский. — Одесса: ОГМУ, 2009. — 68 с
4. Задорожна В.І. Молекулярна епідеміологія гепатиту А (огляд літератури та власних досліджень) / В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов // Журнал Академії медичних наук України. — 2009. — Т. 15, № 4. — С. 742–751.
5. Запорожан В.М. Молекулярно-генетичні детермінанти виникнення мультифакторіальних захворювань: сучасний стан проблеми і перспективи дослідження / В.М. Запорожан, Ю.Ы. Бажора Ю.М. Ворохта // Інтегративна антропологія. — 2008. — № 2. — С. 4–7.
6. Кирик Д.Л. Молекулярна епідеміологія кампілобактеріозу Д.Л. Кирик // Профілактична медицина. — 2013. — № 3–4. — С.115–122.
7. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Ё. Фрич, Дж. Самбрук. — М.: Мир, 1984. — 536 с.
8. Оберемок В.В. Методические рекомендации к применению ПЦР-метода / В.В. Оберемок. — Симферополь: Издательство Таврического национального университета имени В.И. Вернадского, 2008. — 34 с.
9. ПЦР “в реальном времени” / Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов [и др.]. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 223 с.
10. Современные методы микробиологических исследований / А.В. Семенихина, Т.И. Рахманова, Г.И. Нехаева [и др.]. — Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 2007. — 69 с.
11. Сулимова Г.Е. Анализ полиморфизма ДНК с использованием метода полимеразной цепной реакции / Г.Е. Сулимова, И.Г. Удина, В.В. Зинченко. — М: Макс Пресс, 2006. — 80 с.
12. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми і шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2010. — № 1–2. — С. 4–8.
13. Шагинян И.А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций / И.А. Шагинян // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 82–95.
14. Cockerill F.R. Genetic methods for assessing antimicrobial resistance / F.R. Cockerill // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 43(2). — P. 199–212.
15. Development of a multiplex PCR assay for identification of *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter hyointestinalis* subsp. *hyointestinalis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari* and *Campylobacter upsaliensis* / W. Yamazaki-Matsune, M. Taguchi, K. Seto [et al.] // J. Med. Microbiol. — 2007. Vol. 56 (Pt 11). — P. 1467–1473.
16. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology / A. van Belkum, P.T. Tassios, L. Dijkshoorn [et al.] // J. Clin. Microbiol and Infect. Dis. — 2007. — Vol. 13 (Suppl. 3). — P. 1–46.
17. Курык Д. Development of genoidentification method of *Campylobacter* genus bacteria on base of polymerase chain reaction with universal primers // Abstract book of the 24–th annual meeting of the European society for pediatric infectious diseases (Basel, Switzerland, May 3–5, 2006). — Basel: ESPID, 2006. — P.51–52.
18. Курык Д. Some aspects of molecular epidemiology of campylobacteriosis in Ukraine // Abstract book of the 24–th annual meeting of the European society of clinical microbiology and infectious diseases (Barcelona, Spain, May 10–13, 2014). — [Electronic resource]: Barcelona: ECCMID №-0481. — Mode of access: <http://eccmid.org/barcelona2014>. — Name from screen.
19. Lakhani S.R. Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? / S.R. Lakhani, A. Ashworth // Nat. Rev. Cancer. — 2001. — Vol. 1. — P. 151–158.
20. Methods of studying soil microbial diversity / J.L. Kirk, L.A. Beaudette, M. Hart [et al.] // J. Microbiol. Methods. — 2004. — Vol. 58(2). — P. 169–188.
21. Mullis K.B., Faloona F.A. Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalyzed chain reaction / K.B. Mullis, F.A. Faloona // Methods Enzymol. — 1987 — Vol. 155 (4). — P. 335–350.
22. Pfaller M.A. The clinical microbiology laboratory and infection control: emerging pathogens, antimicrobial resistance, and new technology / M.A. Pfaller // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 25(4). — P. 858–870.
23. Sambrook J. Molecular cloning: laboratory manual. / J. Sambrook, E.F. Fritisch, T. Maniatis. — New York: Cold Spring Harbour Univ. Press., 2005. — 435 p.
24. Theron J. Molecular Techniques for Determining Microbial Diversity and Community Structure in Natural Environments / J. Theron, T.E. Cloete // Critical Reviews in Microbiology. — 2000. — Vol. 26 (1). — P. 37–57.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ  
И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Д.Л. Кирик

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина  
В лекции представлены современные молекулярные методы диагностики инфекционных болезней, определения резистентности возбудителей к химиотерапевтическим препаратам и эпидемиологического маркирования. Освещены принципы постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР), этапы, виды, преимущества и недостатки. Показано использование молекулярных методов при эпидемиологическом анализе.

**Ключевые слова:** молекулярная диагностика, полимеразно-цепная реакция, эпидемиологическое маркирование, маркеры резистентности.

**MOLECULAR TECHNIQUES IN DIAGNOSTIC MICROBIOLOGICAL PRACTICE  
AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS**

D.L. Kyryk

The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The lecture presents modern molecular methods of diagnosis of infectious diseases, the definition of resistant pathogens to chemotherapeutics, and epidemiological principles of typing. The principles of setting of polymerase chain reaction (PCR), stages, types, advantages and shortcomings are presented. Using of molecular methods in epidemiological analysis is discussed.

**Key words:** molecular diagnostics, polymerase chain reaction, epidemiological marking, resistance markers.

---



## До 75-річчя Михайла Антоновича Андрейчина

22 лютого цього року виповнилося 75 років Андрейчину Михайлу Антоновичу, видатному вченому світового рівня, інфекціоністу, епідеміологу, доктору медичних наук, професору, Заслуженому діячу науки і техніки України, члену-кореспонденту Національної академії медичних наук України.

Писати про цю людину і легко і, водночас, важко, оскільки важко перелічити внесок М.А. Андрейчина у розвиток практичної інфектології, епідеміології, в рішення актуальних проблем організації інфекційної служби України.

Михайло Антонович Андрейчин народився 22 лютого 1940 р. в селі Веселівка Тербовлянського району Тернопільської області. Після закінчення Тернопільського медичного інституту у 1963 р. працював лікарем-терапевтом у Бережанському районі, а вже з 1966 р. все своє трудове життя пов'язав з Тернопільським медичним інститутом (нині Тернопільській державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського), пройшовши шлях від клінічного ординатора до завідувача кафедри інфекційних хвороб та епідеміології, проректора з наукової роботи.

Неоціненним є внесок М.А. Андрейчина у галузь клінічної інфектології: він отримав нові дані про особливості біохімічних та імунологічних процесів, розвиток фіброзу печінки при вірусних гепатитах В і С, формування фетоплацентарної недостатності у вагітних на тлі цих гепатитів та ризик трансплацентарної передачі збудника. Описав сім раніше невідомих клінічних симптомів інфекційних хвороб. Вперше розробив термографічну семіотику найпоширеніших інфекційних хвороб (гострих респіраторних вірусних інфекцій, вірусних гепатитів, харчових токсикоінфекцій, шигельозу тощо). Поглибив знання про механізми лікувальної ефективності різних видів ентеросорбентів, антиоксидантів, гепатопротекторів, імуностимуляторів та обґрунтував доцільність їх поєднаного застосування при вірусних гепатитах і гострих кишкових інфекціях бактерійної етіології, що полегшує перебіг захворювань і скорочує термін лікування. Запропонував метод колоносорбції при гострих кишкових інфекціях, що суттєво пришвидшує клінічне одужання і забезпечує санацію кишечника від патогенних мікроорганізмів бездодаткового застосування антибактерійних засобів. Завдяки дослідженням М.А. Андрейчина доведена можливість підвищити ефективність рекомбінантних альфа-інтерферонів та індукторів ендogenous інтерферонуутворення при вірусних гепатитах за умови попередньої дезінтоксикації організму ентеросорбентами. Розроблено аерозольну інтерферонотерапію гострих респіраторних вірусних інфекцій, у т.ч. грипу, і доведено її високу клінічну ефективність. Отримано й впроваджено в лікарську практику протилептоспірозний алогенний імуноглобулін, за допомогою якого вдалося утримати зменшити летальність при тяжких формах недуги.



Михайло Антонович виконав низку праць з історії клінічної інфектології. Узагальнив світовий досвід з медичної протидії біотероризму та обґрунтував необхідність проведення відповідних превентивних заходів в Україні. Здійснив поглиблений аналіз негативного впливу інфекційних хвороб на здоров'я людей та запропонував проведення низки профілактичних і лікувальних заходів для поліпшення демографічної ситуації в країні. Запропонував оптимізувати навчальний процес на кафедрах інфекційних хвороб і епідеміології медичних університетів України і входження їх в європейський освітній простір. Багаторічні дослідження М.А. Андрейчина висвітлені у понад 870 наукових і навчально-методичних працях, у тому числі 38 книгах (монографії, підручники, посібники, довідники тощо), має 56 патентів і авторських свідоцтв на винаходи. Підготував 14 докторів і 33 кандидати наук, заснувавши наукову школу інфекціоністів.

Викликає повагу велика громадська робота Михайла Антоновича як голови Асоціації інфекціоністів України, члена Європейського товариства з хіміотерапії інфекційних хвороб, дійсного члена Нью-Йоркської академії наук, дійсного члена Наукового товариства ім. Шевченка, почесного члена Польського товариства лікарів-епідеміологів та інфекціоністів і Товариства інфекціоністів Литви, академіка Академії наук вищої освіти України, головного редактора всеукраїнського науково-практичного медичного журналу "Інфекційні хвороби", члена редколегій 10 фахових журналів, члена Вченої медичної ради МОЗ України, члена експертної ради ВАК України (1997–2001 рр.).

За свою плідну працю М.А. Андрейчин був нагороджений почесною медаллю Фонду миру, срібною медаллю ВДНГ, орденом Архістратиґа Михаїла і почесною медаллю А. Річинського "За значний внесок у духовність України", всеукраїнською премією ім. С. Подолинського, премією Національної Академії медичних наук України, Нагородою Ярослава Мудрого АН вищої школи України, премією імені Братів Лепких, медаллю "Ветеран праці", медаллю Агапіта Печерського Асоціації інфекціоністів України "За внесок у боротьбу з інфекційними хворобами", багатьма Почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України і Міністерства охорони здоров'я. Його ім'я внесено у Всесвітній бібліографічний довідник видатних людей "Хто є Хто".

Михайло Антонович — людина високої культури, принциповості, вимогливого ставлення до себе і свого оточення. Йому притаманна доброта, уважне і доброзичливе ставлення до людей незалежно від їх соціального статусу і характеру, прагнення стати в нагоді всім, хто потребує його допомоги.

*Вшановуючи Михайла Антоновича Андрейчина, ми пишаємося його великою працездатністю, упевнені, що попереду — багато років плідної, творчої праці, бажаємо йому міцного здоров'я, активного довголіття, наукових звершень на благо українського народу!*

# ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ

До публікації подаються роботи, які містять результати досліджень в галузі профілактичної медицини, огляди літератури, лекції, інші матеріали за розділами „Епідеміологія”, „Мікробіологія”, „Вірусологія”, „Медична паразитологія”, „Діагностика, клініка та профілактика інфекційних хвороб”, які не друкувалися раніше і не перебувають на розгляді щодо публікації в інших видавничих структурах.

1. Стаття повинна супроводжуватися офіційним направленням закладу, в якому виконана робота, експертним висновком про можливість опублікування, бути підписана керівником установи та завірена печаткою, на останній сторінці – власноручні підписи авторів рукопису. Повні імена авторів, академічні звання, посади, адреса, телефон, факс, e-mail повинні бути представлені на окремій сторінці.
2. Рукопис може бути написаний українською, російською або англійською мовою та подається у двох примірниках.
3. **Об'єм оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, резюме, літературу, не повинен перевищувати 15 сторінок; огляду літератури, лекції – 20 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок; інших матеріалів (історичні дати, ювілей) – 2-3 сторінки.**
4. Рукопис друкується через 2 інтервали, з шириною полів зліва, зверху, знизу і справа — 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 14.
5. До друку у виданні приймаються лише статті, які мають такі необхідні елементи:
  - Індекс УДК (універсальний десятковий класифікатор);
  - Ініціали, прізвище автора(ів);
  - Назва роботи прописними буквами напівжирним шрифтом;
  - Повна назва закладу, де виконана робота;
  - Місто, країна, якщо вони не входять до назви закладу;

“Вступ” повинен містити постановку проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);

“Матеріали і методи” вміщують характеристику об'єкту дослідження, методу дослідження, методи статистичної обробки отриманих даних;

“Результати та їх обговорення” висвітлюють отримані дані, їх наукову і практичну значущість;

“Висновки” відображають тільки доведену в роботі інформацію;

“Перспективи подальших досліджень” у даному напрямку;

“Література” включає список усіх джерел, на які є посилання в тексті;

Резюме українською мовою, російською мовою, англійською мовою, ключові слова.

6. Усі фізичні величини та одиниці слід наводити в міжнародних одиницях (SI).
7. Стаття може містити діаграми, графіки, таблиці та фотографії (не більше 5), які не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. Номери таблиць пишуться зверху справа над назвою таблиць. Номер та назва рисунка ставиться внизу під рисунком. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Не допускаються скорочення в назвах таблиць та рисунків. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив), метод фарбування.
8. Список цитованої літератури складається переважно (не менше двох третин) праць останніх 5 років: в оригінальних статтях – 5-15 джерел, в оглядах – не більше 50. У тексті дається посилання на порядковий номер (в квадратних дужках). Список літератури оформляється у відповідності з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, скорочення слів і словосполучень – у відповідності з ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. **Список літератури подається в алфавітному порядку (спочатку українською та російською мовами), потім іноземними. Роботи вітчизняних авторів, які надруковані в іноземній літературі, розміщують серед іноземних джерел. Прізвища іноземних авторів подаються в оригінальному написанні.** У бібліографічному описі наводяться такі дані: прізвище автора(ів), ініціали, повна назва статті, джерело, рік видання, том, номер випуску, сторінки; для книг, монографій вказуються місце видання, видавництво, загальна кількість сторінок. В описі праці кількох авторів (не більше трьох) вказують всіх авторів, в списку літератури її розміщують по прізвищу першого автора. Праці, в яких колектив авторів більше трьох, вносять до списку літератури за початковим словом назви роботи. Після назви роботи, через косу риску, вказують прізвища авторів, ініціали ставлять перед прізвищем. Якщо цитується декілька робіт одного і того ж автора, їх треба вказувати в послідовності видання. Відповідальність за точність бібліографії несе автор.
9. У резюме (не більше 5 рядків) необхідно вказати назву статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, де виконана робота, чітко зазначити мету, об'єкт і методи дослідження, загальні результати та основні висновки. Після резюме подаються ключові слова (до 5-7 слів або словосполучень) у називному відмінку.
10. Електронний рукопис, записаний у форматі RTF або DOC (Microsoft Word), подається на дискетах або іншому електронному носії.

**Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів.** У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються. Рукописи, не прийняті до друку, авторам не повертаються. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу.

**Статті надсилати за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5. Журнал “Профілактична медицина” тел. (044) 275-37-11, E-mail: epidemics@ukr.net**

