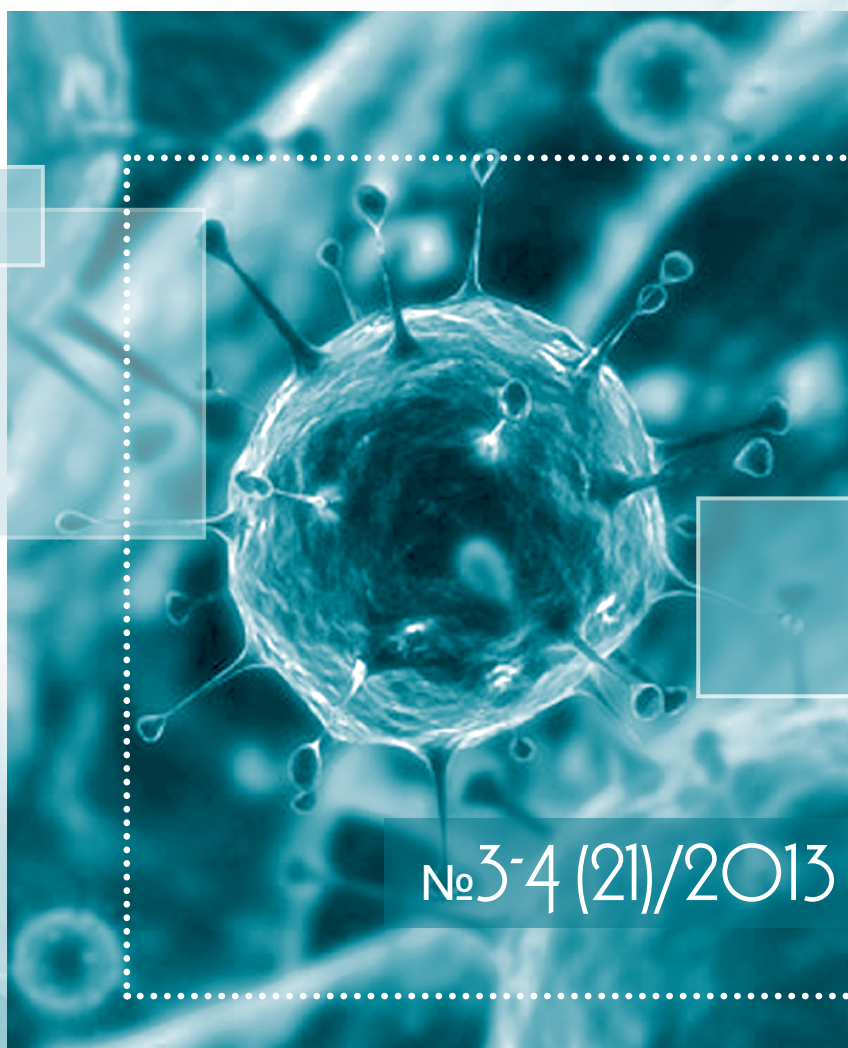


Державна установа
"Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені
Л.В. Громашевського Академії медичних наук України"

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



№3-4 (21)/2013

Головний редактор

В.І. Задорожна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Алексєєнко В.В.

Бодня Є.І.

Зарицький А.М.

Колеснікова 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.

Сергеєва 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 27 грудня 2013 р., протокол № 14.

Виготовлення оригінал-макета та друк:

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

тел. (044) 455-91-52, E-mail: dia@onconet.kiev.ua

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

Здано в набір 24.01.2014. Підписано до друку 25.02.2014.

Формат 60×84/8. Друк офсетний. Ум. др. арк. 10,7.

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

№ 3-4 (21)/2013

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

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

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Марциновська В.А.

Серологічне обстеження вагітних на маркери ВІЛ — інформаційна основа профілактики передачі збудника від матері до дитини: український досвід 3

Люльчук М.Г.

Характеристика субтипової структури ВІЛ на різних стадіях епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні..... 9

Кузін І.В.

Використання комп'ютерної програми Spectrum/err для розрахунку чисельності людей, які живуть з ВІЛ 14

Сергеева Т.А., Бугаєнко Н.С.

Епідемічна тенденція захворюваності на ВІЛ-Інфекцію та інфекції, що передаються статевим шляхом, в сучасних умовах (на прикладі м. Київ).... 20

Кислих О.М., Максименко О.В., Круглов Ю.В., Нгуєн І.В., Ватаманюк М.Ю.

Чи впливають обсяги обстежень на показник інфікованості ВІЛ уразливих груп населення? 29

Хоронжевська І.С., Мартинюк Г.А., Шевченко Г.М., Резніков А.П., Мороз В.О.,

Шахгільдян Й.В., Михайлов М.І.

Епідемічний процес гепатиту С у Рівненській області..... 35

Бень І.І., Білецька Г.В., Королюк О.В., Семенишин О.Б.

Клініко-епідеміологічна характеристика гранулоцитарного анаплазмозу людини у західному регіоні України 41

Виноград Н.О., Скальська Н.І.

Клініко-епідеміологічні особливості коксієльозу у людей за даними госпітального нагляду 46

Покровська Т.В.

Сучасні підходи до діагностики і клініки гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції 50

<i>Голубка О.С., Онищенко О.В., Міроненко А.П.</i>	
Оцінка наслідків тяжких форм грипу та летальності серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009–2010 років в Україні.....	55
<i>Федорченко С.В., Антоняк С.Н.</i>	
Розповсюдження генотипів і реплікативна активність HCV у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та хворих на хронічний гепатит С.....	59
<i>Руденко А.О., Муравська Л.В., Дьяченко П.А., Пархомець Б.А., Луценко В.Ю., Сидорова Ж.П.</i>	
Клінічні особливості та наслідки герпесвірусних уражень нервової системи з поліорганною патологією.....	63
<i>Говорова Д.В., Панасюк Е.Л.</i>	
Микозы центральной нервной системы.....	71
<i>Трохименко О.П., Панчук С.І., Гуменюк М.І., Дзюблик І.В.</i>	
Визначення <i>in vitro</i> віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів — як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми.....	78
<i>Романцов М.Г., Шульдяков А.А., Сологуб Т.В.</i>	
Особенности течения кишечных инфекций с фармакоэкономической оценкой эффективности патогенетической терапии.....	84

ОГЛЯДИ

<i>Задорожная В.И.</i>	
Вопросы классификации энтеровирусов человека и характеристика их некоторых “новых” типов.....	90
<i>Мокиенко А.В.</i>	
Биопленки госпитальных экосистем: от инфекции до бактериоциногении.....	102
<i>Янковский Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С.</i>	
Создание новых комплексных препаратов на основе биомассы пробиотических бактерий и геля смектита.....	108
<i>Кирик Д.Л.</i>	
Молекулярна епідеміологія кампілобактеріозу.....	115

ДОСВІД РОБОТИ

<i>Подалваленко А.П., Касьянова О.М., Задорожна В.І.</i>	
Модель формування компетентного фахівця з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями.....	122
<i>Романцов М.Г., Мельникова І.Ю.</i>	
Особенности реформирования медицинского образования в России.....	128

ЮВІЛЕЇ

Андрій Михайлович Сердюк до 75-річчя від дня народження.....	135
До ювілею академіка Ісака Михайловича Трахтенберга.....	137
До 80-річчя професора Володимира Васильовича Алексеєнка.....	140

В.А. Марциновська^{1,2}

СЕРОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ НА МАРКЕРИ ВІЛ — ІНФОРМАЦІЙНА ОСНОВА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧІ ЗБУДНИКА ВІД МАТЕРІ ДО ДИТИНИ: УКРАЇНСЬКИЙ ДОСВІД

¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ²ДУ “Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України”, м. Київ

У роботі представлені результати двократного обстеження вагітних на наявність антитіл до ВІЛ, проведений аналіз своєчасності обстеження жінок в залежності від термінів вагітності, виявлені причини інфікування ВІЛ новонароджених дітей. Встановлено, що на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні потребують удосконалення підходи до обстеження вагітних на ВІЛ-інфекцію з метою зниження кількості випадків передачі ВІЛ від матері до дитини.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, тестування, вагітні, профілактика, діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками.

Епідемія ВІЛ-інфекції залишається серйозною проблемою охорони здоров'я для багатьох країн світу та продовжує негативно впливати на репродуктивний потенціал населення. Сучасні тенденції розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції свідчать про збільшення жінок, залучених до епідемії. Щороку реєструють понад 2,5 мільйонів вагітних серед ВІЛ-позитивних жінок. Починаючи з 1995 р., завдяки впровадженню заходів профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ, у світі було попереджено більше 350 000 нових випадків інфікування дітей [6, 9].

Однією з важливих складових програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) є серологічне обстеження вагітних на антитіла до ВІЛ (анти-ВІЛ). Тестування вагітних проводиться з метою визначення ВІЛ-статусу жінки та у випадку підтвердження позитивного результату — надання їй медичної та немедичної допомоги, а також профілактичної антиретровірусної терапії (АРТ) для попередження передачі ВІЛ майбутній дитині. Сьогодні в багатьох країнах світу реалізуються широкомасштабні програми, що направлені на досягнення більш повного обстеження всіх вагітних на наявність ВІЛ-інфекції, завдяки яким збільшилась кількість тестувань і кількість виявлених ВІЛ-позитивних жінок. У країнах Східної Європи та Центральної Азії відмічається високий рівень

охоплення жінок послугами допологової допомоги (98%), що дає можливість провести консультування та тестування на серологічні маркери ВІЛ для більшості вагітних під час надання стандартних послуг в антенатальному періоді [7].

В Україні щорічно вагітніють майже 500 тисяч жінок. Охоплення плановим обстеженням на маркери ВІЛ вагітних в країні з 2008 р. складає 95–99%. Частка ВІЛ-позитивних жінок серед загальної кількості вагітних має тенденцію до зниження — з 0,89% у 2010 р. до 0,80% у 2012 р. [5].

У рамках глобальної стратегії ЮНЕЙДС та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо повного викорінення передачі ВІЛ від матері до дитини Україна, поряд з іншими країнами — членами ООН, зобов'язалась зміцнювати та розширювати програми ППМД до 2015 р. [9]. За останнє десятиріччя програма ППМД стала однією за найбільш успішних заходів протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні. Частота передачі ВІЛ від матері до дитини на національному рівні зменшилася майже в 6 разів — з 27,8% у 2001 р. до 4,9% у 2010 р. [5]. Проте, не зважаючи на певний успіх програми ППМД, проблема педіатричної ВІЛ-інфекції та СНІДу залишається надзвичайно актуальною для України. Кількість дітей, які щорічно інфікуються ВІЛ від матері перинатальним шляхом або при грудному вигодовуванні, не зменшується та складає біля 200 осіб [11]. Незважаючи на досягнутий прогрес та наростаючу увагу до даної проблеми, потребують подальшої розробки питання до підвищення ефективності серологічного обстеження вагітних на ВІЛ-інфекцію з метою найвищого рівня охоплення необхідними заходами для попередження передачі збудника від матері до дитини.

Мета роботи: визначити провідні фактори, що сприяють передачі ВІЛ від матері до дитини на сучасному етапі епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні.

Матеріали та методи досліджень

Для проведення епідеміологічного аналізу були використані:

- дані статистичних форм звітності № 2 — ВІЛ/СНІД (річна) “Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)” та № 63 (річна) “Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини”;
- результати дослідження “Соціально-демографічні та медичні детермінанти ризику передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні”, у якому представлений ретроспективний аналіз обстеження 200 пар: ВІЛ-інфіковані матері — ВІЛ-інфіковані діти, проведений за даними медичної документації та соціологічного опитування у 5 регіонах України (АР Крим, Дніпропетровська, Донецька, Запорізька та Одеська області).

У роботі були застосовані епідеміологічний та статистичний методи дослідження [3].

Результати та їх обговорення

У 2008 р. в Україні відбулась зміна домінуючих шляхів передачі ВІЛ — з штучного парентерального, при вживанні ін’єкційних наркотичних речовин, на статевий, переважно при гетеросексуальних контактах, питома вага якого з урахуванням частоти передачі збудника від матері до дитини досягла у 2012 р. 62,5% (рис. 1).

Зростання епідемічної значимості статевого шляху інфікування ВІЛ призвело до поступового збільшення частки жінок репродуктивного віку серед осіб з новими випадками ВІЛ-інфекції (з 41 у 2005 р. до 44% у 2012 р.) та кількості дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками (з 2273 у 2005 р. до 4048 у 2012 р.).

Загальною тенденцією останніх років в Україні є поступове зменшення кількості жінок з вперше встановленим ВІЛ-позитивним статусом серед загальної кількості ВІЛ-позитивних вагітних (табл. 1).

Серологічне обстеження вагітних на анти-ВІЛ набуло ключового значення для попередження перинатальної передачі збудника. У 2001 р. в Україні почалась реалізація державної програми щодо попередження передачі ВІЛ від матері до дитини, у рамках якої всі регіони України були централізовано (за рахунок коштів державного бюджету) забезпечені тест-системами для виявлення анти-ВІЛ, що призвело до зростання кількості тестувань серед вагітних. За даними сероепідеміологічного моніторингу у період 2001–2008 рр. спостерігалось щорічне збільшення не тільки кількості обстежень вагітних (код обліку 109) — з 599,1 тис. до 1 175,6 тис., але й їх долі у загальній кількості обстежень на ВІЛ — з 27,9 до 36,6%. У цей же період при обстеженні жінок за кодом 109 зросла кількість ВІЛ-позитивних результатів (з 1 325 до 3 973), та рівень

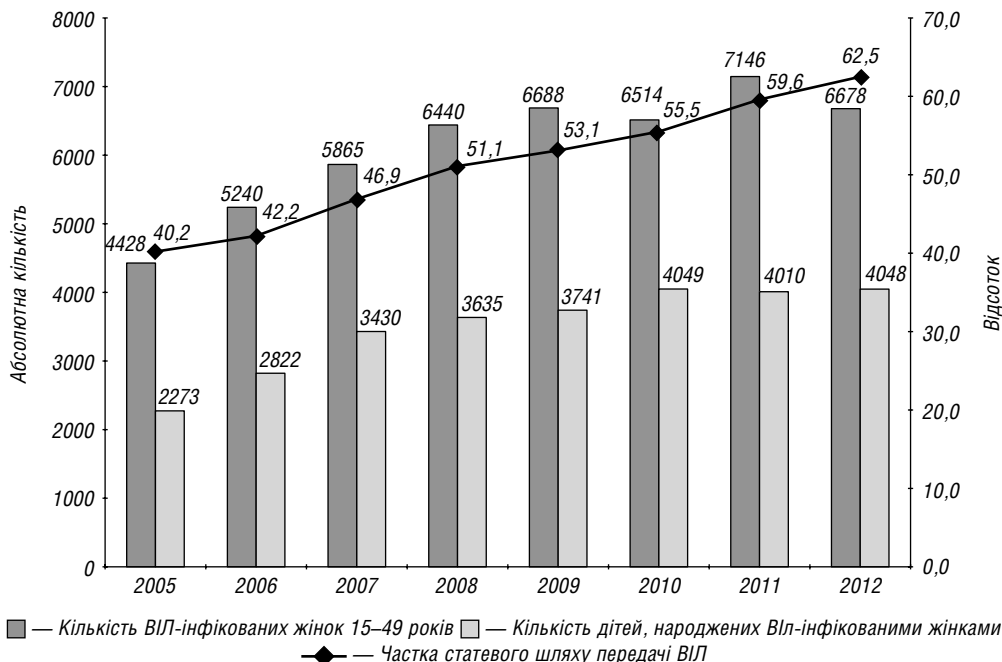


Рисунок 1. Динаміка кількості ВІЛ-позитивних жінок репродуктивного віку, дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, та частки статевого шляху інфікування ВІЛ серед нових випадків ВІЛ-інфекції

Таблиця 1. Динаміка офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції у вагітних в Україні

Показники	Роки				
	2008	2009	2010	2011	2012
Загальна кількість ВІЛ-позитивних вагітних з них:	4916	5281	5099	4571	4213
кількість вагітних з відомим ВІЛ-статусом до вагітності	983	1353	1675	1514	1897
Кількість та питома вага вагітних, вперше виявлених під час вагітності, пологів або після пологів	$\frac{3933}{(80,0\%)}$	$\frac{3928}{(74,4\%)}$	$\frac{3424}{(67,2\%)}$	$\frac{3057}{(55,3\%)}$	$\frac{2316}{(55,0\%)}$

інфікованості ВІЛ серед них (з 0,22 до 0,34%). У наступних 2009–2012 рр. на тлі майже однакового з попередніми роками числа проведених тестувань зменшилася кількість нових випадків інфікування ВІЛ серед вагітних (рис. 2). Така ситуація, з одного боку, могла стати наслідком позитивного впливу заходів первинної профілактики ВІЛ-інфекції, що реалізуються до 2015 року в рамках Державної програми “Репродуктивне здоров’я нації”, та спрямовані на підвищення інформованості з питань ВІЛ-інфекції та СНІДу і формування безпечної статевої поведінки у населення, у тому числі серед жінок репродуктивного віку. З іншого боку, останні дані офіційної статистики та результати біоповеденкових досліджень щодо зменшення числа нових випадків ВІЛ-інфекції серед споживачів ін’єкційних наркотиків [5], можуть свідчити про зниження ризику інфікування ВІЛ статевим шляхом жінок, у тому числі вагітних, від чоловіків — представників груп підвищеного ризику, які за ретроспективними даними декількох епідеміологічних досліджень у 40–60% випадків були джерелами інфікування ВІЛ для їх статевих партнерів [10, 11].

Відповідно до чинної нормативної бази (спільний наказ МОЗ України, МОН, ДПС № 740/1030/4154/321/614а від 23.11.2007 р.)

тестування вагітних на ВІЛ-інфекцію здійснюється за поінформованою згодою жінки та рекомендується проводити двічі під час вагітності. Період часу проведення першого та другого обстеження залежать від терміну вагітності на момент становлення жінки на облік до жіночої консультації. Обстеження жінки у першому триместрі вагітності є важливим заходом ППМД, оскільки виявлення ВІЛ-позитивного статусу дозволить своєчасно вирішити питання щодо подальших репродуктивних планів та у випадку збереження вагітності — запобігти ускладненням й отримати АРТ. Відповідно до Клінічного протоколу з акушерської допомоги “Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини”, що затверджений наказом МОЗ України № 716 від 14.11.2007 р., профілактика антиретровірусними препаратами повинна розпочинатися не пізніше 26 тижнів вагітності для ВІЛ-позитивних жінок, які не потребують АРТ за станом здоров’я.

За статистичними даними 2012 р. ВІЛ-позитивний статус вагітним, роділлям та породіллям був встановлений у наступні терміни вагітності: до 12 тижнів — у 33,4% жінок, 12–26 тижнів — 45,9%, після 26 тижня — 15,7%, під час та після пологів — 5,0%. Таким чином, 20,7% жінок з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції дізналися про

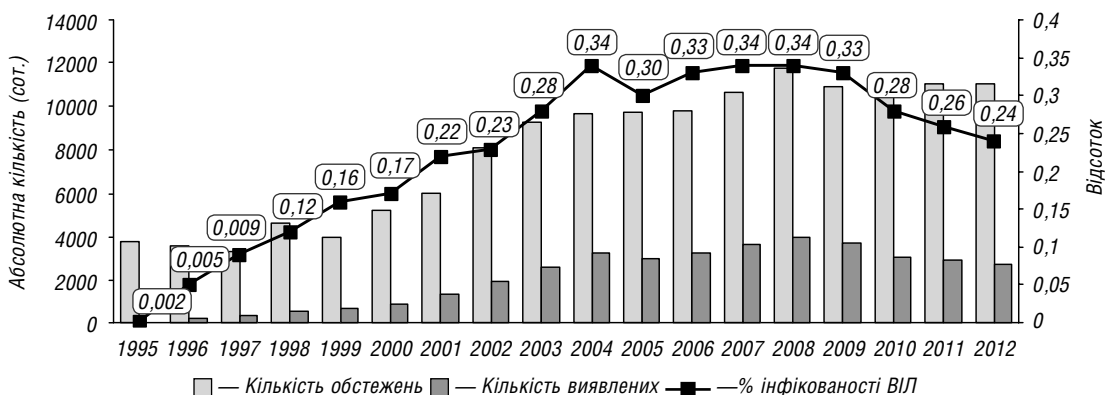


Рисунок 2. Обстеження на наявність антитіл до ВІЛ вагітних в Україні (код 109)

свій ВІЛ-позитивний статус тільки у III триместрі вагітності або не знали взагалі про нього під час вагітності, не отримали комплекс медичних послуг щодо профілактики вертикальної передачі ВІЛ та мали ризик заразити майбутню дитину. У 2012 р. відсоток ВІЛ-позитивних вагітних, у яких ВІЛ-статус був встановлений після 26 тижнів вагітності, у пологах та після пологів, перевищував середньоукраїнський показник у 10 регіонах України (рис. 3).

Відповідно до чинного законодавства, всі вагітні з підтвердженим ВІЛ-позитивним статусом повинні встати на облік у заклади служби профілактики та боротьби зі СНІДом для подальшого клініко — лабораторного обстеження, медичного нагляду та отримання АРТ з метою профілактики вертикальної передачі ВІЛ. У 2012 р. серологічні маркери ВІЛ були виявлені у 2 703 вагітних, з них 2316 жінок перебували на обліку в центрах СНІДу, а показник охоплення диспансерним наглядом складав 85,7%, що вище ніж аналогічний показник серед загальної кількості ВІЛ-позитивних осіб в Україні (68,8%). Однак, 387 вагітних з встановленим вперше у житті ВІЛ-позитивним статусом не були зареєстровані у закладах служби профілактики та боротьби зі СНІДом, були також відсутні дані про репродуктивні плани цих жінок. Але у частини з них, вагітність завершилася пологами, і у найкращому випадку, профілактичні заходи були проведені жінці тільки у пологах, а її дитині — після народження.

Більша частина вагітних з вперше встановленим в житті діагнозом ВІЛ-інфекції (98%) виявляється при первинному тестуванні (код 109.1), що здійснюється при взятті вагітної на облік у жіночу консультацію, незалежно від репродуктивних планів

жінки, а також у пологовому будинку, якщо жінка не перебувала на обліку в жіночій консультації під час вагітності.

За останні 5 років (2008–2012 рр.) в Україні спостерігалась позитивна тенденція зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних за кодом 109.1: 0,56%, 0,55%; 0,48%; 0,47%, 0,45%, відповідно. Проте, у 2012 р. даний показник варював у широких межах по регіонах України — від 0,07% до 1,08%. Найвищі рівні поширеності ВІЛ у жінок за кодом 109.1 були зареєстровані у Донецькій (0,88%), Миколаївській (0,82%), Київській (0,75%), Одеській (0,73%) областях та м. Києві (0,63%) (табл. 2). Такі дані, згідно з оцінками ВООЗ та ЮНЕЙДС, можуть бути передвісником інтенсивного розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та можливості його генералізації на окремих територіях України [8].

Серологічне обстеження жінок, в яких виявлено анти-ВІЛ за результатами другого тестування, реєструють за кодом 109.2, і аналіз цих результатів дозволяє визначити випадки недавнього інфікування ВІЛ. Тобто, якщо при первинному обстеженні жінка мала негативний результат щодо наявності анти-ВІЛ, вона могла знаходитись у “сероконверсійному вікні”, або ж дійсно інфікувалася у період між первинним та повторним обстеженнями.

Показник поширеності ВІЛ серед вагітних за кодом 109.2 в Україні залишається на низькому рівні з 2005 р. (0,01–0,08%). Кількість виявлених ВІЛ-позитивних вагітних при другому тестуванні знизилась за період 2008–2012 рр. в 6,5 разів — з 410 до 63, але такі жінки не отримали профілактичне лікування для попередження передачі ВІЛ від матері до дитині у повному обсязі.

У 2012 році в Україні за ініціативою Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні було проведено

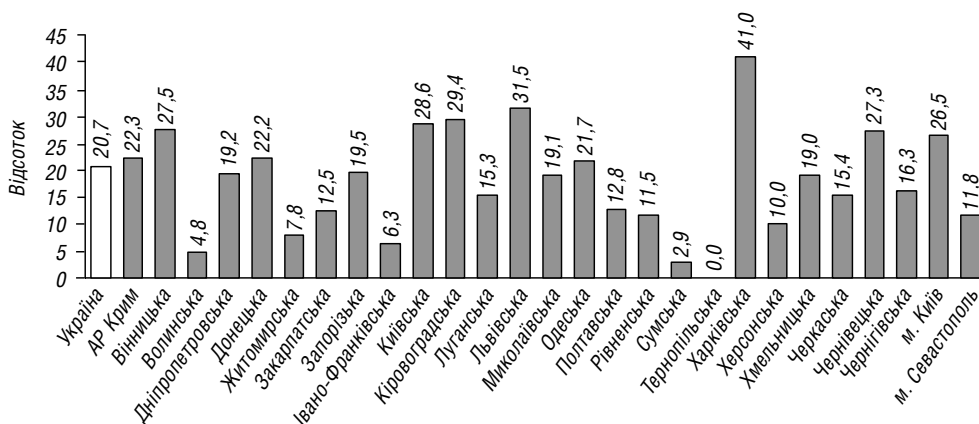


Рисунок 3. Питома вага ВІЛ-позитивних вагітних, у яких ВІЛ-статус встановлений після 26 тижнів вагітності, у пологах та після пологів по регіонах України (від числа вагітних з вперше в житті встановленим ВІЛ-позитивним статусом) у 2012 р.

Таблиця 2. Поширеність ВІЛ серед вагітних по регіонах України за результатами першого тестування на ВІЛ-інфекцію (код 109.1) у 2012 році

Регіони	Поширеність ВІЛ, (%)	Регіони	Поширеність ВІЛ, (%)
АР Крим	0,46	Одеська	0,73
Вінницька	0,22	Полтавська	0,25
Волинська	0,14	Рівненська	0,12
Дніпропетровська	1,08	Сумська	0,28
Донецька	0,88	Тернопільська	0,03
Житомирська	0,36	Харківська	0,20
Закарпатська	0,07	Херсонська	0,36
Запорізька	0,23	Хмельницька	0,25
Івано-Франківська	0,09	Черкаська	0,34
Київська	0,75	Чернівецька	0,08
Кіровоградська	0,58	Чернігівська	0,39
Луганська	0,25	м. Київ	0,68
Львівська	0,20	м. Севастополь	0,29
Миколаївська	0,82	Україна	0,45

спеціальне дослідження “Соціально-демографічні та медичні детермінанти ризику передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні” за участю ДУ “Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України”, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, Інституту соціальних експертиз НАН України. За результатами вказаного дослідження у 11,1% випадках (22 дитини) інфікування ВІЛ дитини від матері відбулося на тлі 2-х негативних результатів тестування матері під час вагітності, що може бути пояснено “сероконверсійним вікном” під час другого обстеження або інфікуванням жінки одразу після пологів. У таких випадках передача ВІЛ від матері до немовля могла відбутися через грудне вигодовування. Слід підкреслити, що невиявлені випадки ВІЛ-інфекції у вагітних, особливо на тлі високого рівня вірусного навантаження ВІЛ у крові жінці, як правило, призводять до практично 100% передачі збудника інфекції дитині [1, 4].

За різними джерелами даних у деяких країнах світу рекомендовано проводити перед пологами планове третє тестування вагітних на серологічні маркери ВІЛ, що, як вважають, сприяє більш повному виявленню ВІЛ-позитивних жінок та зниженню ризику передачі ВІЛ дитині завдяки антиретровірусній профілактиці [2]. Триразове тестування

на ВІЛ-інфекцію також пропонується вагітним згідно з рішенням департаментів охорони здоров'я суб'єктів Російської Федерації: при взятті жінки на облік у жіночу консультацію, на 34–36 тижні вагітності (якщо інфікування не було виявлено при першому тестуванні) та у пологах (за допомогою експрес-тестів). В Україні трикратне обстеження на ВІЛ-інфекцію вагітних вперше започатковано в АР Крим, що затверджено наказом МОЗ АР Крим у 2012 р., у рамках якого третє тестування на ВІЛ проводиться на 32 тижні вагітності, якщо при другому дослідженні (22–23 тижні) був отриманий негативний результат.

Таким чином, незважаючи на високий рівень охоплення обстеженням на ВІЛ-інфекцію вагітних в Україні (99%), ефективність заходів з ППМД обмежується пізнім виявленням інфекції у вагітних, неповним охопленням диспансеризацією ВІЛ-позитивних вагітних, наявністю випадків “сероконверсійного вікна” при першому та другому тестуванні. Такий стан потребує розробки нормативно-правової бази щодо удосконалення підходів до обстеження вагітних, оптимізації кількості їх проведення, ведення випадків передачі ВІЛ від матері до дитини — “кейс-менеджмент”, що включатиме медичний та соціальний моніторинг впроваджених профілактичних заходів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Висновки

1. В Україні щорічно спостерігається зменшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції серед вагітних, як за даними офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих громадян України, так і за результатами сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ-інфекції.

2. Встановлено, що питома вага жінок, які своєчасно не обстежуються на наявність анти-ВІЛ та не отримують антиретровірусну профілактику в повному обсязі, залишається достатньо високою. У 2012 році 20,7% ВІЛ-позитивних жінок виявлені у пізні терміни — після 26 тижнів вагітності, у пологах та після пологів, 14,3% — не перебували під медичним наглядом у закладах служби профілактики та боротьби зі СНІДом.

3. Показник інфікованості вагітних ВІЛ за результатами першого тестування свідчить про те, що на тлі зниження інтенсивності епідемічного про-

цесу ВІЛ-інфекції в цілому по Україні, на окремих її територіях є ознаки генералізації епідемії.

4. Результатами спеціального дослідження показано, що невизначений ВІЛ-позитивний статус вагітної на тлі 2-х серонегативних результатів обстеження призводить до інфікування дитини збудником перинатально або при грудному вигодовуванні.

5. Для досягнення повноти виявлення ВІЛ-позитивних вагітних необхідно розробити нормативно-методичні рекомендації щодо удосконалення підходів до обстеження і оптимізації кількості їх проведення, регламентувати впровадження третього тестування на ВІЛ.

Перспективи подальших досліджень полягають у детальному аналізі випадків інфікування ВІЛ вагітних та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, удосконалення профілактичних заходів щодо попередження передачі ВІЛ від матері до дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бартлетт Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. П. Фал — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
2. Детальное руководство по ведению ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности. Британская ВИЧ-ассоциация. — 2008. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.bhiva.org/PregnantWomen2008.aspx>
3. *Беренжи А.* Медицинская статистика понятным языком. — Москва: Практическая медицина, 2007. — 287 с.
4. ВИЧ-инфекция в перинатологии / под ред. В.Н. Запорожана, Н.Л. Аряева. — К.: Здоров'я, 2000. — 187 с.
5. Гармонізований звіт України про досягнутий прогрес у здійсненні національних заходів у відповідь на епідемію СНІД. Звітний період: січень 2010 р. — грудень 2011 р. / МОЗ України, 2012. — 240 с.
6. Глобальная эпидемия СПИДа 2011. Влияние расширения доступа к лечению на тенденции в развитии эпидемии / ВОЗ, ЮНЭЙДС, 2012. — 22 с.
7. Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. — Санкт-Петербург; Вашингтон, 2012. — 600 с.
8. Методические рекомендации по второму поколению эпидемиологического надзора за ВИЧ. Рабочая группа по глобальному эпиднадзору за ВИЧ/СПИДом и СПИ / ЮНЭЙДС, ВОЗ. — Женева, 2000. — 34 с.
9. Стратегия на 2011–2015 годы. В направлении цели “ноль”: ЮНЭЙДС, 2010. — 64 с.
10. Что происходит? (Quo vadis?) Роль потребителей инъекционных наркотиков в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине / Жан-Поль Грудн, А.М. Щербинская, Ю.В. Круглов, В.А. Марциновская и др. — К., 2005. — 24 с.
11. *Saxton J.* Previous reproductive history and post-natal family planning among HIV-infected women in Ukraine / J. Saxton, R. Malyuta, I. Semenenko // HumanReproduction. — 2010. — Vol. 00, iss.0. — P. 1–8.

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ НА МАРКЕРЫ ВИЧ — ИНФОРМАЦИОННАЯ ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ОТ МАТЕРИ К РЕБЕНКУ: УКРАИНСКИЙ ОПЫТ

В.А. Марциновская^{1,2}

¹ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевського НАМН Украины”, г. Киев

²ГУ “Украинский центр по контролю за социально опасными болезнями МЗ Украины”, г. Киев

В работе представлены результаты двукратного обследования беременных на наличие антител к ВИЧ, проведен анализ своевременности обследования женщин в зависимости от сроков беременности, выявлены причины инфицирования ВИЧ новорожденных. Установлено, что на современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине необходимо совершенствовать подходы к обследованию беременных на ВИЧ-инфекцию с целью снижения количества случаев передачи ВИЧ от матери к ребенку.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тестирование, беременные, профилактика, дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами.

THE HIV SEROLOGICAL TESTING OF PREGNANCY IS INFORMATION BASE OF PREVENTION OF HIV TRANSMISSION FROM THE MOTHER TO CHILD: THE UKRAINIAN EXPERIENCE

V.A. Martcynovska^{1,2}

¹SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev
²SI “Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine”, Kiev
 The results of HIV twice testing of pregnant, the analysis of the testing timeliness of women, depending on the gestational period, the causes HIV infection in newborns are presented in the article. It is established that the improving approaches to HIV screening of pregnant women to reduce the number of cases of HIV transmission from mother to child is required at the present HIV epidemic stage in the Ukraine.

Key words: HIV infection, testing, pregnant, prevention, children born by HIV-infected women.

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

М.Г. Люльчук

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБТИПОВОЇ СТРУКТУРИ ВІЛ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

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

Надано характеристику субтипової структури популяції ВІЛ до та після впровадження в Україні широкомасштабної антиретровірусної терапії.

Встановлено динамічну зміну субтипової структури ВІЛ в Україні: до 2004 року переважав субтип А (65,7%), субтип В складав 25,7%, С — 4,3%, D — 2,9%, рекомбінантна форма CRF03_AB — 1,4%. Після впровадження широкомасштабної АРТ (2006–2007 рр.) питома вага субтипу А ВІЛ-1 знизилася до 54,8%, субтипу В — до 6,5%, рекомбінантна форма CRF01_AE склала майже третину зразків (26,7%). На теперішній час (2011–2012 рр.) домінуюча роль в Україні залишається за субтипом А — 89,2%, субтип В складає 10,2%, зареєстровано поодинокі випадки субтипу G — 0,6%.

Ключові слова: вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), антиретровірусна терапія (АРТ), генотипування ВІЛ, субтипова структура популяції ВІЛ, субтипи ВІЛ, епідемічний процес ВІЛ-інфекції.

Епідеміологічне вивчення шляхів передачі ВІЛ вказує на можливість широкого обміну генетичним матеріалом між вірусами різних субтипів, що обґрунтовує можливість одночасної циркуляції поліморфної за своєю структурою популяції збудника [13].

Найбільшого розповсюдження у світі набув субтип В ВІЛ-1, який переважає в країнах Західної Європи, Південної та Північної Америки, в Канаді, Японії, Австралії. На сьогоднішній день субтип В

поширюється як статевим (гомосексуальним та гетеросексуальним) шляхом, так і в середовищі споживачів ін'єкційних наркотиків парентеральним шляхом, на відміну від 90-х років, коли з субтипом В пов'язували, переважно, ураження гомосексуалістів в розвинених країнах [18, 19].

Останнім часом в світі зросла кількість не В субтипів ВІЛ-1: найчастіше виявляються субтипи А, С, D, рідше — G та CRF01_AE. Так, в країнах Центральної та Західної Африки поширені всі субтипи ВІЛ-1 групи М, хоча домінують в цьому регіоні віруси субтипів А та С. Для країн Південно-Східної Азії та Таїланду характерною є рекомбінантна форма CRF01_AE ВІЛ-1. В Бразилії, Румунії та деяких країнах Центральної Африки домінує субтип F ВІЛ-1. Епідемію в Індії спричинено вірусом субтипу С. Субтип G виявляється в Габоні, на Тайвані, в Конго. Слід зазначити, що субтипи H, J, та K ВІЛ-1 зустрічаються із значно меншою частотою [2, 7, 14].

Що стосується шляхів інфікування, то серед осіб з європейських країн, інфікованих статевим (гетеросексуальним) шляхом, виявлено значний спектр рекомбінантних форм, які мають філогенетичний зв'язок із субтипами вірусу, що циркулюють в африканських країнах, де поряд з високим рівнем кількості ВІЛ-інфікованих осіб встановлено значне різноманіття субтипів ВІЛ-1 [2,7]. Це, скоріш за все, пов'язано з активними

© М.Г. Люльчук

міграційними процесами в світі, розширенням економічних та політичних зв'язків між країнами, розвитком міжнародного туризму.

Формування рекомбінантних форм вірусів викликає значний інтерес, оскільки вони характеризуються різними біологічними властивостями, чутливістю до антиретровірусних препаратів та особливостями епідемічних проявів [2].

Теоретично в рекомбінації може брати участь будь-яка ділянка геному ВІЛ, але найбільша інформація щодо цього питання накопичена при порівнянні генів *gag* та *env*. Особливий інтерес викликають віруси, які за геном *env* відносяться до субтипу Е, а за геном *gag* — до субтипу А ВІЛ-1 (рекомбінант А/Е або CRF01_AE) [20]. Обов'язковою умовою рекомбінації є включення в одну вірусну частинку 2-х копій РНК, що належать до різних субтипів. Ймовірно, це відбувається при одномоментному зараженні вірусами двох різних субтипів.

В епідеміологічному ракурсі значний інтерес представляють дослідження субтипів ВІЛ-1 в країнах, з якими Україна історично підтримувала тісні економічні та культурні зв'язки.

На територію колишнього Радянського Союзу ВІЛ-1 було занесено з Африканського континенту через громадян, які працювали в Африці, туристів та іноземних студентів, що приїздили на навчання. Всі вони інфікувались статевим (гетеросексуальним) шляхом. Це призвело до появи значного спектру генетично різноманітних вірусів: на початку 90-х рр. на цій території циркулювали 8 субтипів, з них переважав субтип В [1,4]. До 1994 р. в середовищі споживачів ін'єкційних наркотиків вірус не виявлявся [6].

Особливістю ранньої стадії епідемії було не тільки різноманіття субтипів ВІЛ-1, але й суттєві розбіжності в межах одного субтипу. Генетичні дистанції між ізолятами ВІЛ-1 субтипу В, виділеними в країнах СНД, сягали 22%, в той же час вони, як правило, не перевищували 15% в межах одного субтипу. На основі цих даних було зроблено висновки про множинне та незалежне проникнення різних субтипів ВІЛ-1 на територію СНД [3].

Ситуація різко змінилася після того, як субтип А ВІЛ-1 потрапив в середовище споживачів ін'єкційних наркотиків спочатку на півдні України, а потім в Білорусії, Молдові, Росії, пізніше — в Казахстані, країнах Балтії, республіках Закавказзя [11, 16].

Серед дослідників існує думка, що в будь-якій країні превалює той субтип ВІЛ-1, який першим потрапив в середовище ін'єкційних наркоспоживачів. Наші дослідження 2001–2003 років показали, що в Україні склалась нестандартна ситуація, оскільки,

незважаючи на, практично, одночасне потрапляння “Одеського” варіанту ВІЛ-1 генотипу А та “Миколаївського” варіанту генотипу В у середовище СН, найбільшого поширення в країні набув генотип А, в той час, як розповсюдження генотипу В залишилось обмеженим [5].

Причини наведеної ситуації остаточно не з'ясовані, проте можна припустити, що у генотипів А і В ВІЛ-1 різні темпи еволюції, оскільки субтип А більш активно “залучає” до рекомбінації інші субтипи. По-друге, м. Миколаїв протягом тривалого часу залишався закритим містом з обмеженим доступом, в той час, як Одеса — це головний міжнародний порт України та велике курортне місто. Тому “Одеський” субтип А не тільки швидко поширився на теренах України, але й вразив країну, з якими традиційно підтримуються тісні культурні та економічні стосунки (насамперед, це країни Східної Європи).

Останнім часом з'являється все більше робіт, в яких досліджується вплив антиретровірусних препаратів на субтипове різноманіття ВІЛ та здатність окремих субтипів індукувати розвиток резистентних штамів [18, 19, 21].

Метою роботи було оцінити, чи вплинуло впровадження широкомасштабної АРТ (в 2004 р.) на субтипову структуру популяції ВІЛ в Україні.

Матеріали та методи

Дослідження проводились в рамках співробітництва між ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”, ДУ “Український центр контролю за соціально-хворобами МОЗ України”, Регіональним Бюро ВООЗ в Україні та науково-дослідним центром NAMRU-3 (Naval American Medical Research Unit, м. Каїр, Єгипет).

Для одержання зразків плазми крові відбирали в пробірки типу “Vacurette®” з 6% розчином ЕДТА з розрахунку 50 мкл ЕДТА на 1 мл крові.

Генотипування ВІЛ-1 проводили за допомогою методу порівняльного аналізу електрофоретичної рухомості гетеродуплексів (method of *gag/env* heteroduplex mobility assay — НМА) [2, 3, 8, 10, 15]. Специфічні фрагменти ДНК ВІЛ-1 для гетеродуплексного аналізу синтезували за допомогою ПЛР.

Виділення ДНК проводилось з лімфоцитів периферичної крові, з використанням тест-систем “Qiagen Blood DNA Mini kit” (Qiagen Inc., CA), за методикою виробника. Ампліфікацію здійснювали за допомогою Nested-ПЛР, тобто послідовно проводили два раунди ампліфікації. В першому раунді використовували пару праймерів ED5/ED12, що роз-

міщена в регіоні V1–V5 гр 120 в позиції 6436–7690, розмір ампліфікованого фрагменту складав 1200 пар нуклеотидів. Для другого раунду ПЛР використовували пару праймерів ES7/ES8, що розташована в V3–V5 регіоні гр 120 в позиції 6881–7526; розмір фрагмента складав 700 пар нуклеотидів.

Панель порівняння складалась з 22 відомих генотипів ВІЛ-1. Для цього були відібрані наступні ізоляти: субтипу А (Q2317 з Кенії та UG037 з Уганди, 1990–1992), субтипу В (MC і WR27 з Сполучених Штаті Америки, 1986–1988), субтипу С (C2220 з Ефіопії, 1986), субтипу D (ELI, NDK із Заїра, 1986–1989), субтипу Е (TH22, TH06 з Таїланду, 1990), субтипу F (BZ162, BZ163 з Бразилії, 1990–1992), субтипу G (UG3 з Уганди, RU131 з Росії, 1997), субтипу J (SE9173–3 з Конго, 1993), та CRF03_AB (KAL153 з Росії, 1997).

Отримані фрагменти були проаналізовані за допомогою електрофорезу в 5% поліакриламідному гелі. Оцінку результатів проводили шляхом порівняння електрофоретичної рухомості гетеродуплексів, отриманих після віджигу аналізованих зразків, та стандартних продуктів ПЛР ВІЛ-1 субтипів А-Н. Збільшення рухомості гетеродуплексів корелювало зі ступенем гомології між досліджуваними зразками та стандартом певного субтипу ВІЛ-1 [9,12].

Результати та їх обговорення

Для генотипування були використані зразки крові 337 ВІЛ-позитивних пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію, з них: 70 зразків

(I група) — від пацієнтів, яких взято на диспансерний облік до 2004 року (до впровадження широкомасштабної АРТ), 62 (II група) — від пацієнтів, зареєстрованих у 2006–2007 рр. (через 1–2 роки після впровадження АРТ), 205 (III група) — від пацієнтів, зареєстрованих у 2011–2012 рр. (7–8 років після впровадження АРТ).

В перші дві групи дослідження увійшли пацієнти двох регіонів (Одеської області та м. Києва), які з 90-х років розпочали застосування АРТ.

Основними критеріями включення у дослідження були:

- наявність у пацієнта лабораторно підтвердженої ВІЛ-інфекції;
- молодий вік (до 25 років);
- для жінок додаткова умова — відсутність попередніх вагітностей.

Критерії виключення:

- попередній досвід прийому антиретровірусних препаратів;
- небажання приймати участь у дослідженні.

В обох групах переважали жінки (57,1% — в першій групі; 62,5% — у другій), більшість пацієнтів складала особи у віці 20–39 років (67% та 77,3% відповідно).

Порівняльний аналіз показав (табл. 1), що домінуючим в Одеській області та м. Києві до та після впровадження в Україні АРТ, залишався субтип А ВІЛ-1. Проте, протягом 2006–2007 років кількість вірусів, що відносяться до субтипу А ВІЛ-1, дещо знизилась (з 65,7% до 54,8%) та май-

Таблиця 1. Субтипова структура популяції ВІЛ в 2002–2007 роки в Україні

Пацієнти		Генотип вірусу							
		A	B	C	D	CRF03_AB	CRF01_AE/AE	CRF01_A/AE	CRF01_AE/A
1-а група (до 2004 р.)	м. Київ n=40	18 (45%)	18 (45%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	–	–	–	–
	Одеська область n=30	28 (93,4%)	–	–	1 (3,3%)	1 (3,3%)	–	–	–
Всього		46 (65,7%)	18 (25,7%)	3 (4,3%)	2 (2,9%)	1 (1,4%)	–	–	–
2-а група (2006–2007 р.)	м. Київ n=30	18 (60%)	4 (13,3%)	–	–	–	–	8 (26,7%)	–
	Одеська область n=32	16 (50%)	–	–	–	–	4 (12,5%)	7 (21,9%)	5 (15,6%)
Всього		34 (54,8%)	4 (6,5%)	–	–	–	4 (6,5%)	15 (24,2%)	5 (8,0%)

же у 4 рази зменшилась кількість субтипу В — з 25,7% до 6,5%. В той же час, збільшилась кількість циркулюючих рекомбінантних форм (насамперед CRF01_AE, CRF01_A/AE), яких не зареєстровано до 2004 року.

Цікавим виявився той факт, що із зразків, яких ідентифіковано як CRF01_AE, тільки 12,5% відносились до вказаного субтипу і за геном протеази і за геном зворотної транскриптази (ЗТ). 24,2% зразків (з Києва та Одеси приблизно в однаковому співвідношенні) за геном протеази ідентифіковано як генотип А, за геном ЗТ — як рекомбінантна форма CRF01_AE, 8,1% зразків, навпаки, за геном протеази відносились до CRF01_AE, за геном ЗТ — до генотипу А.

Що стосується порівняльного аналізу субтипової структури ВІЛ в кожному регіоні окремо, то в м. Києві після впровадження широкомасштабної АРТ збільшилась кількість субтипу А (з 45% до 60%) та майже втричі зменшилась кількість субтипу В (з 45% до 13,3%). Субтипів С і D у 2006–2007 роки не виявлено, майже третину зразків (26,7%) ідентифіковано як рекомбінантна форма CRF01_AE.

В Одеській області кількість субтипу А протягом 2006–2007 рр. зменшилась майже наполовину (з 93,4% до 50%), у 50% зразків встановлено рекомбінантну форму CRF01_AE.

Отримані результати дозволили зробити висновки, що протягом 2002–2007 років субтипова структура ВІЛ в Україні змінилася в бік формування і циркуляції рекомбінантних форм, що могло бути пов'язано з впровадженням АРТ в країні. Вивчення зв'язку між зміненням субтипової структури ВІЛ

та впровадженням АРТ потребувало подальших досліджень.

В 2011 році за фінансування ВООЗ в Україні організовані наступні дослідження в 4-х регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом, а саме: в Донецькому, Херсонському обласних та Одеському і Київському міських центрах СНІДу. В кожному регіональному центрі СНІДу відібрано зразки у вигляді сухої краплини крові на фільтрах (СКК) у наступній кількості: Донецький обласний центр СНІДу — 51 зразок, Херсонський обласний — 52, Одеський міський — 55, Київський міський — 47. Оскільки в Україні не було зареєстрованих тест-систем для генотипування СКК, зразки протестовані за фінансової підтримки ВООЗ в лабораторії Монпельє (Франція). Всього проведено генотипування ВІЛ у 205 зразках СКК.

Нами проаналізовано результати дослідження (табл. 2).

Як видно, в більшості зразків крові пацієнтів вірус імунодефіциту людини відносився до субтипу А ВІЛ-1 (89,2%), в 10,2% випадків — до субтипу В. У Київському міському центрі СНІДу виявлено 1 зразок, який відносився до субтипу G ВІЛ-1.

Отримані дані свідчать, що на сучасному етапі епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні домінуючим залишається субтип А ВІЛ-1.

Треба відзначити, що вивчення субтипової структури ВІЛ-1, моніторинг появи нових субтипових варіантів вірусу, має велике значення для розуміння закономірностей розвитку епідемії, при проведенні епідеміологічних розслідувань, плануванні профілактичних заходів, розробці майбутніх вакцин.

Таблиця 2. Субтипова структура популяції ВІЛ на сучасному етапі епідемії ВІЛ-інфекції в Україні

Назва закладу		Кількість визначених субтипів ВІЛ			Всього
		А	В	G	
Донецький обласний центр СНІДу	абс.	37	4	—	41
	M±m	90,24±4,63	9,76±4,63	—	
Херсонський обласний центр СНІДу	абс.	41	7	—	48
	M±m	85,42±5,09	14,58±5,09	—	
Одеський міський центр СНІДу	абс.	44	3	—	47
	M±m	93,62±3,56	6,38±3,56	—	
Київський міський центр СНІДу	абс.	35	4	1	40
	M±m	87,5±5,22	10,0±4,74	2,5±2,46	
Всього	абс.	157	18	1	176
	M±m	89,20±2,34	10,23±2,28	0,57±0,57	

Висновки

1. Встановлено динамічну зміну субтипової структури ВІЛ в Україні: до 2004 року переважав субтип А (65,7%), субтип В складав 25,7%, С — 4,3%, D — 2,9%, рекомбінантна форма CRF03_AB — 1,4%. Після впровадження широкомасштабної АРТ (2006–2007рр.) питома вага субтипу А ВІЛ-1 знизилася до 54,8%, субтипу В — до 6,5%, реком-

бінантна форма CRF01_AE склала майже третину зразків (26,7%).

2. На теперішній час (2011–2012 рр.) домінуюча роль в Україні залишається за субтипом А — 89,2%, субтип В складає 10,2%, зареєстровано поодинокі випадки субтипу G — 0,6%.

3. Поява нових варіантів вірусу потребує подальшого моніторингу субтипів ВІЛ для встановлення їх ролі в епідемічному процесі ВІЛ-інфекції в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобков А.Ф. Молекулярная эпидемиология ВИЧ-1 в России / Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. [и др.] // Материалы 1 Российской научно-практической конференции по вопросам ВИЧ-инфекции, СПИД и парентеральных гепатитов. — Суздаль 13–15 ноября 2001. — С. 8–9.
2. Казеннова Е.В. Подтипы вируса иммунодефицита человека 1 типа: классификация, происхождение и распространение в Европе / Казеннова Е.В., Бобков А.Ф. // ЖМЭИ. — 2003. — № 1. — С. 90–96.
3. Козлов А.П. ВИЧ в России, Белоруссии и на Украине // Русский журнал ВИЧ/ СПИД и родственные проблемы. — 2000. — Т. 4. — № 1. — С. 11–19.
4. Ладная Н.Н. Распространение субтипов ВИЧ-1 в России / Ладная Н.Н., Покровский В.В., Бобков А.Ф. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 5. — С. 19–23.
5. Люльчук М.Г. Характеристика епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні в залежності від шляху інфікування // Автореф. дис. — Київ, 2005. — 20 с.
6. Щербинская А.М. Эпидемия ВИЧ/СПИДа среди инъекционных потребителей наркотиков в Украине и “дозорный эпиднадзор как инструмент изучения ее распространения” / Щербинская А.М., Круглов Ю.В., Горегляд Н.И. [и др.] // Проблемы наркомании, ВІЛ-інфекції та ХПСШ в Україні. Інф. бюл. — К.: ДЦССМ, 2002. — С. 18–21.
7. Carr J.K. Characterization of subtype A HIV-1 from Africa by full genome sequencing / Carr J.K., Laukkanen T., Salminen M.O., [et al.] // AIDS. — 1999. — Vol. 13 (14). — P. 1819–1826.
8. Hemelaar J. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation: Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007 / Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. // AIDS. — 2011. — Vol. 25. — P. 679.
9. Li Q. Integrated platform for detection of DNA sequence variants using capillary array electrophoresis / Li Q., Liu Z., Monroe H., Cuiat C. // Electrophoresis. — 2002. — Vol. 23. — P. 1499–1511.
10. Lim K. Quantitative DNA mutation analysis by DHPLC / Lim K., Naviaux R., Haas R. // Clin. Chem. — 2007. — P. 1046–1052.
11. Lukashov V. Extreme founder effect in an HIV type 1 subtype A epidemic among injecting drug users in Svetlogorsk, Belarus / Lukashov V., Karamov E., Eremin V. [et. al.] // AIDS Res. Hum. Retrovir. — 1998. — Vol. 14 (14). — P. 1299–1303.
12. HIV drug resistance mutations by drug class (January 28, 2008) // <http://hivdb.stanford.edu>.
13. McCutchan F.E. Understanding the genetic diversity of HIV-1 // AIDS. — 2000. — Vol. 14. — P. 31–44.
14. Mosaic composition of circulating recombinant forms (CRFs) of HIV-1 // <http://hiv-web.lanl.gov/CRFs>.
15. Palais R. Quantitative heteroduplex analysis for single nucleotide polymorphism genotyping / Palais R., Liew M., Wittwer C.T. // Anal. Biochem. — 2005. — Vol. 346. — P. 167–175.
16. Pandrea I. HIV type 1 genetic diversity and genotypic drug susceptibility in the Republic of Moldova / Pandrea I., Descamps D., Collin G. [et. al.] // Ibid. — 2001. — Vol. 17 (13). — P. 1297–1304.
17. Pao D. Transmission of HIV-1 during primary infection: relationship to sexual risk and sexually transmitted infections / Pao D., Fisher M., Hué S. [et. al.] // AIDS. — 2005. — Vol. 19. — P. 85–90.
18. Peters M. Genetic diversity of HIV-1: the moving target / Peters M., Sharp R.M. // AIDS. — 2000. — Vol. 14 — P. 129–140.
19. Requejo H. Worldwide molecular epidemiology of HIV // Rev. Saúde Pública. — 2006. — Vol. 40, N 2. — P. 331–345.
20. Robertson D. Recombination in AIDS viruses / Robertson D., Hahn B., Sharp P. // J. Mol. Evol. — 1995. — Vol. 40. — P. 240–259.
21. Quinones-Mateu M. Recombination in HIV-1: update and implications / Quinones-Mateu M., Arts E. // AIDS Rev. — 1999. — Vol. 1. — P. 89–100.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБТИПОВОЙ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ВИЧ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ

М.Г. Люльчук

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”
Охарактеризована субтиповая структура популяции ВИЧ до и после внедрения в Украине широкомасштабной антиретровирусной терапии. Установлено динамическое изменение субтиповой структуры ВИЧ в Украине: до 2004 года преобладал субтип А (65,7%), субтип В составлял четвертую часть всех образцов (25,7%), С — 4,3%, D — 2,9%, рекомбинантная форма CRF03_AB — 1,4%. В 2006–2007 годах субтип А ВИЧ-1 оставался доминирующим (54,8%), удельный вес субтипа В ВИЧ-1 несколько снизился (до 6,5%), в то же время, в значительном количестве (26,7%) зарегистрированы

циркулюючі рекомбінантні форми (CRF01_AE), яких не наблюдалось в предыдущие годы. На сегодняшний день (2012–2013) доминирующим в Украине остается субтип А ВИЧ-1 (89,2%), субтип В составляет 10,2%, субтип G — 0,6%. Рекомбінантних форм ВИЧ-1 не выявлено.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), антиретровирусная терапия (АРТ), генотипирование ВИЧ, субтипология структуры популяции ВИЧ, субтипы ВИЧ, эпидемический процесс ВИЧ-инфекции.

CHARACTERISTICS OF POPULATION STRUCTURE OF SUBTYPES OF HIV ON DIFFERENT STAGES OF EPIDEMIC OF HIV-INFECTION IN UKRAINE

M.G. Liulchuk

State institution "The L.V.Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine", Kyiv

The population structure of subtypes of HIV before and after the introduction of the large-scale antiretroviral therapy in Ukraine was characterized. Discovered dynamically changing subtypes of HIV in Ukraine: until 2004 subtype A was dominating (65,7%), subtype B was the fourth part of all the samples (25,7%), C — 4,3%, D — 2,9%, recombinant form CRF03_AB — 1,4%. In 2006–2007, the subtype A HIV-1 remained the dominant (54,8%), the proportion of subtype B HIV-1 decreased slightly (to 6,5%), in a significant number (26,7%) registered circulating recombinant forms (CRF01_AE), which was not observed in previous years. To date (2012–2013) in Ukraine remains the dominant subtype A HIV-1 (89,2%), subtype B is 10,2%, subtype G — 0,6%. Recombinant forms of HIV-1 have not been identified.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), HIV genotyping, the population structure of HIV, subtypes of HIV, the epidemic process of HIV infection.

УДК 311.312:616–036.22+616.98.578.828(477)

I.B. Кузін^{1,2}

ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПРОГРАМИ SPECTRUM/ERP ДЛЯ РОЗРАХУНКУ ЧИСЕЛЬНОСТІ ЛЮДЕЙ, ЯКІ ЖИВУТЬ З ВІЛ

¹ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

²ДУ "Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України", м. Київ

У роботі представлені результати оцінки чисельності людей, які живуть з ВІЛ станом на початок 2013 року з використанням комп'ютерної програми Spectrum/ERP, проведено моделювання тенденцій розвитку епідемічного процесу на національному та регіональному рівнях на довготривалий період.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, оціночна чисельність, люди, які живуть з ВІЛ.

Накопичений до теперішнього часу досвід сприяв усвідомленню того, що епідемія ВІЛ-інфекції в Україні продовжує поширюватися в умовах трансформації всіх сфер життєдіяльності людини. За період 1987–2012 рр. загальна кількість зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України становила 223530 (у тому числі дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, з тимча-

сово не уточненим діагнозом); кількість випадків СНІДу — 56373, кількість смертей, обумовлених СНІДом — 28498 [2]. На стрімкий розвиток епідемічного процесу (ЕП) впливають чинники, що поглиблюють критичну ситуацію в країні, а саме: економічна нестабільність, зростання безробіття, наркотизація, недостатній рівень охоплення профілактичними та лікувальними заходами, що реалізуються у сфері ВІЛ-інфекції/СНІДу, тощо.

В Україні інформаційне забезпечення епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією здійснюється на базі аналізу результатів специфічних серологічних досліджень, спрямованих на виявлення в крові антитіл до ВІЛ. Частка ВІЛ-позитивних результатів тестування складає біля 1% серед загального масиву обстежень на ВІЛ-інфекцію. Показник регулярного (щонайменш 1 раз на рік) охоплення

© I.B. Кузін

ВІЛ-позитивних осіб медичним наглядом протягом останніх років має тенденцію до збільшення, але у 2012 р. досяг тільки 65% [2]. Отже, оперативна інформація про офіційно зареєстрованих хворих на ВІЛ-інфекцію не відображає реальні масштаби епідемії, і загальна кількість людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), в Україні є значно більшою.

Для ефективного планування заходів з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу необхідна більш точна інформація про тенденції розвитку епідемічного процесу на довготривалій період. Така інформація ґрунтується на ретроспективних даних про поширеність захворювання серед населення, результатах біоповедінкових досліджень, даних програмного моніторингу профілактичних та лікувальних заходів.

Оцінка кількості ЛЖВ, як на національному, так і на регіональному рівнях, є важливим стратегічним ресурсом для подальшого прийняття рішень щодо відповіді на епідемію ВІЛ-інфекції, а саме: для оцінки тенденцій та прогнозу розвитку ЕП, впливу реалізації медичних та немедичних програм щодо надання медичної допомоги та профілактики, проведення ретроспективного аналізу епідемічної ситуації, планування обсягу необхідних профілактичних та медичних програм, обґрунтування необхідності відповідного фінансування заходів з протидії поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Слід підкреслити, що згідно з оновленими рекомендаціями ВООЗ, необхідним компонентом епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом є використання сучасних комп'ютерних програм з моделювання розвитку епідемії, як на національному, так і регіональному рівнях [9].

Мета роботи: оцінити кількість ЛЖВ на національному та регіональному рівнях; визначити тенденції розвитку ЕП ВІЛ-інфекції в Україні на довготривалій період.

Матеріали та методи досліджень

Матеріалом для ретроспективного та оперативного аналізу були дані статистичної звітності: форма № 2 — ВІЛ/СНІД (річна) “Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)” за 2008–2012 рр. Прогноз поширення ВІЛ-інфекції в Україні здійснювали з використанням програми Spectrum/EPP (версія 4.63). В роботі застосований комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів епідеміологічного методу дослідження [1].

Відповідно до рекомендацій Робочої групи ВООЗ/ЮНЕЙДС з глобального нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом та інфекціями, що передаються

статевим шляхом (ІПСШ), щодо застосування Пакету програм для оцінок та прогнозування (ПОП, англійською — EPP — *Estimation and Projection Package*) були визначені наступні групи населення для оцінки чисельності ЛЖВ — споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН), жінки комерційного сексу (ЖКС), чоловіки, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ), чоловіки-клієнти ЖКС та загальне населення [4, 8]. Розмір чисельності загального населення (чоловіки та жінки з низьким ризиком інфікування ВІЛ) визначався як різниця між чисельністю населення віком від 15 років і старших та сумою оціночної чисельності осіб з груп високого ризику інфікування ВІЛ.

Результати та їх обговорення

Кількість випадків ВІЛ-інфекції в країні, починаючи з 1999 р., щорічно збільшувалася. Лише у 2012 р. уперше за всю історію реєстрації намітилася тенденція до деякого зменшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, порівняно з попереднім роком: на 1,6% — з 21177 (46,2 на 100 тис. населення) до 20743 (45,5 на 100 тис. населення) [2]. Найвищі рівні захворюваності на ВІЛ-інфекцію у 2012 р. були характерними для регіонів України з найбільшою кількістю офіційно зареєстрованих ВІЛ-позитивних СІН [2]. У 2012 р., як і у попередні роки, найбільша кількість випадків ВІЛ-інфекції припадала на осіб у віковій категорії 25–49 років (майже 66%). Разом з цим можна відмітити стійку позитивну тенденцію до зменшення частки нових випадків ВІЛ-інфекції серед молоді. Так, кількість офіційно зареєстрованих ВІЛ-позитивних осіб віком 15–24 роки за період 2005–2012 рр. зменшилась у 1,7 разу — з 2775 до 1647.

Основним шляхом передачі ВІЛ в Україні за період з 1995 р. до 2007 р. включно був штучний парентеральний, переважно через введення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом. У 2008 р. відбувся перерозподіл частки шляхів передачі ВІЛ з переважанням статевого шляху над парентеральним (рисунки).

У 2012 р. відсоток осіб, які були інфіковані ВІЛ при сексуальних контактах, дорівнював 51,1% (з них частка осіб, зараження яких було пов'язано зі статевими контактами між чоловіками, склала 0,73%), натомість питома вага СІН з уперше в житті встановленим діагнозом інфекції становила 28,6% [2].

Протягом останніх трьох років (2010–2012 рр.) зростає показник захворюваності на СНІД. У 2012 р. в Україні зареєстровано 10073 випадків СНІДу (22,1 на 100 тис. населення), але темп

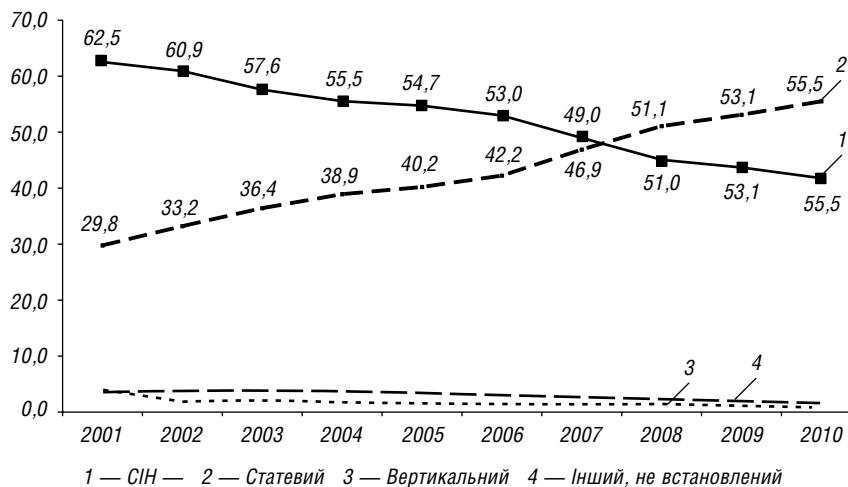


Рисунок. Шляхи передачі ВІЛ-інфекції в Україні в динаміці 2001–2010 рр. (%)

приросту, в порівнянні з минулим роком, був меншим — 9,9 проти 57%. Також за весь період епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією в Україні спостерігалось збільшення числа осіб, які померли від захворювань, зумовлених СНІДом. У 2012 р. було зареєстровано 3870 випадків смертей від СНІДу (8,5 на 100 тис. нас.), але, як і у випадку захворюваності на СНІД, темп приросту, порівняно з минулим роком, зменшився — з 20,6 до 8,5%.

Станом на 01.01.2013 р. під диспансерним наглядом у закладах охорони здоров'я з приводу ВІЛ-інфекції/СНІДу перебувало 129136 громадян України (283,4 на 100 тис. населення), з них 24090 — з діагнозом СНІД (52,9 на 100 тис. населення). Рівень охоплення антиретровірусною терапією (АРТ) становив 90,4% від загальної кількості осіб, котрі її потребують та перебувають під медичним наглядом [2].

Відповідно до міжнародних рекомендацій, одним з ключових елементів процесу оцінки інтенсивності розвитку ЕП та прогнозу його динаміки і тенденцій є розрахунок чисельності груп, обраних для аналізу, та визначення їх демографічних характеристик [4, 8]. Дослідження щодо оцінки чисельності груп, вразливих до інфікування ВІЛ, таких як СІН, ЖКС та ЧСЧ, проводились в Україні у 2002, 2005, 2009 та 2012 роках за партнерства державного та неурядового сектору. Такі оцінки були розраховані на базі даних, отриманих в результаті проведення спеціальних біоповедінкових досліджень та матеріалів офіційної статистики [3, 5, 6]. При проведенні оцінок 2012 р. були враховані обмеження та недоліки досліджень попередніх років, а саме: скорегований “зсув” по вибірці; дослідженням охоплено усі обласні центри країни, м. Київ та Севастополь;

збільшено обсяг вибірки. Крім того, були використані вдосконалені методологічні підходи — проведено формативні дослідження та картування перед початком польового етапу; застосовані стандартні та рекомендовані методи формування вибірки (вибірка, що спрямовується самими респондентами та вибірка, обумовлена місцем і часом).

Для визначення прогнозованої чисельності ЛЖВ в Україні за базові були прийняті показники оціночної чисельності, розраховані на кінець 2011 р. за результатами дозорних епідеміологічних досліджень серед груп ризику та даних рутинного епідеміологічного нагляду. Для СІН на рівні України оцінки склали 310000 осіб, для ЖКС — 80000 осіб, для ЧСЧ — 176000 осіб у віці 15–59 років. Оціночна чисельність чоловіків — клієнтів ЖКС — 234000 осіб (2% чоловіків віком 15–49 років).

Слід відзначити, що у 2013 р. Робочою групою ВООЗ/ЮНЕЙДС з глобального нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом та ІПСШ було розроблено оновлену версію ПОП (Spectrum/EPP 4.63), яка, на відміну від попередньої версії (Spectrum/EPP 4.47) має достатньо суттєві переваги, зокрема:

- запропоновано оновлені методи статистичного прогнозування для розроблення оцінок — Р-згладжена функція (*R-spline*) та Р-тенденція (*R-trend*);
- запропоновано модель епідемії із сьома базовими параметрами замість чотирьох;
- додано можливість формування прогнозів на період до 2070 р., однак з метою підвищення точності отриманих прогнозів рекомендовано обмежуватися прогнозованим періодом до 2020 р.;
- до програмного пакету Spectrum/EPP 4.63 внесено оновлені, з урахуванням регіональної специфіки,

показники щодо тривалості життя людей, які отримують АРТ, переглянуто дані, щодо розподілу нових випадків інфікування ВІЛ серед дорослих осіб віком від 50 років і старше.

На підставі вищезазначених даних, за результатами розрахунків програми Spectrum/EPP 4.63, що є системою моделювання політики (*Spectrum Policy Modelling System, USAID, Policy Project, 2009*), були отримані результати нової оцінки щодо кількості ЛЖВ в Україні на початок 2013 р., а також прогноз ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2020 р. (таблиця).

Результати оцінки щодо чисельності ЛЖВ, станом на початок 2013 р. є більш точними, у зв'язку зі застосуванням більш досконалого програмного забезпечення, а також використанням більшого обсягу даних епідеміологічного нагляду та матеріалів щодо лікування хворих на ВІЛ-інфекцію [7].

Деяке зменшення оціночної чисельності ЛЖВ у прогнозі на 2014–2019 рр. не означає, що епідемія перебуває під контролем. Отримані оціночні дані дають змогу констатувати, що для значної кількості українців, інфікованих ВІЛ, їх позитивний серологічний статус залишається невідомим — лише кожен другий з уражених ВІЛ-інфекцією знає про свій ВІЛ-позитивний статус, що сприяє подальшому

розповсюдженню ВІЛ серед населення України через незахищені сексуальні контакти, спільне вживання наркотиків ін'єкційним шляхом тощо.

Щорічна кількість нових випадків інфікування ВІЛ у прогнозованому періоді має тенденцію до стабілізації та зниження. Така тенденція буде спостерігатися, в основному, за рахунок зміни домінуючого шляху передачі ВІЛ, а саме зі штучного парентерального при вживанні наркотиків в ін'єкційний спосіб на статевий (головним чином, при гетеросексуальних контактах), який обумовлює значно повільніший темп поширення збудника інфекції та, ймовірно, завдяки зменшенню практик ризикованої поведінки серед представників груп ризику — СІН та ЖКС, а також за рахунок розширення доступу до АРТ всіх, хто її потребує. Проте, за оцінками, кількість нових випадків інфікування ВІЛ в прогнозованому періоді в окремих групах ризику буде зростати, зокрема, це стосується ЧСЧ.

Оціночна кількість смертей від СНІДу серед дорослих осіб віком від 15 до 49 років, за прогнозом, буде мати тенденцію до поступового зниження, перебуваючи, втім, на досить високому рівні, що пов'язано, перш за все, зі "старінням" епідемії та, ймовірно, з великою кількістю випадків смерті від ВІЛ-асоційованого туберкульозу.

Таблиця. Узагальнена оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2013 року та прогнозні показники на період до 2020 року

Показники	Роки							
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Загальна кількість ЛЖВ (дорослі віком від 15 років), абс. числа	237903	233457	231409	231110	232181	234200	237188	238462
Рівень поширеності ВІЛ (дорослі віком від 15 років), %	0,62	0,61	0,61	0,61	0,62	0,63	0,64	0,65
Оціночна кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, абс. числа	13175	12698	12087	11396	10872	10303	10387	10393
Оціночна кількість смертей від СНІДу, абс. числа	16996	15543	12593	10164	8250	6699	5790	7399
Оціночна кількість хворих на ВІЛ-інфекцію, які потребують АРТ, абс. числа станом на кінець року	111393	114688	119815	126286	133610	141484	149329	154685

Загальна оціночна кількість осіб, які потребують АРТ, буде знаходитися на стабільно високому рівні, насамперед, через повільніше прогресування захворювання, подовження тривалості життя та зниження смертності серед ВІЛ-позитивних осіб.

Актуальність використання програмного забезпечення Spectrum/EPP (версія 4.63) для формування регіональних прогнозів наразі не викликає сумнівів. Попередні спроби формування таких оцінок призвели до висновків, що через відсутність надійних місцевих даних у динаміці ЕП ВІЛ-інфекції, регіональні оцінки мають обмежену цінність. Цілком прийнятним є побудова регіональних прогнозів за певними “блоками” регіонів, об’єднаних за географічним (західний, східний, південний, північний, центральний) або за епідеміологічними критеріями (рівень захворюваності, поширеності, ураженості і т. ін.).

Для побудови регіональних прогнозів в Україні були створені файли Spectrum для кожної географічної зони з об’єднанням регіонів по 3-м групам за епідеміологічним критерієм — рівень поширеності ВІЛ-інфекції за даними медичного обліку, станом на 01.01.2013 р.:

1 група: Дніпропетровська, Одеська, Донецька, Миколаївська області, м. Севастополь, АР Крим, м. Київ, Херсонська, Чернігівська області з рівнем поширеності ВІЛ-інфекції від 243 до 651 на 100 тис. населення;

2 група: Київська, Черкаська, Запорізька, Луганська, Житомирська, Кіровоградська, Полтавська, Хмельницька, Волинська області з рівнем поширеності ВІЛ-інфекції від 147 до 235 на 100 тис. населення;

3 група: Вінницька, Рівненська, Харківська, Львівська, Сумська, Чернівецька, Тернопільська, Івано-Франківська, Закарпатська області з рівнем поширеності ВІЛ-інфекції від 23 до 118 на 100 тис. населення.

Для 1-ї групи регіонів були отримані наступні результати. Оціночна чисельність представників груп ризику, які живуть з ВІЛ, була різною за роками та враховувала найбільший внесок широкого розповсюдження ВІЛ серед СІН у ході ЕП. Спостерігається чітка етапність залучення до епідемічного процесу первинно СІН, потім — загальної популяції (чоловіки та жінки з низьким ризиком інфікування ВІЛ). В цілому, в регіонах 1 групи до 2020 р. очікується зниження інтенсивності ЕП ВІЛ-інфекції, але на цих територіях буде мешкати найбільша кількість ЛЖВ у порівнянні з регіонами 2 і 3 груп. Епідемія буде підтримувати-

ся, в основному, за рахунок поширення збудника інфекції серед загального населення та внаслідок циркуляції ВІЛ у середовищі СІН.

Слід зауважити, що за оцінками виявлення нових випадків інфікування ВІЛ серед різних контингентів населення у регіонах 1-ї групи виявлено більш чіткий розподіл та внесок відповідних груп в ЕП ВІЛ-інфекції. ЕП розвивався за аналогічним сценарієм серед СІН та ЖКС, із різницею у інтенсивності процесу (більша інтенсивність спостерігалася у групі СІН); ЕП серед ЧСЧ розпочався раніше, і максимум нових випадків інфікування ВІЛ спостерігався у 1997–1999 рр.

У 2-й групі регіонів оціночна чисельність представників груп ризику, які живуть з ВІЛ, була різною за роками та враховувала найбільший первинний внесок в епідемічний процес ВІЛ-інфікованих СІН. Потім до епідемії залучалося загальне населення. Залучення ЖКС до ЕП не було таким значущим, як у 1-й групі. У 2-й групі регіонів епідемія ВІЛ-інфекції після 2020 р. ще буде активно розвиватися без ознак стабілізації, а ЕП буде підтримуватися за рахунок поширення ВІЛ серед СІН, але з тенденцією до зниження кількості нових випадків інфікування ВІЛ в цій групі ризику.

За оцінками нових випадків інфікування ВІЛ у регіонах 2-ї групи виявлено чіткий розподіл та внесок відповідних контингентів ризику в ЕП, інтенсивність якого підтримувалася переважно групою СІН та, паралельно, ЧСЧ. ЕП серед ЖКС розвивався як вторинний — ймовірно, за рахунок статевих партнерів СІН — ЖКС та гетеросексуальних статевих партнерів ЧСЧ.

У 3-й групі регіонів оціночна чисельність ЛЖВ є найменшою у порівнянні з 1-ю і 2-ю групами. Динаміка розвитку ЕП враховує найбільший внесок ВІЛ-інфікованих СІН, в той час як залучення ЖКС до епідемії не було настільки значущим. Спостерігається чітка етапність втягнення до ЕП первинно СІН, а потім — загальної частини популяції та ЧСЧ. Після 2020 р. очікується зростання кількості ЛЖВ серед загального населення та ЧСЧ, кількість нових випадків серед СІН, за розрахунками, буде зменшуватися.

Оцінка нових випадків інфікування ВІЛ у різних контингентах населення у регіонах 3-ї групи показує, що активність ЕП підтримувалася первинно групою ЖКС та потім — СІН; серед ЧСЧ ЕП розвивався за аналогом групи ЖКС — ймовірно, за рахунок гетеросексуальних статевих партнерів ЧСЧ.

Висновки

1. Результати оцінки чисельності ЛЖВ станом на початок 2013 р. є меншими, порівняно з попередніми оціночними даними, що пояснюється застосуванням більш досконалого програмного забезпечення, а також використанням більшого обсягу даних з епідеміологічного нагляду та лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

2. За оновленими оцінками, на початок 2013 р. в Україні, мешкало майже 220000 людей, віком від 15 років і більше, які живуть з ВІЛ, що становило 0,57% від загальної чисельності населення цієї вікової групи. Співвідношення між оціночними та фактичними даними щодо кількості ЛЖВ склало 1,7:1, тобто майже кожна друга особа з числа ЛЖВ в Україні перебуває під медичним наглядом у закладах служби профілактики та боротьби зі СНІДом.

3. Встановлено, що кількість нових випадків інфікування ВІЛ в прогнозованому до 2020 р. періоді має тенденцію до стабілізації та зниження за рахунок зміни домінуючого шляху передачі ВІЛ, внаслідок зменшення практик ризикованої поведінки серед представників груп ризику, а також за рахунок розширення доступу до АРТ всіх, хто її потребує.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне постійне проведення оцінки чисельності ЛЖВ з метою прогнозування тенденцій розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та планування адекватних профілактичних, протиепідемічних й лікувальних заходів, відповідних послуг для осіб, які перебувають під медичним наглядом у закладах служби профілактики та боротьби зі СНІД, на довгостроковий період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова — Москва: Практическая медицина, 2007. — 287 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 39. — К.: МОЗ України, Український центр профілактики і боротьби зі СНІД, 2013. — 35 с.
3. Грушецький А. Моніторинг поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед осіб, які надають сексуальні послуги за плату, як компонент епіднагляду за ВІЛ другого покоління. Аналітичний звіт за результатами біоповедінкового дослідження 2011 року / А. Грушецький // МБФ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”. — Київ, 2012. — 120 с.
4. Методические рекомендации по второму поколению эпидемиологического надзора за ВИЧ. Рабочая группа по глобальному епіднадзору за ВИЧ / СПИДом и СПИ / ЮНЭЙДС, ВОЗ. — Женева, 2000. — 34 с.
5. Моніторинг поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків, як компонент епіднагляду за ВІЛ другого покоління. Аналітичний звіт за результатами біоповедінкового дослідження 2011 року / О.М. Балакірева, Т.В. Бондар, Ю.В. Середа [та ін.] // МБФ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”. — Київ, 2012. — 120 с.
6. Моніторинг поведінки та поширеності ВІЛ-інфекції серед чоловіків, які практикують секс із чоловіками, як компонент епіднагляду за ВІЛ другого покоління. Аналітичний звіт за результатами біоповедінкового дослідження 2011 року / Є.С. Большов, М.Г. Касянчук, Є.Б. Лещинський [та ін.] // МБФ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”. — Київ, 2012. — 104 с.
7. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2012 р. // Міністерство охорони здоров'я України, Європейське бюро ВОЗ, ЮНЕЙДС Україна, Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні — Київ, 2012. — 24 с.
8. Оценка распространенности ВИЧ-1 среди взрослого населения в условиях концентрированных эпидемий. Программа ПОП, версия Q // ЮНЭЙДС, ВОЗ. — Женева, 2009. — 112 с.
9. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic // World Health Organization, 2013. — 72 p.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ SPECTRUM/ERP ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧИСЛЕННОСТИ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

И.В. Кузин^{1,2}

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

²ГУ “Украинский центр по контролю за социально опасными болезнями МЗ Украины”, г. Киев
В работе представлены результаты оценки численности людей, живущих с ВИЧ, по состоянию на начало 2013 года с использованием компьютерной программы Spectrum/ERP, проведено моделирование тенденций развития эпидемического процесса на национальном и региональном уровнях на долгосрочный период.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, эпидемический процесс, оценочная численность, люди, живущие с ВИЧ.

APPLICATION OF COMPUTER PROGRAM SPECTRUM/EPP
TO ESTIMATE THE SIZE PEOPLE LIVING WITH HIVI.V. Kuzin^{1,2}¹DI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases NAMS Ukraine”, Kiev²DI “Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine”, Kiev

The results of the estimate number of people living with HIV at the beginning of 2013 using the computer program Spectrum/EPP are presented in the article. It was done the modeling of development of epidemic process on national and regional levels for long term.

Key words: HIV-infection, the epidemic process, the estimated number of people living with HIV.

УДК 311.172+616–036.22:616.98.578.828+616.6(477)

Т.А. Сергєєва¹, Н.С. Бугаєнко²ЕПІДЕМІЧНА ТЕНДЕНЦІЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ
ТА ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ,
В СУЧАСНИХ УМОВАХ (на прикладі м. Київ)¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ²Міський центр профілактики і боротьби зі СНІД, м. Київ

У статті обговорюються питання щодо динаміки захворюваності та поширеності ВІЛ-інфекції та ІПСШ в загальній популяції населення і в деяких групах ризику в сучасних умовах. Розглянуто фактори, що впливають на епідемічний процес цих інфекцій. Висока інтенсивність прихованого компонента епідемічного процесу, епідеміологічні паралелі і біологічний синергізм між ВІЛ-інфекцією та ІПСШ вимагають загальної стратегії профілактики статевих шляхів передачі збудників. Ефективні форми контролю та профілактики ВІЛ-інфекції та ІПСШ повинні базуватися на аналізі біологічних, соціально-демографічних та поведінкових факторів, що впливають на епідемічний процес, з урахуванням регіональних особливостей.

Ключові слова. ВІЛ-інфекція; інфекції, що передаються статевим шляхом; епідемічний процес; шляхи і фактори передачі.

ВІЛ-інфекція є важливішою соціально значимою хворобою, яку розцінюють як глобальну і складну проблему охорони здоров'я. Відповідно до останніх даних, опублікованих у Доповіді ВООЗ, ЮНІСЕФ, ЮНЕЙДС щодо глобальної відповіді на ВІЛ-інфекцію/СНІД, на кінець 2010 р. кількість ВІЛ-позитивних осіб у світі дорівнювала 34 млн., нових випадків інфекції — 2,7 млн.; від захво-

рювань, пов'язаних зі СНІД, померли 1,8 млн. людей [17].

Незважаючи на чисельність природних і штучних шляхів передачі ВІЛ, сучасні характеристики епідемічного процесу (ЕП) ВІЛ-інфекції дозволяють розглядати її, як інфекцію що передається статевим шляхом (ІПСШ). Результатами досліджень показано, що у разі зараження людини збудниками інших ІПСШ вони відіграють роль кофакторів інфікування або передачі ВІЛ і навпаки. Доведений також безпосередній зв'язок, як у біологічному, так і в поведінковому аспектах між ІПСШ та ВІЛ-інфекцією — так званий “епідеміологічний синергізм” [13]. За оцінками ВООЗ, в світі щороку на ІПСШ бактеріальної та протозойної природи (обумовленими, головним чином, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) хворіють понад 340 млн. осіб віком 15–49 років. Мільйони людей страждають також на вірусні ІПСШ, що переважно викликані ВІЛ, вірусами простого герпесу, генітальної папіломи людини та гепатиту В. Фахівці вважають, що в дійсності загальна кількість випадків ІПСШ різного генезу значно більша і наближається до 1 млрд., що в глобальному масштабі є величезним тягарем для здоров'я населення та економіки країн. Вважають,

© Т.А. Сергєєва, Н.С. Бугаєнко

що соціальні, демографічні та міграційні тенденції сьогодення сприятимуть зростанню кількості населення, яке наражається на ризик ІПСШ [1, 10].

Україна за темпами приросту нових випадків та інтенсивністю ЕП ВІЛ-інфекції займає одне з перших місць серед Європейських країн. На долю нашої країни, поряд з Російською Федерацією, припадає майже 90% від усіх вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції в регіоні Східної Європи та Центральної Азії і найбільша пропорція людей, які живуть з ВІЛ. Не можна оптимістично оцінювати й епідемічну ситуацію з ІПСШ. За даними вітчизняних фахівців, наша країна за рівнем поширеності цих інфекцій також займає одне з провідних місць в Європі, незважаючи на щорічне зниження показників захворюваності, що реєструється, зокрема, на сифіліс, гонорею, трихомоніаз [6, 7].

Враховуючи викладене, мета роботи полягала у визначенні спільних тенденцій у розвитку ЕП та кореляційних зв'язків між захворюваністю на ВІЛ-інфекцію та деякі ІПСШ (сифіліс, гонококова інфекція, трихомоніаз) в м. Києві з урахуванням активності шляхів передачі ВІЛ.

Матеріал і методи. Матеріалами для аналізу динаміки захворюваності на ВІЛ-інфекцію, сифіліс, гонорею та трихомоніаз за період 2005–2012 рр. та ретроспективного епідеміологічного аналізу були звітні та аналітичні дані МОЗ України, ДУ “Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України” (Інформаційні бюлетені “ВІЛ-інфекція в Україні” №№ 31–39), оперативна інформація Київського міського центру профілактики і боротьби зі СНІД (КМЦ СНІД). В роботі використаний комплекс описово-оціночних та аналітичних прийомів епідеміологічного методу

дослідження та методів математичної статистики (вирівнювання динамічних рядів методом найменших квадратів, методи рангового, регресійного, кореляційного аналізу).

Результати і обговорення

Основні прояви перебігу ЕП ВІЛ-інфекції у м. Києві у динаміці 2005–2012 рр. характеризувалися помірною тенденцією до зростанням рівня захворюваності, що реєструється, порівняно з попередніми роками (від 39,1 до 46,1 на 100 тис. населення) із середнім річним темпом приросту ($T_{\text{сер.}}$) +1,3%. В цей же час для України також було характерним збільшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, але темп приросту рівня захворюваності був значно вищим, ніж у м. Києві ($T_{\text{сер.}}$ = +5,8% — виражена тенденція). Якщо до 2008 р. показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію в м. Києві перевищували середньоукраїнські, то у 2009–2011 рр. вони були меншими, а в 2012 р. знов вищими за середні по Україні (рис. 1).

За статистичними даними, з-поміж ІПСШ у теперішній час в Україні найчастіше реєструється трихомоніаз, і рівень захворюваності на цю інфекцію, а також “класичні” венеричні хвороби (сифіліс, гонорея) протягом останніх років поступово знижувався, хоча й залишався високим [6]. Відповідно до кількісних параметрів ЕП вказаних інфекцій, в Україні за останні 15 років (1998–2012 рр.) показники захворюваності на сифіліс знизились в 11,8 разу, на гонокову інфекцію — у 3,1 разу, трихомоніаз — у 1,6 разу. Захворюваність на вказані ІПСШ у м. Києві у 2005–2012 рр. була меншою, ніж в Україні (рис. 2). На відміну від позитивної динаміки захворюваності

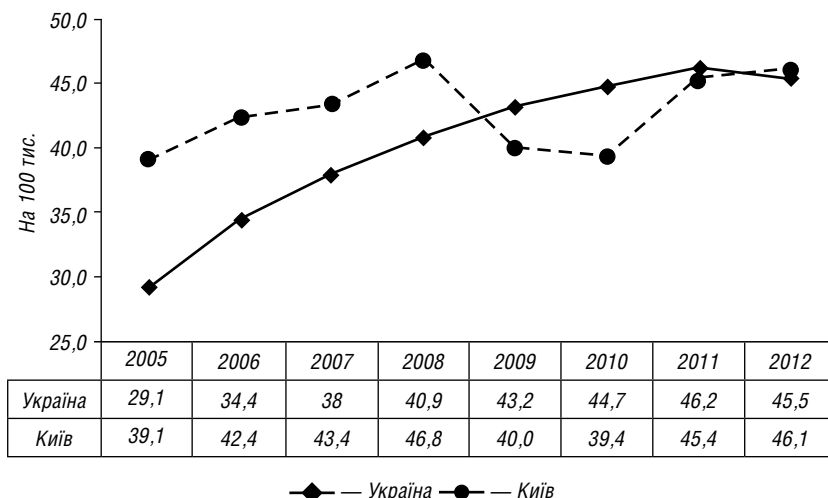


Рисунок 1. Динаміка захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні та м. Києві (2005–2012 рр.)

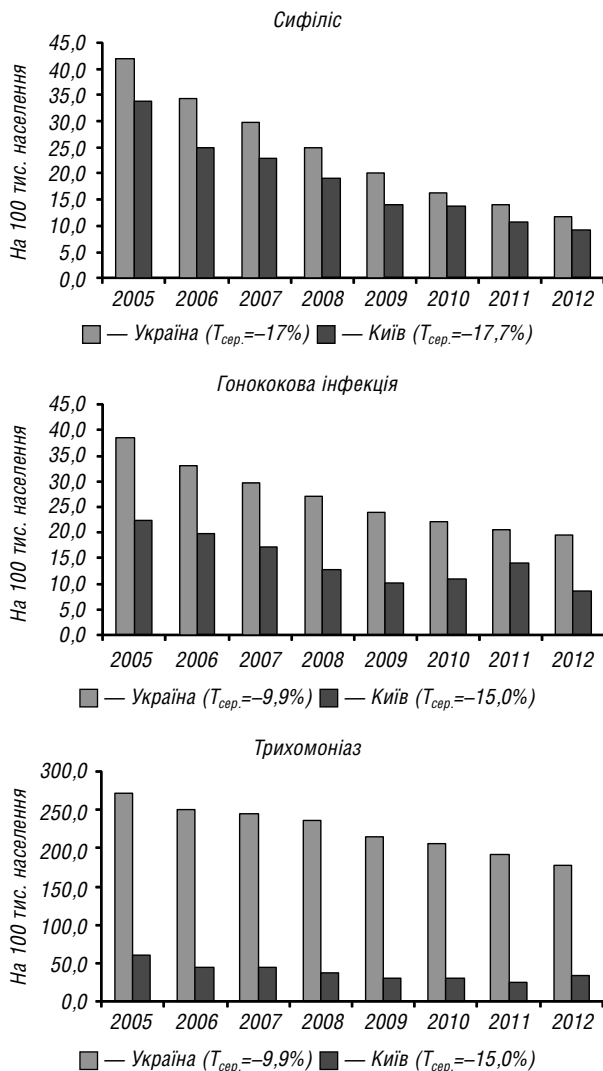


Рисунок 2. Динаміка захворюваності на сифіліс, гонококову інфекцію та трихомоніаз (2005–2012 рр.)

на ВІЛ-інфекцію, при ІПСШ вона знижувалась з вираженими темпами, найшвидше — для сифілісу.

Кореляційна залежність між показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію та обрані ІПСШ у часі в м. Києві знайшла відображення у зворотному зв'язку слабого та середнього ступеня вираженості: ВІЛ-інфекція↔сифіліс — $-0,42$, ВІЛ-інфекція↔гонорея — $-0,30$, ВІЛ-інфекція↔трихомоніаз — $-0,36$. В той же час для України відповідні зв'язки були також зворотними, але сильними — відповідно, $-0,99$, $-0,99$, $-0,94$. Обговорюючи отримані дані, необхідно звернути увагу на певну невідповідність, оскільки ВІЛ та збудники ІПСШ частіше уражають загальні групи ризику та молодь, і вважають, що венеричні хвороби є індикатором поширення ризикованої сексуальної поведінки, кількісні параметри ЕП ІПСШ (частіше говорять про сифіліс) мають корелювати із рів-

нем захворюваності на нові випадки ВІЛ-інфекції. Логічно припустити, що зниження рівня захворюваності на венеричні хвороби має відбутися і на зменшенні пропорції ВІЛ-позитивних осіб серед хворих на ІПСШ. Разом з цим, в Україні протягом аналізованого періоду серед осіб, обстежених на ВІЛ за кодом 104 (тобто, особи, в яких виявлені ІПСШ), частота виявлення нових випадків інфекції практично не змінювалась ($T_{\text{ср.}} = +1,0\%$), а рівень інфікованості в середньому склав $1,5\%$ (від $1,3\%$ у 2010 р. до $1,7\%$ у 2008 р.). Натомість, у м. Києві серед обстежених за вказаним кодом обліку спостерігався суттєвий розкид рівня інфікованості ВІЛ — від $0,6\%$ у 2010 р. до $12,3\%$ у 2012 р., складаючи в середньому $4,2\%$, що обумовило виражену тенденцію до зростання кількості ВІЛ-позитивних серед обстежених хворих на ІПСШ ($T_{\text{ср.}} = +15,5\%$).

За результатами серологічних досліджень, проведених нами у форматі “пошарового” пошукового скринінгу, в середньому у $4,5\%$ осіб з симптомами ІПСШ, раніше не обстежуваних на ВІЛ, були виявлені специфічні антитіла (табл.). Цілком очевидно, що результати цілеспрямованого скринінгу у певних групах ризику перевищують показники, отримані при рутинному серологічному обстеженні, що необхідно враховувати при оцінці рівня інфікованості різних груп осіб.

В аналітичній оглядовій роботі [9] зібрані переконливі докази, що найважливішими факторами, котрі впливають на поширення ВІЛ-інфекції та ІПСШ на індивідуальному рівні, є соціально-демографічні, поведінкові та біологічні. На популяційному рівні захворюваність може корелювати з різними економічними, демографічними, організаційними та поведінковими характеристиками популяцій. Цілком очевидно, що поширенню ІПСШ сприяють такі соціальні фактори як урбанізація, міграція, рівень матеріального достатку, недоліки у наданні медичної допомоги, розширення можливостей лікування поза офіційної медицини тощо. Не можна також ігнорувати глибокі соціально-економічні зміни, застаріле законодавство, низький рівень фінансування медичної допомоги та протиепідемічної роботи тощо [1, 5].

У наступній роботі ми зробили більший наголос на соціально-демографічних і поведінкових складових. З-поміж демографічних факторів у першу чергу необхідно зупинитися на віковій структурі хворих. В цілому, групи осіб з високим рівнем захворюваності на ІПСШ зазвичай характеризуються переважно молодим віком. Слід

Таблиця. Результати виявлення маркерів інфікування ВІЛ в зразках сироваток крові осіб з симптомами ІПСШ різного віку

Вікові групи	Виявлені антитіла до ВІЛ (анти-ВІЛ)								
	Вся група			Жінки			Чоловіки		
	n	Абс.	(P±m _p)%	n	Абс.	(P±m _p)%	n	Абс.	(P±m _p)%
15–19	835	29	3,5±0,6	434	21	4,8±1,0	401	8	3,5±0,6
20–24	1857	67	3,6±0,4	869	34	3,9±0,7	988	33	3,6±0,4
25–29	1632	90	5,5±0,6	767	37	4,8±0,8	865	53	5,5±0,6
30–34	1177	68	5,8±0,7	583	27	4,6±0,9	614	41	5,8±0,7
>35	2082	91	4,4±0,4	995	35	3,5±0,6	1087	56	4,4±0,4
Всього	7583	345	4,5±0,2	3648	154	4,2±0,3	3955	191	4,5±0,2

підкреслити, що статеві стосунки, розпочаті у ранньому (підлітковому) віці, тривають менший час, ніж у дорослих, частіше спостерігається зміна сексуальних партнерів, нерозбірливість у сексуальних зв'язках у тому числі з особами з груп високого ризику зараження збудниками ІПСШ. Все це, безумовно, вказує на можливість контакту з інфікованим статевим партнером, проте не доведений причинно-наслідковий зв'язок з ризиком зараження [9]. При цьому місцевий імунітет у підлітків недостатньо сформований для захисту від зараження збудниками ІПСШ [5]. За даними ВООЗ, у світі один з кожних 20 підлітків щороку заражається будь-яким збудником ІПСШ, в тому числі ВІЛ, сифілісу, гонореї, герпесу та ін. [1]. В Україні серед підлітків 14–17 років з активним статевим життям широко розповсюджена гонорея; про початок статевого життя у віці до 15 років повідомляли 16,9% опитаних [2, 6]. Враховуючи викладене, ми проаналізували вікову структуру ВІЛ-позитивних осіб у м. Києві. За матеріалами оперативної інформації КМЦ СНІД, найбільш ураженими ВІЛ в місті залишаються молоді люди фертильного, працездатного віку 25–49 років. Питома вага ВІЛ-позитивних осіб 15–24 років протягом 2005–2012 рр. зменшилась майже у тричі — з 21,0 до 5,3% з вираженою тенденцією ($T_{\text{сер.}} = -20,3\%$), в той час як доля осіб 25–49 років неухильно збільшувалась — з 54,5 до 72,0% з помірною тенденцією ($T_{\text{сер.}} = +3,5\%$). При аналізі зв'язку між віком ВІЛ-позитивних осіб та захворюваністю на ВІЛ-інфекцію, сифіліс, гонорею та трихомоніаз було встановлено, що у групі осіб 15–24 років кореляція між віком та захворюваністю на ВІЛ-інфекцію була зворотною ($r = -0,35$), в той час як із захворюваністю на сифіліс, гонорею та трихомоніаз — сильною і

прямою (відповідно, +0,99, +0,94, +0,94). Навпаки, для групи 25–29 років були встановлені зворотні зв'язки високого ступеня вираженості між віком та захворюваністю на вказані ІПСШ ($-0,97$, -89 , $-0,89$) на тлі середньої сили кореляції між віком та захворюваністю на ВІЛ-інфекцію ($r = +0,49$). Необхідно також відмітити негативний факт щодо збільшення кількості жінок, зараження ВІЛ яких відбулось в більш ранньому віці, ніж чоловіків: доля ВІЛ-позитивних жінок віком 15–49 років в місті, за останніми даними, склала 96,0%, з них половина — до 30 років. Ці дані перекликаються з результатами проведених серологічних досліджень: анти-ВІЛ частіше знаходили в осіб віком 25–34 роки, і в цілому різниця у показниках визначення цього маркера в чоловіків та жінок була відсутньою. Але у вікових групах 15–19 та 20–24 роки специфічні антитіла частіше виявляли в жінок, ніж у чоловіків, тоді як в осіб від 25 років і старших — навпаки (див. табл.). Подібні відмінності були встановлені і у віковій структурі захворілих на сифіліс. Відповідно до матеріалів [4], в АР Крим на долю молодих жінок 15–17 років припадало до 80% нових випадків інфікування *Treponema pallidum*, 18–19 років — понад 70%. Щодо гонореї, то, за даними літератури, показники захворюваності достовірно вищі у віковій групі 20–30 років, при цьому жінки залучаються до ЕП також у більш ранньому віці, ніж чоловіки [3]. Слід підкреслити, що у молодих жінок часто зустрічається цервікальна ектопія, що підвищує сприйнятливості до деяких збудників ІПСШ (зокрема, хламідійної інфекції, ВІЛ, можливо — *Neisseria gonorrhoeae*), і початок статевого життя у більш пізньому віці розглядають як один з “профілактичних” засобів [9].

Ризик зараження ВІЛ та збудниками інших ІПСШ також пов'язують із сімейним статусом. Згідно з матеріалами КМЦ СНІД, анти-ВІЛ частіше визначались у неодружених мешканців столиці, які обстежувались у Кабінетах “Довіри”, порівняно з одруженими особами — $(7,2 \pm 0,2)\%$ проти $(4,3 \pm 0,2)\%$ ($t=9,7$, $p<0,01$). Цей факт підтверджує дані, наведені у оглядовій роботі [5], згідно з якими холості та розведені особи частіше зустрічаються серед ВІЛ-позитивних та хворих на інші ІПСШ через особливості поведінки, пов'язаної з відсутністю постійного сексуального партнера. Також було виявлену достовірну різницю у показниках інфікованості ВІЛ в залежності від соціального положення у плані зайнятості та рівня освіти — анти-ВІЛ були знайдені при обстеженні $(5,4 \pm 0,2)\%$ працюючих і $(6,5 \pm 0,2)\%$ непрацюючих мешканців столиці ($t=3,7$, $p<0,05$), та у $(4,5 \pm 0,2)\%$ осіб з вищою освітою проти $(7,3 \pm 0,2)\%$ з середньою спеціальною освітою ($t=9,3$, $p<0,01$).

Одним із факторів, що сприяє зараженню ВІЛ та збудниками інших ІПСШ є частота сексуальних контактів. За оцінками, у розвинених країнах світу при гетеросексуальних контактах передача ВІЛ від жінки чоловіку дорівнює $0,04\%$ (1:2380 контактів), а від чоловіка жінці — $0,08\%$ (1:1234); у регіонах з низьким рівнем економіки — відповідно $0,38\%$ (1:264) та $0,30\%$ (1:333). При вагінальному сексі з партнером без маніфестованих симптомів ВІЛ-інфекції ризик передачі дорівнює $0,07\%$ (1:1428); якщо ж партнер має пізні стадії хвороби, ризик збільшується до $0,55\%$ (1:180). У разі гомосексуальних стосунків (в залежності від типу, ВІЛ-статусу партнерів, використання презервативів тощо) ризик ранжує від 0 до $0,04\%$. При однократному статевому акті ризик інфікування коливається від 0,1 до $1,0\%$. Сексуальні контакти, що відбуваються з травматизацією та елементами насилля, а також дефлорація збільшують ризик зараження ВІЛ у 3–7 раз [5, 11, 12, 16]. При сифілісі також ймовірність зараження при сексуальних контактах неоднакова, але в цілому ризик інфікування *Treponema pallidum* значно вищий, ніж ВІЛ і варіює від 5,7 до $41,1\%$, складаючи приблизно $0,3\%$ при однократних сексуальних контактах та $45,0\%$ при багатократних [7]. Аналогічні закономірності були показані і у відношенні ймовірності зараження *Neisseria gonorrhoeae*: хворий на гостру гонорею чоловік є більш небезпечним як джерело збудника інфекції, ніж жінка. Так, після одноразового статевого контакту він може передати інфекцію у 50% випадків, повторний секс збільшує ймовірність

зараження до 90% . Жінка може передати збудника інфекції у $20\text{--}30\%$ випадків після однократного контакту та у $60\text{--}80\%$ після 3 і більше сексуальних контактів [3].

Враховуючи викладене, був проведений аналіз результатів обстеження на маркери ВІЛ осіб, які мають чисельні незахищені сексуальні контакти (код обліку 105). Як позитивну тенденцію слід відмітити, що протягом 2005–2012 рр. кількість ВІЛ-позитивних осіб у цій групі стабільно зменшувалась, як в середньому в Україні (від $2,3\%$ у 2008 р. до $1,4\%$ у 2012 р.; $T_{\text{сер.}} = -4,4\%$), так і у м. Києві (від $7,0\%$ у 2006 р. до $3,2\%$ у 2012 р.; $T_{\text{сер.}} = -5,8\%$) при щорічному збільшенні обсягів тестування цього контингенту населення.

В Україні останнім часом спостерігається поступове збільшення питомої ваги статевого шляху у загальній структурі шляхів передачі ВІЛ, що є ознакою початку генералізації ЕП [8]. Так, у 2008 р. в країні питома вага випадків зараження ВІЛ, пов'язаних з сексуальними контактами, почала перебільшувати долю випадків, зумовлених штучним парентеральним інфікуванням при ін'єкціях наркотиків. Характерною особливістю перебігу ЕП ВІЛ-інфекції в м. Києві протягом останніх років також було постійне зростання відсотку випадків інфікування ВІЛ статевим шляхом ($T_{\text{сер.}} = +6,5\%$ — виражена тенденція) на тлі зменшення епідемічної значимості “ін'єкційного” шляху, але перехрест між ними відбувся пізніше, ніж в середньому по Україні — у 2012 р. (рис. 3). При цьому, якщо частка статевого шляху передачі ВІЛ в Україні та м. Києві у 2005–2012 рр. збільшувалась приблизно з однаковими темпами та вираженою тенденцією до зростання, ($+6,0$ та $+5,8\%$ відповідно), то для зменшення долі штучного парентерального шляху передачі збудника інфекції в Україні був характерний виражений темп ($-6,6\%$), а в м. Києві — помірна тенденція ($-4,0\%$). В умовах генералізованої стадії ІПСШ поширюються серед сексуально активних людей, представників загального населення, що є характерним для сучасного етапу перебігу ЕП ВІЛ-інфекції в цілому в Україні та зокрема у м. Києві. Але одним з критеріїв генералізації інфекції є рівень інфікованості вагітних, що має перевищувати 1% . Аналіз статистичних матеріалів свідчить про те, що впродовж 2005–2012 рр. відсоток виявлення анти-ВІЛ при обстеженні вагітних по Україні в середньому складав $0,29\%$, а по м. Києву — $0,46\%$ з помірною тенденцією до зниження. Отже, незважаючи на активізацію статевого шляху передачі ВІЛ в країні та місті, відповідну вікову струк-

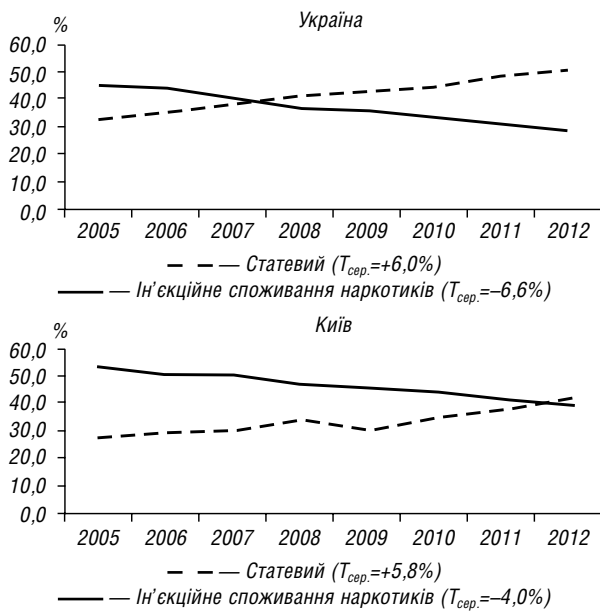


Рисунок 3. Питома вага статевого та “ін’єкційного” шляхів передачі ВІЛ в Україні та м. Києві (2005–2012 рр.)

туру інфікованих та хворих осіб, говорити про генералізацію ЕП поки ще зарано.

Необхідно звернути увагу на той факт, що протягом 2005–2012 рр. у структурі статевого шляху передачі збудника доля випадків ВІЛ-інфекції, пов’язаних з гетеросексуальними контактами, зростала значно повільнішими темпами ($T_{\text{сер.}} = +5,3\%$), ніж випадків, обумовлених гомосексуальними контактами між чоловіками ($T_{\text{сер.}} = +23,9\%$). Слід зазначити, що чоловіків, які практикують секс з чоловіками (ЧСЧ) вважають однією з груп, котра, з одного боку, наражається на підвищений ризик зараження (ВІЛ, збудниками інших ІПСШ, вірусами парентеральних гепатитів), а з іншого боку — серед них реєструється все більша кількість інфікованих осіб. Крім того, складність доступу до ЧСЧ на тлі певного неприйняття значною частиною населення даної категорії осіб може призводити до недостатньої ефективності, і навіть невдач, у здійсненні профілактичних заходів. За матеріалами Національної оцінки ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2012 р. (Київ, квітень 2012 р.), оціночна чисельність ЧСЧ в Україні знаходиться у діапазоні 200–249 тис. осіб у віці від 15 до 59 років, що складає 1,7% від усього чоловічого населення країни. У м. Києві, за оновленими розрахунками, кількість ЧСЧ оцінюють у 36300 осіб, а вірогідне число ВІЛ-позитивних ЧСЧ — понад 2,5 тисячі (в той час як офіційно зареєстровані лише 177 осіб). За даними програмного моніторингу, рівень охоплення профілактичними

програмами ЧСЧ у м. Києві становить лише 31,5%. На думку фахівців КМЦ СНІД, така ситуація може сприяти подальшому поширенню ВІЛ статевим шляхом як у середовищі ЧСЧ, так і серед осіб, які практикують бісексуальні стосунки, і серед загального населення міста.

На наступному етапі ми провели диференційований кореляційний аналіз між динамікою захворюваності на ВІЛ-інфекцію, пов’язаної з активністю штучного парентерального (при ін’єкціях наркотиків) та статевого шляхів передачі збудника, із захворюваністю на сифіліс, гонорею та трихомоніаз у м. Києві (2005–2012 рр.). Виявлена зворотна слабка та середньої сили залежність між захворюваністю на сифіліс, гонорею, трихомоніаз та активністю статевого шляху передачі ВІЛ в цілому: відповідно, $r = -0,39, -0,13, -0,40$. При цьому при гетеросексуальних та гомосексуальних стосунках окремо коефіцієнти кореляції склали $-0,72, -0,48, -0,73$ та $-0,95, -0,85, -0,93$, відповідно, характеризуючи сильний зворотний зв’язок. Тобто, отримані дані щодо певної або повної відсутності залежності захворюваності на ВІЛ-інфекцію, зв’язану зі статевим шляхом зараження, виявилися парадоксальними, з точки зору традиційного сприйняття зараження збудниками ІПСШ при сексуальних контактах. Як було зазначено вище, ефективність передачі збудників “класичних” ІПСШ при сексуальних контактах вища, порівняно з ВІЛ, і активізація статевого шляху передачі у першу чергу мала б відобразитись на зростанні числа випадків ІПСШ бактерійної та протозойної етіології, ніж ВІЛ-інфекції. Отже, не можна з впевненістю стверджувати, що збільшення кількості нових випадків ВІЛ-інфекції визначається переважно статевим шляхом передачі збудника.

Щодо коефіцієнту кореляції між активністю “ін’єкційного” шляху передачі ВІЛ та захворюваністю на сифіліс, гонококову інфекцію та трихомоніаз, то був продемонстрований прямий сильний зв’язок між явищами — відповідно, $+0,95, +0,75$ та $+0,96$. Тобто, можна говорити про високий ступень ймовірності формування захворюваності на ІПСШ, зокрема сифілісу, за рахунок реалізації як штучного парентерального, так і статевого шляху передачі збудника інфекції у середовищі СН. У 2011 р. було проведено широкомасштабне дослідження “Оцінка чисельності груп ризику вразливих до інфікування ВІЛ в Україні”, здійснене за участі Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань та “Міжнародного Альянсу з ВІЛ/СНІД

в Україні”. Відповідно до протоколу цього дослідження, для м. Києва кількість СІН оцінювалась у 21300 осіб, і 75% з них на сьогодні охоплені профілактичними програмами “Зменшення шкоди” (у тому числі із забезпеченням безкоштовної видачі шприців, спиртових серветок, презервативів та ін.). Разом з цим, за результатами національного біоповедінкового дослідження 2011 р. у м. Києві, лише 35,9% СІН використовували презервативи під час останнього статевих контакту. Крім того, за даними КМЦ СНІД, на обліку перебуває лише дві третини від орієнтовної кількості інфікованих ВІЛ СІН. Все це є свідченням того, що в місті і надалі зберігається реальна загроза поширення ВІЛ та збудників інших ІПСШ через сексуальні контакти СІН з неінфікованими партнерами, а також за рахунок реалізації штучного парентерального шляху передачі при ін’єкціях наркотиків (зокрема, ВІЛ, *Treponema pallidum*, вірусів гемоконтактних гепатитів).

Обговорюючи отримані дані, слід зупинитися на декількох моментах. По-перше, зниження захворюваності на ІПСШ, що реєструється, скоріш за все, є відбитком неповного обліку, оскільки, навіть у розвинених країнах світу, фахівців турбує той факт, що приблизно 50% і більше випадків цих інфекцій з різних причин залишаються нерозпізнаними і не підпадають під державний облік через “відтік” певної кількості хворих у сферу приватної та тіншової медицини. Крім того, широка доступність антибіотиків (більшість з яких в аптеках можна придбати без рецепту), наявність популярної літератури щодо лікування ІПСШ, інтернет-сайтів тощо — все це сприяє самолікуванню, відтоку хворих з державних закладів охорони здоров’я, і, відповідно, неповній реєстрації випадків хвороб [3, 6, 14, 15]. В Україні, на думку фахівців, офіційно реєструють лише 10–40% від реальної кількості випадків ІПСШ [7]. Отже, одним з пояснень відсутності паралельних тенденцій у динаміці захворюваності на ВІЛ-інфекцію та венеричні хвороби може бути неповнота обліку як ІПСШ, так і ВІЛ-інфекції. Одним з доказів далеко неповної інформації про захворюваність на ІПСШ є співвідношення між рівнями захворюваності на сифіліс та гонорею. Протягом аналізованого періоду (2005–2012 рр.) вказане співвідношення в Україні постійно зменшувалось у динаміці: 1:1,1→1:1,0→1:1,0→1:0,9→1:0,8→1:0,7→1:0,7→1:0,6; у м. Києві, відповідно: 1:1,5→1:1,3→1:1,3→1:1,5→1:1,4→1:1,3→1:0,7→1:1,1. Разом з цим, “за класикою”, враховуючи клініко-епідеміологічні особливості цих хвороб,

співвідношення між рівнями захворюваності на сифіліс та гонорею має дорівнювати 1:10–1:12. Ще одним з факторів, що може пояснити відсутність зв’язку між захворюваністю на ВІЛ-інфекцію та ряд ІПСШ, є більша можливість інфікування ВІЛ не тільки при статевих контактах, але й іншими природними і штучними шляхами передачі збудника інфекції, ефективність яких може бути вищою. Для *Treponema pallidum* також притаманні численні шляхи передачі (зокрема, статевий, штучний парентеральний при гемотрансфузіях, у побутових умовах, перинатальний), але у структурі шляхів передачі більшу роль відіграє саме статевий. Для *Neisseria gonorrhoeae* головний шлях передачі — статевий, значно рідший — перинатальний, інші способи зараження вважаються казуїстичними. *Trichomonas vaginalis* також передається головним чином статевим шляхом, але можливе зараження і внаслідок безпосередніх контактів з кров’ю або піховим секретом, від хворої матері, а також побутовим шляхом. Отже, на відміну від ВІЛ збудники сифілісу, гонореї та трихомоніаз ефективніше за все передаються статевим шляхом. До того ж, на офіційну реєстрацію ІПСШ може впливати доволі високий відсоток одужування, на відміну від накопичення випадків ВІЛ-інфекції в популяції.

Другий момент, на якому необхідно зупинитися: спільні шляхи передачі ВІЛ, збудників інших ІПСШ (вірусів парентеральних гепатитів та ряду інших) та однакові групи підвищеного ризику сприяють паралельному поширенню цих соціально значимих інфекцій не тільки серед окремих контингентів, але й у загальній популяції. Поєднання патологічних процесів обумовлює важкість і ускладнення клінічного перебігу кожної окремої нозології і погіршує прогноз. На початку роботи ми говорили про епідеміологічний синергізм між ВІЛ-інфекцією та ІПСШ; цей синергізм також проявляється і в біологічному плані. При поєднанні ВІЛ-інфекції та ІПСШ, що перебігають із виразковими ураженнями геніталій, ризик передачі ВІЛ статевим шляхом підвищується у 6 раз, за відсутності виразкових уражень — у 3–4 рази [5]. Тому наявність не пролікованих ІПСШ (з виразками або без них) в усякому разі підвищує ризик як інфікування, так і передачі ВІЛ. В умовах початку переходу ЕП ВІЛ-інфекції у генералізовану стадію один з провідних профілактичних напрямів полягає у зменшенні ризику інфікування ВІЛ статевим шляхом та обмеженні поширення інших ІПСШ, особливо серед осіб, які практикують небезпечну у будь-який спосіб сексуальну поведінку.

ВІЛ-інфекцію та ІПСШ поєднують цілий ряд не тільки медичних, але й моральних, етичних, психологічних, соціально-економічних, правових та інших проблем, вирішення яких потребує комплексного підходу. На тлі зниження ролі “шприцевого” фактору при ін’єкціях наркотиків активізувався постійно діючий природний шлях інфікування ВІЛ, стимульований протягом попередніх років внаслідок значної лібералізації сексуальних стосунків і поширення ризикованої поведінки. На сьогодні можна констатувати, що, не дивлячись на певні досягнуті успіхи, обсяги, масштаби, якість та інтенсивність профілактичних втручань залишаються недостатніми для суттєвого обмеження поширення ВІЛ-інфекції та ІПСШ у спільних уразливих групах, а відтак — і для обмеження потенційного їх поширення статевим шляхом серед загального населення. Враховуючи кофакторний вплив збудників ІПСШ на передачу ВІЛ, логічно припустити збільшення комплексного медико-соціального та економічного тягаря цих інфекцій.

Висновки

1. У динаміці 2008–2012 рр. в м. Києві, як і в Україні, спостерігалось прогресуюче зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію на тлі зменшення рівнів захворюваності, що реєструється, на ряд ІПСШ (сифіліс, гонококова інфекція, трихомоніаз).

2. У структурі шляхів передачі ВІЛ в Україні все більш суттєве епідемічне значення набуває

статевий (51,1%). Незважаючи на тенденцію до зниження, активність парентерального шляху передачі при ін’єкціях наркотиків залишається високою (28,6%). У м. Києві “перехрест” між статевим (42,0%) та “ін’єкційним” (39,3%) шляхами передачі ВІЛ відбувся на 4 роки пізніше, ніж в цілому по Україні (2012 р. проти 2008 р.).

3. Відповідно до змін у структурі домінуючих шляхів передачі ВІЛ у м. Києві відбулись зміни у віковій структурі хворих та інфікованих ВІЛ осіб — збільшення питомої ваги осіб віком 25–49 років (до 72,0%) та зменшення долі ВІЛ-позитивних у віці 15–24 роки (5,3%).

4. Висока інтенсивність прихованого компоненту епідемічного процесу, епідеміологічні паралелі та біологічний синергізм між ВІЛ-інфекцією і венеричними хворобами потребують загальної стратегії профілактики статевого шляху передачі збудників інфекцій, спрямованої на біологічні, соціально-демографічні та поведінкові фактори за участі державних та недержавних установ, з урахуванням регіональних особливостей.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні дослідження щодо аналізу поширеності та захворюваності на ВІЛ-інфекцію та ІПСШ у просторі і часі з урахуванням практики тестування та реєстрації зазначених інфекцій, а також поведінкових особливостей населення. Потребують також розробки питання моделювання епідемічного процесу та прогнозування рівня захворюваності,

ЛІТЕРАТУРА

1. Брико Н.И. Характеристика болезней, передаваемых половым путем / Н.И. Брико // Журн. микробиол. — 2008. — № 6. — С. 108–112.
2. Гойда Н.Г. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / За ред. проф. Н.Г. Гойди. — Вид-во Раєвського, 2004. — 128 с.
3. Костюкова Н.Н. Эпидемический процесс гонореи в современном мире / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Журн. микробиол. — 2009. — № 6. — С. 87–93.
4. Кравченко Н.В. Анализ заболеваемости сифилисом в Крымском регионе в зависимости от возраста, пола, клинического полиморфизма / Н.В. Кравченко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : тр. Крым. гос. мед. университета им. С.И. Георгиевского. — Симферополь, 2007. — Т. 13, Ч. 6. — С. 62–66.
5. Кубанова А.А. Современные представления об эпидемическом процессе инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ-инфекции / А.А. Кубанова, В.А. Аковбян, И.А. Тоскин // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — № 6. — С. 14–19.
6. Мавров Г.И. Инфекции, передающиеся половым путем, и проблема сексуального и репродуктивного здоровья нации / Г.И. Мавров, А.Е. Нагорный, Г.П. Чинов // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2010. — № 1 (спец. выпуск: Дерматовенерология). — С. 5–14.
7. Милич М.В. Эволюция сифилиса / Михаил Владимирович Милич. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1987. — 157 с.
8. Определение стадии эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине / Ю.В. Круглов, В.А. Марциновская, И.В. Нгуен [и др.] // Профилактика медицина. — 2010. — № 3(11). — С. 14–18.
9. Aral S.O. Sexually transmitted diseases: magnitude, determinants and consequences / Sevgi Okten Aral // Int. J. STD & AIDS. — 2001. — Vol. 12., № 4. — P. 211–215.
10. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections : 2006 — 2015 : breaking the chain of transmission / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. — 2007. — 70 p.
11. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies / Boily M.C., Baggaley R.F., Wang L. [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2009. — Vol. 9, № 2. — P. 118–129.
12. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention /

- R.F. Baggaley, R.G. White, M.C. Boily // International Journal of Epidemiology. — 2010. — Vol. 39, № 4. — P. 1048–1063.
13. Quinn T.C. Association of sexually transmitted diseases and infection with the human immunodeficiency virus: biological cofactors and markers of behavioral interventions // Int. J. of STD and AIDS. — 1996. — 7 (Suppl.2). — P. 17–24.
 14. Riender G. Recent declines in reported syphilis rates in Eastern Europe and central Asia: are the epidemics over? / G. Riender, K.L. Dechne, A. Gromyko // Sex. Transm. Infect. — 2000. — 76, № 5. — P. 363–365.
 15. Sexually transmitted infections and increased risk of co-infection with human immunodeficiency virus / Nusbaum M.R., Wallace R.R., Slatt L.M., Kondrad E.C. // J. Am. Osteopath. Assoc. — 2004. — Vol. 104, № 12. — P. 527–535.
 16. The HIV transmission gradient: relationship patterns of protection / Bell D.C., Atkinson J.S., Mosier V. [et al.] // AIDS Behav. — 2007. — Vol. 11, № 6. — P. 789–811.
 17. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report [Електронний ресурс]. — Geneva, 2011. — 224 p. — Режим доступу: <http://www.who.int>.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕНДЕНЦИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (на примере г. Киев)

Т.А. Сергеева¹, Н.С. Бугаенко²

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

²Городской центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Киев

В статье обсуждается вопрос о динамике заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции и ИППП в общей популяции населения и в некоторых группах риска в современных условиях. Рассмотрены факторы, влияющие на эпидемический процесс этих инфекций. Высокая интенсивность скрытого компонента эпидемического процесса, эпидемиологические параллели и биологический синергизм между ВИЧ-инфекцией и ИПСШ требуют общей стратегии профилактики полового пути передачи возбудителей. Эффективные формы контроля и профилактики ВИЧ-инфекции и ИПСШ должны базироваться на анализе биологических, социально-демографических и поведенческих факторов, влияющих на эпидемический процесс, с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; инфекции, передаваемые половым путем; эпидемический процесс; пути и факторы передачи.

EPIDEMIOLOGICAL TRENDS OF HIV INFECTION AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN CURRENT CONDITIONS (ON KIEV'S MODEL)

T.A. Sergeeva¹, N.S. Bugaenko²

¹SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine”, Kiev

²Kyiv AIDS Prevention Center

This is the paper of current state of incidence and prevalence dynamics of HIV-infection and STI in general population and some risk groups. Factors influencing the epidemic process are discussed. High intensity of epidemic process' hidden component, epidemiological parallels and biological synergy between HIV and STI requires general preventive measures for sexual route of pathogens' transmission prophylactics. It is shown that measures for the prevention and management of HIV-infection and STI being developed should be based on an analysis of biological, socio-demographic and behavioral factors influencing the epidemic process with due regard for specific regional conditions.

Key words: HIV-infection; sexually transmitted infection; epidemic process; routes and modes of transmission.

УДК: (616.98:578.828ВІЛ):316.334.55/.56]:616-071-119

О.М. Кислих, О.В. Максименко, Ю.В. Круглов, І.В. Нгуєн, М.Ю. Ватаманюк

ЧИ ВПЛИВАЮТЬ ОБСЯГИ ОБСТЕЖЕНЬ НА ПОКАЗНИК ІНФІКОВАНОСТІ ВІЛ УРАЗЛИВИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ?

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

При вивченні залежності рівнів інфікованості ВІЛ від обсягів тестувань найбільш уразливих груп населення в регіонах з різною інтенсивністю епідемічного процесу виявлено як прямі, так і зворотні кореляційні зв'язки різної сили. Збільшення обсягів обстежень не завжди призводить до збільшення виявлення числа нових випадків ВІЛ-інфекції, що може свідчити про залучення до обстежень нецільових груп населення.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, інфікованість, уразливі групи населення, обсяги тестування.

Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції, що розгорнулася у світі, дають змогу стверджувати, що її вплив не обмежується фрагментарно-епізодичними змінами, а відзначається довготривалими руйнівними наслідками для населення та економіки країн. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні у кількісному вимірі є найтяжчою серед країн Європи та Співдружності Незалежних Держав. Станом на 01.01.2013 р. кумулятивна кількість ВІЛ-позитивних громадян України становила 223530, включаючи дітей з тимчасово не уточненим діагнозом, народжених ВІЛ-інфікованими жінками; хворих на СНІД — 56373, померлих від СНІДу — 28498 [5].

Аналіз офіційних статистичних даних свідчить, що показник захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні щорічно зростає і у 2011 році досяг 46,2 на 100 тис. населення, тобто був найвищим за весь період епідеміологічного спостереження, починаючи з 1987 р. У 2012 р. вперше зареєстровано незначне зменшення числа нових випадків ВІЛ-інфекції у порівнянні з попереднім роком (з 46,2 до 45,5 на 100 тис. населення). При цьому приблизно третина осіб, виявлених як ВІЛ-позитивні при проведенні серологічних обстежень, не перебувала під диспансерним наглядом у закладах охорони здоров'я з різних причин (не звернулися за результатами тестування, не бажають пройти медичне обстеження, тощо) та залишалася джерелами збудника інфекції, сприяючи подальшому поширенню ВІЛ серед загальної популяції. За оціночними даними, в Україні частка виявлених

ВІЛ-позитивних осіб складає приблизно 50% від дійсного числа інфікованих. Іншими словами, в Україні мешкає близько 240 тис. людей віком від 15 років і старше, які живуть з ВІЛ, і не знають про свій ВІЛ-позитивний статус [6, 7].

Інформаційне забезпечення епідеміологічного нагляду (ЕН) за ВІЛ-інфекцією в Україні здійснюється на підставі результатів сероепідеміологічного моніторингу поширення хвороби у різних регіонах та серед різних груп населення, насамперед, найбільш значимих з епідеміологічної точки зору — споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), осіб з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти (коди обліку 102, 104, 105 відповідно), донорів крові (код 108), вагітних (код 109), а також деяких інших категорій населення.

Багаторічні епідеміологічні спостереження свідчать про значні коливання показника інфікованості ВІЛ у різних регіонах країни, що значною мірою обумовлено кількістю здійснених обстежень на наявність антитіл до ВІЛ (анти-ВІЛ) та виявлених ВІЛ-позитивних осіб серед різних контингентів населення. У регіонах, де охоплення тестуванням є недостатнім, особливо осіб з груп високого ризику щодо інфікування ВІЛ, зареєстрована кількість випадків ВІЛ-інфекції може бути нижчою за реальну. Логічним видається, що збільшення обсягів тестування призведе до зростання кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб, і, відтак, рівнів інфікованості ВІЛ.

Мета роботи — проаналізувати динаміку змін показників інфікованості ВІЛ за останні п'ять років (2008–2012 рр.) серед так званих “класичних” груп ризикової поведінки (коди 102, 104, 105) та оцінити взаємозв'язки між кількістю проведених обстежень та показниками інфікованості ВІЛ у регіонах з різними рівнями захворюваності на ВІЛ-інфекцію.

Матеріали та методи

Проаналізовано динаміку захворюваності на ВІЛ-інфекцію та поширеності ВІЛ серед населення України за 5 років (2008–2012 рр.) методом ретроспективного епідеміологічного аналізу.

Розподіл регіонів за рівнями захворюваності на ВІЛ-інфекцію здійснювали на підставі розрахунку середнього квадратичного відхилення (σ) середнього значення показника захворюваності за п'ять років (45,5 на 100 тис. населення). До регіонів з високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію відносили області зі значеннями середнього багаторічного показника захворюваності вище 2σ ($>53,9$); до регіонів з середнім значенням — від 1σ до 2σ (від 27,0 до 53,9); до регіонів з низьким — 1σ та менше ($\leq 27,0$).

Аналізували результати сероепідеміологічних обстежень різних груп населення, котрі визначені наказом МОЗ України № 587 від 01.12.2004 р. “Про затвердження форми первинного обліку № 502–3/о”, “Повідомлення про результати сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ” та Інструкції щодо його заповнення; матеріали інформаційних бюлетенів “ВІЛ-інфекція в Україні” [2–5].

Наявність та напрямки зв'язку між певними параметрами оцінювали за коефіцієнтом лінійної кореляції Пірсона (r). Значення коефіцієнта кореляції вважали вірогідним, якщо він у 3 та більше рази перевищував свою похибку (m_r) [1, 8].

Статистичне опрацювання і розрахунки проводили за допомогою уніфікованих функцій, передбачених програмою Microsoft Office Excel 2007.

Результати досліджень

Система ЕН за ВІЛ-інфекцією в нашій державі, як і в інших країнах пострадянського простору, почала розбудовуватися наприкінці 80-х років минулого сторіччя і ґрунтувалася на положенні про те, що ВІЛ-інфекція є особливо небезпечним інфекційним захворюванням. В Україні на початку впровадження системи ЕН за ВІЛ-інфекцією/СНІДом передбачалось, що з-поміж протиепідемічних і профілактичних заходів одне з провідних місць належить масовому скринінгу населення на маркери інфікування ВІЛ. Вважалось, що такий підхід дозволить виявити більшість інфікованих осіб, що, в свою чергу, дозволить обмежити їх роль як джерел збудників інфекції, запобігаючи подальшому поширенню вірусу. Починаючи з 1987 р., кількість обстежень щорічно збільшувалась, і в 1993 р. їх обсяг сягнув 7,2 млн., причому показник загальної інфікованості серед обстежених на ВІЛ громадян України в 1994 р. дорівнював 0,00077% або 0,7 на 100 тис. обстежених. В подальшому, на тлі зростання показника інфікованості (983,2 на 100 тис. обстежень у 2012 р.), кількість обстежень неухильно зменшувалася (3,3 млн. у 2012 р.).

Проблема ВІЛ-інфекції серед СІН для України стала актуальною з кінця 1994 — початку 1995 р., коли питома вага ВІЛ-позитивних результатів при обстеженні осіб, які вживають наркотичні речовини шляхом ін'єкцій, сягнула 68,52%. На той час обсяги тестування за кодом 102 були найвищими за усі роки спостереження (81505 обстежень, що складало 2,65% від загальної кількості тестувань на рік). Після прийняття низки законодавчих та нормативних документів кількість обстежень на анти-ВІЛ серед СІН різко скоротилась і, за даними сероепідеміологічного моніторингу, протягом останніх 5 років (2008–2012 рр.) обсяги тестування склали 35742, 34749, 33359, 31265, 37290 на рік (1,1%→1,1%→1,0%→0,9%→1,1% від загального числа обстежень). Кількість позитивних результатів серологічного дослідження даного контингенту населення до 1999 р. була дійсно високою, а з 2000 р. залишається практично без змін, тоді як доля позитивних результатів тестування СІН серед загальної кількості позитивних результатів продовжувала щорічно зменшуватися і протягом 2008–2012 рр. становила 13,3→12,5→12,2→10,6→10,6% проти двох третин таких результатів у 1995 р. З 1995 р. до 2005 р. зберігалась тенденція до збільшення рівня інфікованості осіб, обстежуваних за кодом 102 (з 2,03% до 14,9%), однак, з 2006 р. намітилась тенденція до зниження цього показника — до 13,85% у 2008 р. та 9,07% у 2012 р. (рис. 1). При цьому, по Україні в цілому практично не виявлено залежності між обсягами тестування СІН та показниками їх інфікованості ВІЛ ($r = -0,23$).

При аналізі інфікованості СІН у регіонах з високими рівнями захворюваності на ВІЛ-інфекцію відмічено, що протягом аналізованого періоду динаміка змін у рівнях зазначених показників



Рисунок 1. Динаміка змін у питомій вазі обстежень на анти-ВІЛ та кількості виявлених позитивних результатів серед СІН за 2008–2012 рр.

у обраних регіонах та в цілому по Україні мала одновекторну спрямованість, за виключенням Одеської області, де лінія тренду відображає зміни цього показника у бік збільшення (рис. 2).

Обсяги тестування СІН в Одеській області за п'ятирічний період знизилися з 1483 обстежень у 2008 р. до 824 у 2012 р., при цьому виявлено зворотній кореляційний зв'язок між обсягами тестування і рівнями інфікованості ($r = -0,91$), і така тенденція, на нашу думку, може бути пояснена продовженням активного залучення осіб з цієї уразливої групи в епідемічний процес ВІЛ-інфекції.

При визначенні залежності між обсягами тестувань за кодом 102 та інфікованістю СІН на територіях з середніми рівнями захворюваності



Рисунок 2. Динаміка змін у рівнях інфікованості СІН у регіонах з високими показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію протягом 2008–2012 рр.

виявлені прямі та зворотні кореляційні зв'язки різної сили (табл. 1). Пряма кореляційна залежність помірної сили ($r = +0,42$) зафіксована у Запорізькій області, що може свідчити про ретельний добір осіб за визначеною причиною обстеження. Зворотні кореляційні зв'язки високої сили виявлені у Луганський, Київській, Кіровоградській областях та м. Київ: $r = -0,78$; $r = -0,81$; $r = -0,92$; $r = -0,97$ відповідно. При аналізі динаміки показників інфікованості ВІЛ СІН на адміністративно-територіальних одиницях з низькими рівнями захворюваності відмічаються значні коливання їх значень протягом 2008–2012 рр.: від 35,77% в Івано-Франківській області у 2008 р. до 0,64% в Закарпатській області у 2012 р. При вивченні залежності рівнів інфікованості від обсягів тестувань СІН в зазначених регіонах між ними існують кореляційні зв'язки різної сили та спрямованості. Так, у Хмельницькій області протягом періоду спостереження зафіксовано прямий кореляційний зв'язок високої сили ($r = +0,86$) між зменшенням загальної кількості обстежень за кодом 102 та зниженням питомої ваги ВІЛ-позитивних результатів ІФА серед досліджуваної групи осіб. Подібний аналіз показав, що для Вінницької, Волинської, Харківської областей також була характерною пряма кореляційна залежність помітної та помірної сили між обсягами тестувань та рівнями інфікованості ВІЛ: $r = +0,55$; $r = +0,67$; $r = +0,37$ відповідно. Іншими словами, чим менше обстежували на наявність анти-ВІЛ, тим менше виявляли ВІЛ-позитивних осіб.

Таблиця 1. Залежність між обсягами тестувань СІН та показниками їх інфікованості ВІЛ у регіонах з різною інтенсивністю ЕП (2008–2012 рр.)

Регіони з високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з середнім рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з низьким рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)
АР Крим	-0,85	Житомирська	+0,02	Вінницька	+0,55
Дніпропетровська	-0,61	Запорізька	+0,42	Волинська	+0,67
Донецька	-0,46	Київська	-0,81	Закарпатська	-0,93
Миколаївська	-0,82	Кіровоградська	-0,92	Івано-Франківська	-0,84
Одеська	-0,91	Луганська	-0,78	Львівська	-0,67
Херсонська	+0,54	Полтавська	-0,39	Рівненська	-0,37
м. Севастополь	-0,98	Черкаська	-0,19	Сумська	-0,29
		Чернігівська	+0,13	Тернопільська	-0,05
		м. Київ	-0,97	Харківська	+0,37
				Хмельницька	+0,86
				Чернівецька	-0,93

Навпаки, в ряді областей відмічалися зворотні кореляційні зв'язки різної сили між аналізованими параметрами. Так, у Закарпатській, Івано-Франківській, Чернівецькій областях коефіцієнт кореляції дорівнював: $r = -0,93$; $r = -0,84$; $r = -0,86$ відповідно, тобто збільшення обсягів тестувань не призводило до зростання показників інфікованості ВІЛ. Це може свідчити про обстеження нецільової когорти осіб або відображати положення, характерне для цих регіонів протягом всього періоду спостереження за ВІЛ-інфекцією в Україні, а саме — СІН мали менший вплив на розвиток та інтенсивність ЕП, порівняно з іншими регіонами.

В умовах активізації статевого шляху передачі ВІЛ в Україні викликає безумовний інтерес частота виявлення анти-ВІЛ серед хворих на ІПСШ, осіб, які ведуть безладне статеве життя і мають багато сексуальних партнерів, тобто серед тих, хто належить до так званих “ядерних груп” (“core-group”) — певних контингентів населення, в яких кожна особа може передавати інфекцію статевим шляхом більше, ніж одному партнерові [9].

За даними сероепідеміологічного моніторингу, протягом періоду спостереження (2008–2012 рр.) питома вага тестувань на наявність анти-ВІЛ від загальної кількості обстежених осіб, в яких виявлені ІПСШ, незначно коливалась ($1,7\% \rightarrow 1,6\% \rightarrow 1,6\% \rightarrow 1,7\% \rightarrow 1,6\%$), частка позитивних знахідок при обстеженні осіб за кодом 104 серед загальної кількості ВІЛ-позитивних результатів майже не змінилася ($2,6\% \rightarrow 2,3\% \rightarrow 1,9\% \rightarrow 2,4\% \rightarrow 2,8\%$). В цілому для України був характерним прямиий кореляційний зв'язок помірної сили між кількістю проведених обстежень та рівнем інфікованості осіб з симптомами ІПСШ ($r = +0,29$).

При аналізі показників інфікованості осіб, обстежених за кодом 104, в регіонах з високими рівнями захворюваності на ВІЛ-інфекцію відмічено їх перевищення над середніми по Україні в АР Крим, Дніпропетровській, Миколаївській, Одеській областях (рис. 3).

При визначенні кореляційних зв'язків протягом зазначеного періоду показано, що в АР Крим між обсягами тестувань за кодом 104 та рівнями інфікованості ВІЛ був зворотній кореляційний зв'язок високої сили ($r = -0,85$), тобто збільшення кількості обстежень не сприяло збільшенню частоти виявлення анти-ВІЛ в цій групі.

У регіонах з середніми та низькими рівнями захворюваності залежність між обсягами тестувань і показниками інфікованості ВІЛ осіб з ІПСШ була



Рисунок 3. Динаміка змін у рівнях інфікованості осіб з симптомами ІПСШ у регіонах з високими показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію протягом 2008–2012 рр.

різної сили та спрямованості. Так, у Чернігівській області, незважаючи на збільшення кількості обстежень в 2012 р. в порівнянні з 2008 р. у 1,5 разу, рівень інфікованості обстежених за кодом 104 зменшився з 1,9% до 1,15% ($r = -0,91$). Подібна ситуація спостерігалася й в ряді інших областей, зокрема в Запорізькій, Київській, Кіровоградській (табл. 2).

Ще однією групою осіб, які певною мірою характеризують активність статевого шляху передачі ВІЛ, є особи з численними незахищеними сексуальними контактами (код обліку 105). Протягом 2008–2012 рр. спостерігалось поступове збільшення кількості тестувань серед цієї групи осіб ($30126 \rightarrow 39277 \rightarrow 49073 \rightarrow 57047 \rightarrow 84\ 856$), при тому, що рівень інфікованості ВІЛ у цій групі населення поступово зменшувався — з 2,2% у 2008 р. до 1,5% у 2012 р. У 2008–2012 рр. питома вага виявлених ВІЛ-позитивних осіб за даним кодом від загальної кількості ВІЛ-позитивних результатів поступово зростала — $1,9\% \rightarrow 2,1\% \rightarrow 2,6\% \rightarrow 2,7\% \rightarrow 3,8\%$ (рис. 4). Варто зазначити, що збільшення практично у три рази обсягів тестувань за кодом 105 протягом п'яти років спостереження не призвело до очікуваного зростання виявлення числа нових випадків ВІЛ-інфекції, а, відтак, і рівня інфікованості у зазначеній групі осіб ($r = -0,92$).

Докладний аналіз рівнів інфікованості ВІЛ в регіонах з високими показниками захворюваності показав, що на тлі зменшення цього показника по Україні в цілому, в Одеській області він збільшився у 2 рази — з 2,6% у 2008 р. до 5,4% у 2012 р. з тенденцією до зростання у подальшому (рис. 5).

Таблиця 2. Залежність між обсягами тестувань осіб з симптомами ІПСШ та рівнями інфікованості ВІЛ у регіонах з різною інтенсивністю ЕП (2008–2012 рр.)

Регіони з високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з середнім рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з низьким рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)
АР Крим	-0,85	Житомирська	-0,09	Вінницька	-0,37
Дніпропетровська	+0,10	Запорізька	-0,81	Волинська	+0,16
Донецька	-0,39	Київська	-0,75	Закарпатська	+0,60
Миколаївська	+0,36	Кіровоградська	-0,80	Івано-Франківська	+0,20
Одеська	-0,68	Луганська	-0,34	Львівська	-0,57
Херсонська	-0,37	Полтавська	-0,64	Рівненська	-0,36
м. Севастополь	-0,96	Черкаська	-0,89	Сумська	+0,46
		Чернігівська	-0,91	Тернопільська	+0,69
		м. Київ	+0,42	Харківська	-0,49
				Хмельницька	-0,06
				Чернівецька	-0,62



Рисунок 4. Динаміка змін у питомій вазі обстежень та кількості виявлених позитивних результатів тестування на антитіла до ВІЛ серед осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти за 2008–2012 рр.



Рисунок 5. Динаміка змін у рівнях інфікованості ВІЛ осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти у регіонах з високими показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію протягом 2008–2012 рр.

У Дніпропетровській та Миколаївській областях, навпаки, зафіксовано зменшення рівнів інфікованості протягом досліджуваного періоду при значному збільшенні обсягів обстежень осіб за кодом 105. В зазначених областях між цими показниками виявлено зворотні кореляційні зв'язки вельми високої та високої сили: $r = -0,93$ та $r = -0,77$ відповідно, що, на нашу думку, може свідчити про тестування не тих осіб, які дійсно можуть бути віднесені до даного контингенту обліку (табл. 3). З іншого боку, це може бути побічним свідченням підвищення рівня статевої культури щодо користування запобіжними засобами, що потребує подальшого вивчення.

Ці припущення підтверджують дані, отримані при зіставленні аналогічних показників у регіонах з середніми та низькими рівнями захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Практично в усіх областях спостерігається значне збільшення кількості тестувань осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти при сталих значеннях рівнів інфікованості ВІЛ в цій групі населення.

Висновки

1. При вивченні залежності рівнів інфікованості ВІЛ від обсягів тестувань найбільш уразливих груп населення (коди 102, 104 та 105) в регіонах з різною інтенсивністю епідемічного процесу виявлено як прямі, так і зворотні кореляційні зв'язки різної сили. Розподіл регіонів за рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію не стільки відображає реальну епідемічну ситуацію щодо поширення інфекції,

Таблиця 3. Залежність між обсягами тестувань осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти та рівнями їх інфікованості ВІЛ у регіонах з різною інтенсивністю ЕП в динаміці (2008–2012 рр.)

Регіони з високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з середнім рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)	Регіони з низьким рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію	Коефіцієнт кореляції (r)
АР Крим	-0,71	Житомирська	+0,90	Вінницька	-0,13
Дніпропетровська	-0,93	Запорізька	-0,34	Волинська	+0,71
Донецька	+0,18	Київська	-0,66	Закарпатська	-0,03
Миколаївська	-0,77	Кіровоградська	-0,84	Івано-Франківська	-0,02
Одеська	+0,25	Луганська	-0,94	Львівська	-0,082
Херсонська	-0,51	Полтавська	+0,49	Рівненська	+0,46
м. Севастополь	-	Черкаська	-0,84	Сумська	-0,61
		Чернігівська	-0,95	Тернопільська	-0,93
		м. Київ	-0,85	Харківська	-0,76
				Хмельницька	-0,73
				Чернівецька	+0,82

скільки свідчить про доступність тестування на анти-ВІЛ для різних груп населення.

2. Збільшення майже у тричі обсягів тестувань осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти, не призвело до очікуваного зростання виявлення нових випадків ВІЛ-інфекції за аналізований період, а, відтак, і рівня інфікованості. На нашу думку, спостерігається “тестування заради тестування”, що не сприяє своєчасному та ефективному впровадженню профілактичних заходів.

Перспектива подальших досліджень

Забезпечення протиепідемічного та санітарно-епідеміологічного благополуччя населення потребує покращення системи управління ЕП ВІЛ-інфекції. Наукові дослідження доцільно спрямувати на розробку уніфікованих підходів та удосконалення системи сероепідеміологічного моніторингу як складової частини контролю за ВІЛ-інфекцією в країні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — Москва: Практическая медицина, 2007. — 287 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 35. — К., 2011. — 62 с.
3. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 31. — К., 2009. — 31 с.
4. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 37. — К., 2012. — 82 с.
5. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 39. — К., 2013. — 81 с.
6. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2012 року. — К., 2012. — 12 с.
7. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2013 року / Н.М. Нізова, І.В. Кузін, В.А. Марциновська, І.В.Пиголенко та ін. — К., 2013. — 39 с.
8. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 166 с.
9. Thomas J.C. The development and use of the concept of a sexually transmitted diseases core group / J.C. Thomas, M.J. Tucker // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 174, Suppl. 2. — P. 134–143.

ВЛИЯЮТ ЛИ ОБЪЕМЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВИЧ УЯЗВИМЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ?

Е.Н. Кислых, Е.В. Максименко, Ю.В. Круглов, И.В. Нгуен, М.Ю. Ватаманюк

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

При изучении зависимости уровней инфицированности ВИЧ от объемов тестирования наиболее уязвимых групп населения в регионах с различной интенсивностью эпидемического процесса выявлены как прямые, так и обратные корреляционные связи разной силы. Увеличение объемов

обследований не всегда приводит к увеличению выявления числа новых случаев ВИЧ-инфекции, может свидетельствовать о привлечении к обследованию нецелевых групп населения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфицированность, уязвимые группы населения, объемы тестирований.

DOES THE AMOUNT OF TESTING IMPACT ON HIV INFECTION RATES AMONG VULNERABLE GROUPS OF POPULATION?

Ye.N. Kyslykh, Ye.V. Maksymenok, Yu.V. Kruglov, I.V. Nguen, M.Yu. Vatamanyuk

State institution "The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Direct and inverse correlations of varying strengths were identified in the study of HIV infection levels depending on the volume of testing the most vulnerable populations in regions with varying intensity of the epidemic process. It is shown that the increase in testing does not always lead to the identification of large number of new cases of HIV infection and may indicate the testing of non-target populations.

Key words: HIV-infection, infection rates, vulnerable groups of population, amount of testing.

УДК:616.36-002-036.22

І.С. Хоронжевська¹, Г.А. Мартинюк², Г.М. Шевченко¹, А.П. Резніков¹, В.О. Мороз, Й.В. Шахгільдян³, М.І. Михайлов⁴

ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС ГЕПАТИТУ С У РІВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТІ

¹ДЗ "Рівненська обласна санітарно-епідеміологічна станція", Україна

²Рівненська центральна міська лікарня, Україна

³ФДБУ "НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського" МОЗ РФ, м. Москва, Росія

⁴ФДБУ "Інститут поліомієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова" РАМН, м. Москва, Росія

У роботі наведені дані про поширеність гепатиту С серед населення Рівненської області Північно-Західної частини України. При дослідженні методом ПЛР сироваток крові хворих на хронічний гепатит С, в яких були присутні анти-ВГС, РНК вірусу гепатиту С виявлена у 54,51% випадків, серед них переважав генотип 1b (56,12%), генотип 3a був виявлений у 19,43%, а в 10,79% осіб визначити генотип не вдалося.

Ключові слова: хронічний гепатит С, генотипи вірусу гепатиту С.

Гепатит С (ГС) — залишається актуальною медичною і соціальною проблемою системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Це обумовлено великим соціально-економічним значенням цієї інфекції, її широким поширенням в усіх країнах світу, частим формуванням хронічних форм захворювання і пов'язаних з цим значними соціальними і економічними збитками. Сучасні прояви епідемічного процесу ГС характеризуються зниженням частоти гострих форм, зростанням захворюваності

на хронічний гепатит С (ХГС), а також кількості поєднаних форм (в тому числі ГС/ВІЛ-коінфекція), змінами вікової структури хворих, структури шляхів передачі вірусу гепатиту С (ВГС), ростом первинної захворюваності на хронічний ГС (ХГС), збільшенням показників смертності від хронічних гепатитів і цирозу печінки [1, 2, 4, 7]. Відсутність засобів специфічної профілактики ГС в даний час суттєво обмежує можливості контролю за поширенням цієї хвороби.

Офіційна реєстрація гострого ГС (ГГС) в Україні запроваджена з січня 2003 р., а офіційна реєстрація захворюваності на ХГС почала проводитися лише з січня 2010 р.

Популяція ВГС характеризується високим ступенем гетерогенності [4, 5, 9, 10]. Для молекулярно-генетичного моніторингу ВГС важливо встановити його генотипи, визначити філогенетичні зв'язки між ними, а також час появи і заносу нових генотипів. Питання дійсної інтенсивності епідемічного процесу (ЕП) ГС в сучасних умовах, територіальних особливостей поширення цієї інфекції

© І.С. Хоронжевська, Г.А. Мартинюк, Г.М. Шевченко, А.П. Резніков, В.О. Мороз, Й.В. Шахгільдян, М.І. Михайлов

та вивчення структури генотипів ВГС потребують подальшого вивчення. До теперішнього часу не визначено значення секвенування вірусу ГС для виявлення генотипів, які не вдається визначити традиційними методами полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР).

Мета роботи: вивчення сучасних проявів епідемічного процесу ГС, молекулярно-генетичної характеристики популяції ВГС на території Рівненської області.

Матеріали і методи

Матеріалами для аналізу захворюваності на ГС у Рівненській області були дані річних звітних статистичних форм МОЗ України, Рівненської обласної СЕС за 1994–2010 рр.

У 2008–2010 рр. проведені серологічні і молекулярно-генетичні дослідження на маркери вірусних гепатитів методами імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проб сироваток та плазми крові жителів області у вірусологічній та ПЛР-лабораторії обласної СЕС. Всього методами ІФА проведено 1591 дослідження, методом ПЛР — 266 досліджень. Для виявлення антитіл до ВГС (анти-ВГС) в сироватках крові застосовували тест системи DIA-НСV виробництва АТЗТ НВК Діапроф-Мед (Україна), для визначення генотипів ВГС методом ПЛР використовували тест-системи АмплиСенс-НСV-генотип, виробництва АмплиСенс™ ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ, які призначені для виявлення окремих генотипів ВГС (1b, 1a, 3a і генотипу 2).

Визначення субтипу ВГС у зразках плазми, в яких не вдалось встановити генотип ВГС, було проведено в лабораторії екології вірусів ФДУ “НДІ

вірусології ім. Д.Й. Івановського” МОЗ РФ к.б.н. Є.І. Самохваловим методом секвенування. Розмір амплікону 322 п.о. секвенували з праймером S7 з використанням автоматичного секвенатора ABI Prism3130Avant (“Applied Biosystems”, США) згідно інструкції виробника. Аналіз нуклеотидних послідовностей виконували з використанням пакета прикладних програм Lasergene (“DNASTAR, Inc.”, США).

Для вивчення динаміки проявів ЕП ГС використовували результати обстеження на наявність анти-ВГС 1508 осіб різних груп населення Рівненської області, проведені у 1990–1992 рр. [8], результати визначення генотипів ВГС у 1995 р. у 20 хворих на ХГС жителів Рівненської області, які були наведені в роботі Г.А. Мартинюк із співавторами [3]. Ці дослідження були проведені в Москві в НДІ вірусології ім. Д.Й. Івановського РАМН.

Результати дослідження та їх обговорення

Реєстрація випадків ГГС на території Рівненської області проводиться з 1994 року. Динаміка показників захворюваності за період 1994–2010 рр. наведена на рис. 1.

Ретроспективний аналіз захворюваності на ГС в Рівненській області за 1990–2010 рр. дозволив встановити три етапи розвитку епідемічного процесу ГС-вірусної інфекції. Перший етап (1990–1994 рр.) — до впровадження тестування донорської крові на наявність анти-ВГС. В цей період донорська кров і препарати крові могли бути провідними факторами передачі ВГС у регіоні, що призвело до значного поширення ГС-вірусної інфекції внутрішньолікарняним шляхом. У 1993 р. на ГГС захворіли 8 донорів подвійного плазмаферезу,

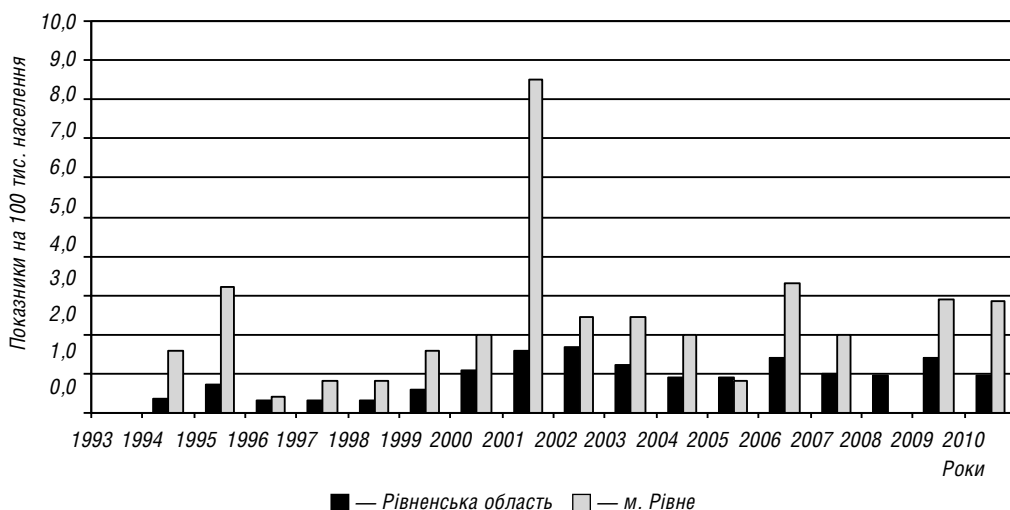


Рисунок 1. Захворюваність гострим ГС у Рівненській області та м. Рівне за період 1994–2010 рр.

ще у 46 донорів при динамічному спостереженні протягом 2-х років були виявлені анти-ВГС. За результатами обстеження донорів крові, розпочатих у 1994 р., у $(3,17 \pm 2,2)\%$ первинних та $(6,58 \pm 2,84)\%$ кадрових донорів були виявлені анти-ВГС. З початком тестування донорської крові на наявність анти-ВГС методом ІФА і відсторонення від кроводачі інфікованих осіб, внутрішньолікарняних спалахів ГС, а також випадків цієї інфекції, пов'язаних з переливанням крові та/або її препаратів, на території Рівненської області зареєстровано не було. При обстеженні 100 кадрових донорів, проведеному нами у 2007–2010 рр., у сироватці крові жодного не було виявлено анти-ВГС.

На другому етапі епідемічного процесу (1994–2002 рр.) провідним шляхом передачі збудника був ін'єкційний при внутрішньовенному введенні наркотиків. Збільшення питомої ваги безробітних осіб в м. Рівне з $(2,31 \pm 0,03)\%$ у 1994 р. до $(9,54 \pm 0,06)\%$ у 2001 р. призвело до поступового збільшення захворюваності на наркоманію (з 20,8 вип. на 100 тис. населення у 1994 р. до 32,13 у 2001 р.), паралельно збільшилися показники захворюваності ГГС з 1,6 на 100 тис. населення у 1994 р. до 8,5 — у 2001 р.

З початку офіційної реєстрації ГГС (з 2003 р.) по теперішній час умовно можна виділити третій етап епідемічного процесу ГС. У цей період в регіоні відбулися певні зміни в етіологічній структурі гострих вірусних гепатитів, у структурі шляхів передачі ВГС і у віковому складі захворілих. Якщо в 2003 р. питома вага ГГС складала всього 0,9%, а питома вага гепатиту А (ГА) становила 93,5%, гепатиту В (ГВ) — 5,5%, то в 2010 р. питома вага ГГС збільшилась до 12,5%, гострого ГВ — до 57,9%, а питома вага ГА зменшилась до 27,3%.

На сучасному етапі розвитку ЕП ГС у регіоні при стійко низьких показниках захворюваності на ГГС, рівень захворюваності на хронічні форми цієї інфекції був у 8,5 разів вище. За цей період показники захворюваності у Рівненській області залишались на низькому рівні: 1,2 на 100 тис. населення ($^0/_{0000}$) у 2003 р., $1,39^0/_{0000}$ — у 2009 р., $0,96^0/_{0000}$ — у 2010 р. Упродовж усіх років у м. Рівне захворюваність на ГГС була вища: інтенсивний показник складав $2,5^0/_{0000}$ — у 2003 р., $3,3^0/_{0000}$ — у 2006 р., $2,86^0/_{0000}$ — у 2009 р., $2,85^0/_{0000}$ — у 2010 р.

Хронічні форми інфекційного процесу ГС у Рівненській області, як і в Україні, підлягають державній реєстрації лише з січня 2010 р. За 2010 р. в області було виявлено 11 випадків ГГС,

показник склав $0,96^0/_{0000}$, за цей же період було виявлено 94 випадків ХГС, показник склав $8,17^0/_{0000}$, в структурі хронічних вірусних гепатитів питома вага ХГС становила 70,8%.

Найбільш високі показники захворюваності на ГГС за період спостереження реєструвалися серед осіб 15–19 та 20–29 років. Разом з тим вікова структура захворюваності на ГГС зазнала певних змін. Особи 15–19 років склали в 2003–2006 рр. 8,2% від усієї кількості хворих на ГГС, а в 2007–2010 рр. — 2,0%, а питома вага захворілих віком 20–29 років за цей період змінилась незначно і становила 51,0% і 46,0% відповідно.

Характерною особливістю ГГС є рідке залучення до ЕП дітей. За період 2003–2010 рр. в Рівненській області випадків ГГС серед дітей зареєстровано не було.

За даними карт епідеміологічного обстеження осередку інфекційного захворювання відмічались деякі зміни структури шляхів передачі ВГС.

Число осіб з ГГС, у яких в анамнезі були ін'єкції наркотичних препаратів зменшилось в 2 рази з 36,8% у 2003–2006 рр. до 18,0% у 2007–2010 рр. В той же час зросла питома вага хворих, у яких був встановлений статевий шлях інфікування, з 10,2% в 2003–2006 рр. до 26,0% в 2007–2010 рр. Аналогічна динаміка зменшення частки осіб, інфікованих при парентеральному введенні наркотичних препаратів, та збільшення частки осіб, інфікованих ВГС статевим шляхом, встановлена на різних територіях Російської Федерації [2,4]. Необхідно зазначити, що число осіб, які хворіють на наркоманію в області збільшилось з 133 осіб в 1990 р. до 1261 в 2006 р., в 2009 р. в області було зареєстровано 1091 осіб, які вживають наркотичні препарати. Для цієї групи осіб характерна також ризикова сексуальна поведінка. Зменшення питомої ваги ін'єкційного шляху інфікування ВГС під час вживання наркотиків в 2006–2009 рр., можливо, пов'язано зі зменшенням кількості осіб, які вживали ін'єкційні опіати і збільшенням кількості осіб, які вживали психотропні стимулятори перорально.

За даними російських дослідників [2], коінфікованість ВГС/ВІЛ в 5–6 разів збільшує інтенсивність природних шляхів передачі ВГС (внутрішньосімейних та перинатальних). В останні роки на території області нерідко зустрічається ВГС- і ВІЛ-коінфекція. У 2009 р., за даними обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом, серед 258 осіб, інфікованих ВІЛ парентеральним шляхом у 80,2% були виявлені анти-ВГС, серед 157 ВІЛ-позитивних осіб, зараження яких відбулося статевим шляхом, у

32,5% були виявлені анти-ВГС. Одним з провідних шляхів передачі та факторів інфікування вірусом ГС залишається ін'єкційне введення наркотичних препаратів. Встановлена висока пряма залежність показників захворюваності на гострий ГС від таких соціальних факторів як рівень безробіття та захворюваності на наркоманії ($r = 0,82$, $r = 0,64-0,71$ відповідно). Найбільш високі показники виявлення анти-ВГС отримані при обстеженні ВІЛ-інфікованих осіб та споживачів ін'єкційних наркотиків, причому у наркозалежних осіб, які при цьому інфіковані ВІЛ, частота виявлення специфічних маркерів ГС була максимальною ($80,23 \pm 2,48\%$ – $80,41 \pm 2,85\%$).

Серед 350 контактних у вогнищах ГС+ВІЛ — у 31 ($8,86 \pm 1,52\%$) виявили анти-ВГС, з 354 контактних у вогнищах ГВ + ВІЛ — у 9 ($2,54 \pm 0,84\%$) виявили HBsAg. При обстеженні в динаміці через 1–1,5 року 70 ВІЛ-інфікованих осіб, у яких при першому обстеженні були відсутні анти-ВГС, у 8 ($11,43 \pm 3,8\%$) з них з'явилися ці антитіла в крові, що було достовірно вище, ніж серед контактних в сімейних вогнищах ГС ($0,67 \pm 0,67\%$), $p < 0,05$.

Випадків післятрансуфузійного ГГС протягом 2003–2010 рр. виявлено не було. Проте за останні роки мало місце збільшення питомої ваги хворих, які пов'язували своє захворювання з лікуванням в медичних закладах області та поза її межами з 6,2% у 2003–2006 рр. до 16,0% у 2007–2010 рр. При цьому питома вага хворих на ГГС, які в межах інкубаційного періоду лікувалися у стоматолога, збільшилась за цей період з 2,0% до 10,0%. В той же час за даними російських авторів частка осіб, інфікованих ВГС при проведенні парентеральних втручань в медичних установах, зменшилась з 35,2% в 1997 році до 4,1% в 2001 році [2]. Це свідчить про необхідність посилення епідеміологічного нагляду (ЕН) за ГС у лікувально-профілактичних закладах усіх форм власності.

Вивчення частоти виявлення маркерів ГС серед здорової популяції населення показало, що за період 1990–1992 рр. серед обстежених дітей Рівненської області (521) віком від 7 місяців до 14 років у 3-х були виявлені анти-ВГС, що склало 0,5%. При обстеженні 223 дітей тих же вікових груп у 2008–2009 рр. антитіла до ВГС не були виявлені. Отримані результати можуть свідчити про незначне залучення до ЕП ГС дітей, що відповідає даним інших авторів [2, 4, 7]. Частота виявлення анти-ВГС у осіб 15–19 років у 2008–2009 рр. дорівнювала 1,7%. Звертає на себе увагу збільшення показника виявлення анти-ВГС у вагітних жінок з 1,5% в 1991–1992 рр. до 3,2% в 2008–2009 рр.

Не спостерігається активізація ЕП ГС серед вихованців інтернатів: у 1991–1992 рр. серед обстежених частота виявлення анти-ВГС складала 1,4%, у 2008–2009 рр. — 1,1%.

Протягом останніх 15 років на тому ж рівні залишається інтенсивність ЕП ГС серед медичних працівників області. Якщо в 1994–1995 рр., за даними Мартинюк Г.А. [3], у 3,4% медичних працівників області були виявлені анти-ВГС, то при обстеженні, проведеному в 2008–2009 рр., цей показник склав 3,9%. В той же час серед безоплатних донорів крові анти-ВГС були виявлені у 2,5%. У осіб з групи ризику щодо інфікування анти-ВГС виявлені значно частіше. Так, у 8,3% пацієнтів шкірвендиспансерів виявлені анти-ВГС, серед хворих наркодиспансерів — у 23,2%.

При дослідженні у ПЛР лабораторії Рівненської обласної СЕС 266 проб плазми крові осіб з ХГС, у 145 із них (54,51%) була виявлена РНК ВГС. В подальшому у 139 осіб було проведено визначення генотипів цього вірусу.

В результаті досліджень субтип 1b ВГС був виявлений у 78 осіб (56,12%), у 27 пацієнтів (19,43%) було встановлено наявність субтипу 3a, у 5 (3,59%) осіб — субтип 1a. У 10 осіб (7,19%) виявлено генотип 2, у 3 (2,16%) — генотипи 1b+2, у 1 пацієнта (1,1%) генотипи 1b+3a. У 15 осіб (10,79%) встановити генотип ВГС не вдалося.

За результатами дослідження, проведеного Г.А. Мартинюк із співав. у 1995–1996 рр. [3], при генотипуванні 20 зразків плазми позитивних на РНК ВГС осіб, які проживали в Рівненській області, у 85% (17 осіб) був виявлений генотип 1b, у 10% (2 особи) — генотип 3a і у 5% (1 особа) — генотип визначити не вдалося. В той же час генотипи 1a, 2a, 2b не були виявлені.

За останні 15 років серед населення Рівненської області структура генотипів ВГС зазнала певних змін — зменшилась питома вага субтипу 1b ВГС з ($85,0 \pm 8,19\%$) до ($56,12 \pm 4,21\%$) ($p < 0,05$) і збільшилась питома вага субтипу 3a ВГС з ($10,0 \pm 6,88\%$) до ($19,43 \pm 3,36\%$). Подібна динаміка в структурі генотипів ВГС відмічена іншими авторами і в Росії [4, 5, 7].

У той же час вивчення структури генотипів ВГС в окремих групах інфікованих осіб (2007–2010 рр.) показало, що серед 52 інфікованих ВГС медичних працівників (у яких не відмічалось внутрішньовенне введення наркотичних речовин) субтип 1b ВГС був виявлений у 41 ($78, 85 \pm 5,66\%$), субтип 3a ВГС — у 4 осіб ($7,69 \pm 3,69\%$), генотип 2 — у 2-х ($3,85 \pm 2,67\%$), субтип 1a ВГС — у 1-го

(1,92±1,9%), одночасно субтип 1b і генотип 2 ВГС виявлені у 1-го (1,92±1,9%) медпрацівника, ще у 3 (5,77±3,23%) визначити генотип не вдалося. У той же час у 68 пацієнтів, що лікувалися амбулаторно (серед яких переважали особи, що вживали наркотичні речовини внутрішньовенно), субтип 1b ВГС був виявлений рідше — у 32 осіб (47,06±6,05%), а субтип 3a ВГС — у 18 (26,47±5,35%), генотип 2 — у 6 осіб (8,83±3,44%), субтип 1a ВГС — у 3 (4,41±2,49%), у одного пацієнта (1,47±1,46%) були виявлені суміщені субтипу 1b і 3a ВГС, ще у 2 пацієнтів — субтипи 1b і генотип 2 (2,94±2,05%), у 6 осіб (8,82±3,44%) типувати генотипи не вдалося. Порівняльні дані виявлення різних генотипів ВГС у населення Рівненської області у різні періоди наведені на рис. 2.

Серед груп населення, де не було відмічено внутрішньовенне введення наркотичних препаратів, питома вага субтипу 1b ВГС була значна: у медичних працівників Рівненської області питома вага субтипу 1b ВГС була достовірно вища, ніж у інших пацієнтів, які, в основному, були представлені особами що вживали наркотичні препарати внутрішньовенно (78,85±5,66% і 40,06±6,05% відповідно), $p < 0,05$, а питома вага субтипу 3a ВГС була серед них в 4,4 рази нижча — (7,69±3,69%) і (26,47±5,35%) відповідно, $p < 0,05$.

У досліджених методом секвенування кДНК трьох пробах (на ділянці core ВГС) розміром 322 п.о. виявлена точкова природна мінливість від 6 до 13 основ (13, 7, 6). Найбільшу питому вагу становили заміни Т (U) на С — 23,1% (6 з 26), А на С — 19,2% (5 з 26) і С на Т (U) — 15,4% (4 з 26). Тільки в одному випадку з 26 (3,8%) була заміна одразу 2-х поруч лежачих основ (А на Т (U) і А на С).

Гомологія між ізолятами ВГС, виявленими на території Рівненської області (отримана при вирівнюванні послідовностей), становила 92–95%. Еволюційні дистанції, розраховані за допомогою методу Tamura-Nei 93, для ізолятів ВГС становили 0,022–0,033. Можна припустити, що досліджувані зразки 1b ВГС представляли кластер, який, швидше за все, виділився відносно недавно.

Таким чином, ЕП ГС на території Рівненської області зазнав певних змін: зменшилась питома вага хворих на ГГС, які застосовують наркотичні препарати перентерально, водночас зросла частка осіб, зараження яких відбулося статевим шляхом і при проведенні медичних маніпуляцій. Показники захворюваності на ГГС відображають лише незначну частину дійсного ЕП ГС, тоді як основу його складає прихований компонент, що формується, головним чином, за рахунок значного масиву осіб з ХГС, кількість яких багаторазово перевищує число хворих із гострим інфекційним процесом. Тому необхідно підвищити ефективність ЕН за ГС серед медичних працівників та пацієнтів лікувально-профілактичних закладів усіх форм власності і серед інших осіб груп ризику. На досліджуваній території циркулюють варіанти ВГС, генотипувати які часто не вдається комерційними тест-системами торгової марки “Амплиценс” та лабораторно-дослідною системою за методом Ohno et al. У 3 з 81 обстежених хворих на ХГС (3,7±2,09%), в яких був виявлений субтип 1b ВГС, визначити генотип вірусу за допомогою комерційних тест-систем не вдалось. Така ситуація може бути пов’язана з природною мінливістю ВГС (субтипу 1b) в core регіоні (на ділянці, що відповідає розміру амплікону 322 п.о.). У той же час, у переважній більшості (96,3±2,09%) випадків субтип

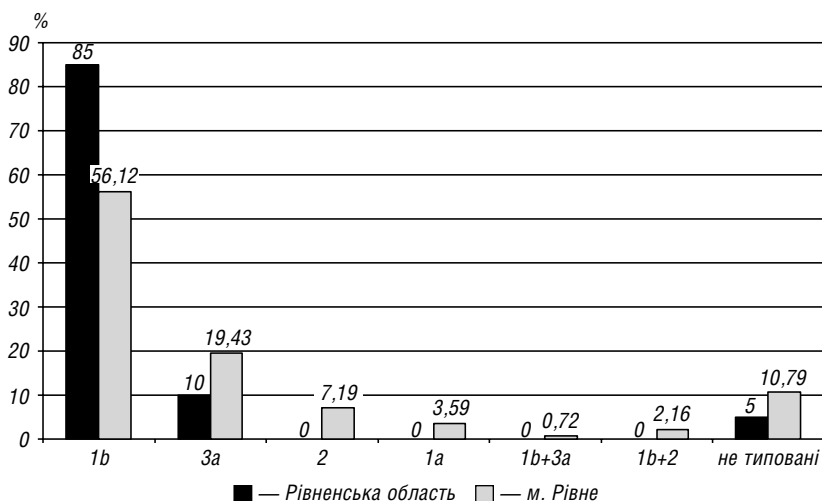


Рисунок 2. Частота виявлення окремих генотипів вірусу гепатиту С серед різних груп населення Рівненської області за період 2007–2010 рр. порівняно з даними Г.А. Мартинюк за 1995–1996 рр.

1b ВГС був визначений за допомогою тест-системи торгової марки “АмпліСенс”.

Висновки

1. На сучасному етапі розвитку ЕП ГС у Рівненській області при стійко низьких показниках захворюваності на гострий ГС ($1,2 \text{ }^0_{0000}$ — $0,96 \text{ }^0_{0000}$ у 2003–2010 рр.) рівень захворюваності на хронічні форми цієї інфекції був у 8,5 разів вище.

2. За останні 15 років серед населення Рівненської області структура генотипів ВГС помітно змінилася в сторону зменшення питомої ваги генотипу 1b з 85,0% до 56,12% і збільшення частки генотипу 3a з 10,0% до 19,43%.

3. Секвенування нетипованих варіантів геному ВГС дозволило виявити субтип 1b ВГС у 3-х хво-

рих, що становило 3,7% від усіх хворих на ХГС, у яких був виявлений цей субтип.

4. Кваліфікована діагностика ГС-вірусної інфекції та максимально повне виявлення осіб, інфікованих вірусом ГС — важливі заходи в системі ЕН за ГС, які забезпечують проведення комплексу заходів щодо джерела інфекції. За відсутності вакцин проти ГС, своєчасне охоплення хворих та контактних осіб лікувальними і профілактичними заходами сприятиме зменшенню числа потенційних джерел інфекції і обмежить її розповсюдження.

Перспективи подальших досліджень повинні бути спрямовані на вивчення шляхів підвищення ефективності ЕН за ГС серед населення регіону та удосконалення лабораторних методів виявлення маркерів ВГС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гураль А.Л. Проблема хронічного гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян // Досягнення і проблеми клінічної інфектології. Матеріали наук.-практ. конференції. — Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2008. — С. 30–31.
2. Ершова О.Н. Эпидемиология HCV-инфекции / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдяна, С.Н. Кузин [и др.] // Гепатологический форум. — 2006. — № 1. — С. 6–9.
3. Мартынюк Г.А. Гепатит С на территории Северо-Западной Украины / Г.А. Мартынюк, И.В. Шахгильдяна, С.А. Крамарев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 4. — С. 25–28.
4. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова — М.:ООО “Медицинское информационное агенство”, 2008. — 656 с.
5. Миронов К.О. Разработка и клиническая апробация тест-систем “Амплисенс HCV-1/2/3 / К.О. Миронов, А.Е. Гушин, О.Ю. Шипулина [и др.] // Генотипология инфекционных болезней. Сборник трудов науч.-практ. конф. — М.: Университетская книга. Паис, 2007. — С. 260–265.
6. Михайлов М.И. Половой путь передачи вирусных гепатитов / М.И. Михайлов, О.Н. Потятинник, М.А. Гомберг // Инфекции, передаваемые половым путем. — 2002. — № 6. — С.9–11.
7. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / Под ред. И.В. Шахгильдяна, М.И. Михайлова, Г.Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
8. Счастный Э.И. Риск инфицирования вирусами гепатитов В и С воспитанников детских интернатных учреждений / Э.И. Счастный, И.С. Муляр, С.Н. Кузин [и др.] // ЖМЭИ. — 1996. — № 2. — С. 29–32.
9. Цыганко Е.В. Распределение генотипов вируса гепатита С в Екатеринбурге / Е.В. Цыганко, Т.А. Шварцкова // Генотипология инфекционных болезней. Сборник трудов науч.-практ. конф. — М.: Медицина для всех, 2004. — С. 260–265.
10. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus indentified in St. Petersburg / Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. // J. Virol. — 2002. — Vol. 76. — P. 4034–4043.

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ГЕПАТИТА С В РОВЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

И.С. Хоронжевская¹, Г.А. Мартынюк², Г.М. Шевченко¹, А.П. Резников¹,
В.А. Мороз¹, И.В. Шахгильдяна³, М.И. Михайлов⁴

¹ГУ “Ровенская областная санитарно-эпидемиологическая станция”, Украина

²Ровенская центральная городская больница, Украина

³ФГБУ “НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского” МЗ РФ, г. Москва, Россия

⁴ФГБУ “Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова” РАМН, г. Москва, Россия

В работе представлены данные о распространенности гепатита С среди населения Ровенской области Северо-Западного региона Украины. При исследовании сывороток крови больных хроническим гепатитом С, у которых были выявлены анти-ВГС, РНК вируса гепатита С обнаружена в 54,51% случаев, преобладающим был генотип 1b (56,12%), генотип 3a выявлен у 19,43% обследованных, у 10,79% пациентов установить генотип вируса не удалось.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генотипы вируса гепатита С.

EPIDEMIC PROCESS OF HEPATITIS C IN THE RIVNE REGION

I.S. Khoronzhevska¹, H.A. Martynyuk², H.N. Shevchenko¹, A.P. Reznikov¹,
V.A. Moroz¹, I.V. Shahgildyan³, M.I. Mikhailov⁴

¹SI "Regional sanitary epidemiology station", Rivne, Ukraine

²Central City Hospital, Rivne, Ukraine

³D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow, Russia

⁴SI "M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis" RAMS

The article presents data on the prevalence of hepatitis C among the population of Rivne region of North-Western region of Ukraine. In the study of blood serum of patients with chronic hepatitis C who were found anti-HCV, HCV RNA was detected in 54,51% of cases, the predominant genotype was 1b (56,12%), genotype 3a was detected in 19,43%, at 10,79% of the patients to establish the genotype of the virus was not possible.

Key words: Chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotypes.

УДК 616.993.19-06:[616.98:579.834.114]:616-036.22(477.8)

І.І. Бень¹, Г.В. Білецька¹, О.В. Королюк², О.Б. Семенишин¹

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

¹ДУ "Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України"

²Управління охорони здоров'я Львівської міської ради

При проведенні клініко-лабораторного обстеження 492 хворих вперше на території регіону серологічно верифіковано випадки (8,7±1,3)% гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ). Визначені основні риси епідеміології ГАЛ та клінічні прояви перебігу моноінфекції ГАЛ і мікст-інфекції ГАЛ-ЛБ. Запропоновано триступеневе стандартне визначення випадку ГАЛ для диференційної діагностики цієї інфекції.

Ключові слова: ГАЛ, захворюваність, епідеміологія, клінічні прояви, мікст-інфекція, західний регіон України.

Природно-вогнищеві інфекції залишаються однією з актуальних проблем патології населення багатьох країн як за поширеністю, так і за важкістю перебігу та наслідками захворювання. Особливо це стосується інфекцій з трансмісивним механізмом передачі, векторами яких є іксодові кліщі: Лайм-бореліозу (ЛБ), кліщових рикетсіозів (КР), кліщового вірусного енцефаліту (КВЕ). В останні роки стало відомо про поширення у світі ще одного кліщового зоонозу — гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ). До 1990 р. анаплазмози були прерогативою виключно ветеринарії. Проблема

анаплазмозів людини чітко виявилась з кінця 80-х років ХХ століття у США. Європейська історія гранулоцитарного анаплазмозу людини розпочалась у 1991 р. Сьогодні про ГАЛ відомо у країнах Північної Америки, Азії та більшості країн Європи.

ГАЛ — гостре природно-вогнищеве трансмісивне захворювання із поліморфною клінічною картиною. Викликається грам-від'ємними бактеріями *Anaplasma phagocytophilum* (*Rickettsiales*, *Anaplasmaceae*), які локалізуються в гранулоцитарних лейкоцитах і передаються людині при укусах іксодових кліщів (*Acar*: *Ixodidae*). Перебіг анаплазмозу має широкий спектр проявів — від безсимптомної (субклінічної) до важких форм з летальним результатом [5, 8, 10].

Перші випадки ГАЛ на території України серологічно верифіковані у 2007 р. співробітниками лабораторії трансмісивних вірусних інфекцій ДУ "Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України", де і сьогодні здійснюється вивчення цієї нозології. При пілотному обстеженні специфічні антитіла до анаплазм були виявлені у хворих з сезонними гарячками нез'ясованої етіології у Волинській, Дніпропетровській, Запорізькій,

© І.І. Бень, Г.В. Білецька, О.В. Королюк, О.Б. Семенишин

Львівській, Полтавській, Рівненській, Черкаській областях [2, 6].

Мета даної публікації — надати характеристику клініко-епідеміологічних особливостей ГАЛ у західному регіоні України.

Матеріали і методи. У період 2007–2013 рр. на наявність антианаплазмозних антитіл класів Ig M і Ig G обстежено 492 хворих жителя 14 районів і м. Львова Львівської та 14 районів і м. Луцька Волинської областей з діагнозами, що не виключали ГАЛ, серед них — 206 з укусом кліща, 92 — з сезонними гарячками. Для виявлення кліщових мікст-інфекцій, поєднаних з ГАЛ, частину пацієнтів обстежували одночасно на ЛБ (326 осіб), на КВЕ (208), на ЛБ та КВЕ (188). Наявність імуноглобулінів до *A. phagocytophilum*, *B. burgdorferi* та вірусу кліщового енцефаліту у сироватках крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-системами виробництва НТФ “Омнікс” (Санкт-Петербург, Росія) відповідно до вимог інструкції виробника. Для розслідування випадків захворювання використовували дані аналізу карт епідеміологічного обстеження вогнища (форма 357/о) та історій хвороби. Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими методами з використанням t-коефіцієнта Ст’юдента. Триступеневе стандартне визначення випадку ГАЛ запропоновано на основі співставлення наших та описаних в літературі результатів вивчення клінічного перебігу ГАЛ [3, 4, 9] і з урахуванням особливостей та принципів синдромального нагляду (ВООЗ).

Результати та їх обговорення

Результати серологічного скринінгу 492 хворих дозволили вперше діагностувати в Україні нове захворювання — ГАЛ: антитіла до збудника у діагностичних титрах (1:100–1:3200) виявлено у 43 пацієнтів (8,7±1,3)%, у тому числі у 6 з них визначено зростання титру антитіл класу Ig M в динаміці захворювання. Серед пацієнтів з сезонними гарячками нез’ясованої етіології (92) частка серопозитивних щодо *A. phagocytophilum* склала 31 (33,7±4,9)%, серед осіб, постраждалих від укусів кліщів (206) — 22 (10,7±2,2)%; у 3 (1,5±0,8)% з них тільки до ГАЛ та у 19 (9,2±2)% — до ГАЛ та ЛБ.

Всі випадки інфекції зареєстровані у сезон активності кліщів — з квітня по листопад, з максимальними показниками у травні (25,6±1,9)% та у липні (23,3±1,9)% [7]. У половини (22) всіх серопозитивних за ГАЛ хворих захворюванню передувало присмоктування кліщів.

За попередніми діагнозами у (51,1±7,6)% пацієнтів підозрювали Лайм-бореліоз, у (18,6±5,9)% інші природно-вогнищеві інфекції: кліщовий вірусний енцефаліт і лептоспіроз, а також гарячки нез’ясованої етіології, ГРВІ, різноманітні дерматити та артрити.

Серед серопозитивних за ГАЛ хворих частка чоловіків становила (51,2±2,3)%, жінок (48,8±2,3)%. Вік пацієнтів коливався від 18 до 70 років, у середньому складав 45,7±0,3 років: 41,3±2,85 для чоловіків і 50,1±2,9 для жінок. Не виявлено жодного випадку захворювання у віковій групі до 18 років. Групою ризику (як і при Лайм-бореліозі) були особи активного віку — 41–60 років (45,5±2,9)%. Співвідношення захворілих на ГАЛ серед міського та сільського населення становило 1,8:1, значну питому вагу серед хворих склали жителі м. Львова (31,0%), Луцька (12,0%), Ратно (7,1%). Присмоктування кліщів, яке передувало захворюванню, найчастіше відбувалось на територіях з інтенсивною циркуляцією збудників ЛБ. Моноінфекція ГАЛ лабораторно діагностована лише у (32,6±2,2)% обстежених, у більшості (62,8±2,2)% анаплазмоз поєднувався з ЛБ. У Волинській області виявлено по одному випадку мікст інфекції ГАЛ-КВЕ та ГАЛ-ЛБ-КВЕ.

Інтенсивність та тривалість клінічних симптомів при моноінфекції ГАЛ суттєво не відрізнялись від описаних іншими авторами [2, 3, 8]. Порівняльне вивчення моноінфекції ГАЛ (1 група — 14 хворих) та мікст-інфекції ГАЛ з ЛБ у стадіях локалізації (2 група — 23 хворих) та дисемінації (3 група — 4 хворих) виявило ряд відмінностей у клінічному перебігу цих форм (таблиця).

В першій і другій групах переважали пацієнти із захворюваннями середньої важкості — (85,7±5,3)% і (65,2±7,3)% відповідно. Легка форма спостерігалась у (14,3±5,3)% першої та (34,8±7,3)% другої групи. Для більшості хворих (71,4±6,9)% з моноінфекцією ГАЛ був характерний гострий початок захворювання з раптовим підйомом температури тіла до фебрильного рівня (+38°C і >). Гарячковий період тривав від 3 до 10 днів (в середньому 3,9±0,29 дня). Більшість хворих скаржились на загальну слабкість (71,4±6,9)%, остуду (64,3±7,3)% та періодичні болі голови (57,1±7,6)%.

Міалгії у (50,0±7,6)% хворих локалізувались у нижніх кінцівках та поперековій ділянці; артралгії великих суглобів відмічені у (21,4±6,3)% хворих.

При поєднанні ГАЛ з локалізованою стадією бореліозу (23 випадки) захворювання перебігало у вигляді маніфестних, рідше інапаратних, форм і

Таблиця. Клінічні прояви моноінфекції ГАЛ та мікст-інфекції ГАЛ з ЛБ у локалізованій стадії ($t > 2$)

№	Клінічні прояви та ознаки	Частота проявів (%) при:	
		моноінфекції ГАЛ (14)	мікст-інфекції ГАЛ-ЛБ (23)
1	Гарячка:		
	відсутня	0	7 (30,4±7,0)
	субфебрильна	5 (35,7±7,3)	10 (43,5±7,6)
	фебрильна	9 (64,3±7,3)	6 (26,1±6,7)
2.	Остуда	9 (64,3±7,3)	5 (21,7±6,3)
3.	Загальна слабкість	10 (71,4±6,9)	6 (26,1±6,7)
5.	Біль голови	8 (57,1±7,6)	4 (17,4±5,8)
6.	Міалгії	7 (50,0±7,6)	2 (8,7±4,3)
7.	Артралгії	3 (21,4±6,3)	8(34,8±7,3)
8.	Тахікардія	2 (14,3±5,3)	4 (17,4±5,8)
9.	Еритема	0	13 (56,5±7,6)
10.	Субіктеричність шкіри та склер	3 (21,4±6,3)	0
11.	Аускультативно жорстке дихання	6 (42,9±7,5)	1 (4,3±2,1)
12.	Збільшення печінки	9 (64,3±7,3)	7 (30,4±7,0)
13.	Підвищення АлТ	7 (50,0±7,6)	4 (17,4±5,8)
14.	Лейкоцитоз	6 (42,9±7,5)	4 (17,4±5,8)
15.	Підвищення рівня сечовини в крові	3 (21,4±6,3)%	0

відрізнялось від моноінфекції, в основному, більшою кількістю хворих з субфебрильною гарячкою (43,5±7,6)% та з ураженнями опорно-рухового апарату (34,8±7,3)%. У (56,5±7,6)% хворих на ГАЛ-ЛБ реєструвалась мігруюча еритема (МЕ) — патогномонічна ознака ЛБ. При мікст-інфекції у (30,4±7,0)% пацієнтів гарячка була відсутня, а у (26,1±6,7)% піднімалась до фебрильного рівня. Інші прояви спостерігались рідше: остуда у (21,7±6,3)%, загальна слабкість у (26,1±6,7)%, біль голови у (17,4±5,8)%, міалгія у (8,7±4,3)%. В той же час артралгія (один з основних проявів ЛБ) відмічена у понад третини — (34,84±7,3)% хворих на мікст-інфекцію ($t > 2$).

При моноінфекції характерне для ГАЛ збільшення печінки (на 1–2 см нижче краю реберної дуги) виявлено у (64,3±7,3)% хворих, а у поєднанні із підвищенням активності аланінамінотрансферази (АлТ) (до 2,4 ммоль/л) — у (50,0±7,6)%. У (21,4±6,3)% пацієнтів спостерігалась субіктеричність шкірних покривів та склер. При ГАЛ-ЛБ ці показники були помітно нижчими: збільшення печінки зафіксовано у (30,4±4,3)%, незначне збільшення активності АлТ у (17,4±5,8)% ($t > 2$). Порушення з боку нирок проявлялось підвищенням рівня сечовини

у крові (21,4±6,3)% хворих на ГАЛ, при поєднаній інфекції ураження нирок не відмічено. Аускультативно жорстке дихання в легенях вислуховувалось у (42,9±7,5)% хворих на моно- та (4,3±2,1)% на мікст-інфекцію. У гемограмі пацієнтів з моноінфекцією виявлені: підвищення ШОЕ у третини хворих та лейкоцитоз у (42,9±7,5)% хворих, у (7,1±4%) — легка анемія зі зниженням кількості еритроцитів до $3,0 \times 10^{12}/л$ і рівня гемоглобіну до 100 г/л. Підтвердженням специфічної дії *A. phagocytophilum* на клітини крові були зміни у лейкоцитарній формулі у всіх хворих на ГАЛ. У перші дні захворювання загальна кількість нейтрофілів підвищувалась за рахунок паличкоядерного зсуву вліво на фоні нормального рівня сегментоядерних гранулоцитів, одночасно відмічалась лімфопенія. До 4–6 дня захворювання відбувалось зменшення кількості зрілих нейтрофілів, у той час як паличкоядерні гранулоцити досягали свого максимального рівня (до 35%), а число лімфоцитів нормалізувалось. При мікст-інфекції лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігався лише у (17,4±5,8)% хворих.

Таким чином, моноінфекція ГАЛ супроводжувалась більш вираженими проявами загально-

інтоксикаційного синдрому та ураженнями печінки і нирок. Натомість особливостями мікст-інфекції з локалізованою стадією ЛБ були висока питома вага МЕ та артралгій, характерних для бореліозу.

Випадки поєднання ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ (4) відрізнялись більш важким перебігом, ніж власне ГАЛ, і супроводжувались ураженнями нервової системи у 3 осіб у вигляді загальноомозкової симптоматики (біль голови, головокружіння, тремор верхніх кінцівок), опорно-рухового апарату (артралгії великих суглобів, міалгії) у 3-ох, серцево-судинної системи (тахікардія та підвищення АТ) — у 2-ох, дихальної системи та ураженням печінки — в одного хворого. Не дивлячись на обмежену кількість проаналізованих випадків, виявлені нами прояви перебігу мікст-інфекції ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ співпадають з результатами досліджень ряду зарубіжних авторів [1, 3, 11].

3 метою вдосконалення верифікації нової для України нозологічної форми захворювання запропоновано стандартне визначення випадку ГАЛ.

1. Підозрілий випадок — наявність неспецифічних симптомів (загальноінтоксикаційних) — гарячки та одного або більше з наступних клінічних ознак/проявів: загальної слабкості, болю голови, підвищеної втомлюваності, порушення сну, дратівливості, міалгій, артралгій великих суглобів.

2. Ймовірний — відповідає попередньому визначенню випадку і має специфічні клініко-лабораторні ознаки (збільшення печінки, тромбоцитопенія, лейкопенія, підвищення рівня печінкових трансаміназ, рентгенографічні зміни в легенях, іктеричність склер, генералізована лімфаденопатія) та епідеміологічні критерії (укус кліща або іншого кровосисного членистоногого, перебування на ендемічній щодо природно-вогнищевих інфекцій території, в лісі, тощо).

3. Підтверджений — відповідає попередньому визначенню випадку та має лабораторне підтвердження: (1) серологічні ознаки — чотирикратне наростання титру антитіл (IgM, IgG) до *A. phagocytophilum* в парних сироватках крові в реакції непрямой флуоресценції (перша сироватка крові відібрана у перший тиждень захворювання, друга — через 2–4 тижні) або в ІФА (1:100 і >); (2) виявлення ДНК *A. phagocytophilum* у клінічних зразках методом полімеразної ланцюгової реакції;

(3) виявлення антигену *A. phagocytophilum* у зразках взятих при біопсії/розтині доступними методами; або (4) виділення збудника *A. phagocytophilum* з клінічного зразка на культурі клітин.

Висновки

Вперше у західному регіоні України виявлені випадки захворювання на нову природно-вогнищеву інфекцію — ГАЛ. За попередніми даними частка ГАЛ у структурі сезонних гарячкових захворювань може складати (16,3±3,9)%, а ймовірність розвитку в результаті укусу кліща — (10,7±2,2)%.

Виявлена подібність основних рис епідеміології ГАЛ та Лайм-бореліозу. Серед захворювань людей, етіологічно пов'язаних з *A. phagocytophilum*, ГАЛ як моноінфекція зустрічається вдвічі рідше (32,6±2,2)%, ніж у поєднанні з Лайм-бореліозом (62,8±2,2)%.

Для моноінфекції ГАЛ характерні гострий перебіг з переважанням фебрильної гарячки та вираженим загальноінтоксикаційним синдромом, ураженнями переважно печінки та нирок і зміни у гемограмі. При поєднанні ГАЛ з локалізованою формою ЛБ загальноінфекційний синдром менш виражений, провідну роль відіграють симптоми ЛБ — висока питома вага МЕ та артралгій. Мікст-інфекція ГАЛ з дисемінованою стадією ЛБ перебігає набагато важче: із ураженнями нервової, серцево-судинної, дихальної систем, опорно-рухового апарату та печінки.

Наявність у гострому періоді захворювання характерних змін у крові (лейкоцитоз, паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищений рівень трансаміназ), ознаки гострого безжовтяничного гепатиту у пацієнта з патогномонічною для ЛБ мігруючою еритемою є прямим показом для обов'язкового обстеження на ГАЛ.

Перспективи подальших досліджень. Відсутність патогномонічних симптомів при ГАЛ створює труднощі при вивченні ролі цього захворювання в інфекційній патології населення України, а подібність клініко-епідеміологічних проявів кліщових інфекцій ускладнює їх диференційну діагностику, внаслідок чого ГАЛ на більшості територій перебігає під діагнозами інших захворювань. Сформовані діагностичні критерії для стандартного визначення випадку ГАЛ сприятимуть зростанню ефективності його виявлення, диференціації, своєчасного і адекватного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алешковская Е.С. Клинико-эпидемиологические аспекты смешанных клещевых инфекций в эндемичном регионе /

Е.С. Алешковская, Н.А. Благов, В.А. Базунова // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 44–47.

2. Белецкая Г.В. Серологическая верификация гранулоцитарного анаплазмоза человека в Украине / Г.В. Белецкая, И.И. Бень // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы конференции (3–4 декабря 2008 г., Санкт-Петербург). — С-Пб, 2008. — С. 26.
3. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьев, В.И. Фризен, М.В. Якушева // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 21–27.
4. Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России / М.В. Афанасьева, Н.Н. Воробьева, Э.И. Коренберг [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 24–28.
5. Оловянный С.П. Гранулоцитарный анаплазмоз человека / С.П. Оловянный, Е.В. Селиванов // Вестник лаборатории ДНК-диагностики. — 2012. — С. 30–33.
6. Перші результати вивчення анаплазмозів в Україні / Г.В. Білецька, В.І. Федорук, О.Б. Семенишин, І.І. Бень // Матеріали конференції, приуроченої до Дня Науки “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни”. — Вип. 5. — Львів. — 2007. — С. 418–420.
7. Сучасні паразитарні системи кліщових інфекцій у Львівській області / Г.В. Білецька, О.Б. Семенишин, І.І. Бень, А.М. Шульган, О.С. Друль, В.І. Федорук, І.М. Лозинський // Annals of Mechnikov Institute. — 2012. — № 4. — С. 126–132.
8. *Clair K.St.* Ehrlichioses: anaplasmosis and human ehrlichiosis / K. St Clair, C.F. Decker // Dis. Mon. — 2012. — № 58(6). — P. 346–354.
9. Clinical findings and diagnosis in human granulocytic anaplasmosis: a case series from Massachusetts / A.A. Weil, E.L. Baron, C.M. Brown, M.S. Drapkin // Mayo Clin Proc. — 2012. — № 87(3). — P. 233–239.
10. *Nahed I.* Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis / I. Nahed, K.C. Bloch, J.W. McBride // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30, № 1. — P. 261–292.
11. *Nordberg M.* Tick-Borne Infections in Humans. Aspects of immunopathogenesis, diagnosis and co-infections with *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* / Linköping University Medical Dissertations No. 1315 — Linköping, Sweden, — 2012. — 139 p.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗА ЧЕЛОВЕКА В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

И.И. Бень¹, Г.В. Белецкая¹, О.В. Королюк², О.Б. Семенишин¹

¹ГУ “Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины”

²Управление здравоохранения Львовского городского совета

При проведении клинико-лабораторного обследования 492 больных впервые на территории региона серологически верифицированы случаи (8,7±1,3)% гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ). Определены основные черты эпидемиологии ГАЧ и клинические проявления моноинфекции ГАЧ и микст-инфекции ГАЧ-ЛБ. Предложено трехступенчатое стандартное определение случая ГАЧ для дифференциальной диагностики этой инфекции.

Ключевые слова: ГАЧ, заболеваемость, эпидемиология, клинические проявления, микст-инфекция, западный регион Украины.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN GRANULOCYtic ANAPLASMOSIS IN WESTERN REGION OF UKRAINE.

I. Ben¹, H. Biletska¹, O. Koroluk², O. Semenyshyn¹

¹SI “Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene, Ministry of Health of Ukraine”

²Department of Health of the Lviv City Council

As a result of clinical and laboratory examination of 492 patients the first serologically verified cases (8,7±1,3)% of human granulocytic anaplasmosis (HGA) in the region were identified. The basic features of HGA epidemiology and main clinical manifestations of HGA mono-infection and HGA-LB mixed infections were revealed. Three-step HGA standard case definition for the differential diagnosis of this infection was suggested.

Key words: HGA, morbidity, epidemiology, clinical manifestations, mixed infection, the Western region of Ukraine.

УДК 614.454:616.981.718

Н.О. Виноград, Н.І. Скальська

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОКСІЄЛЬОЗУ У ЛЮДЕЙ ЗА ДАНИМИ ГОСПІТАЛЬНОГО НАГЛЯДУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вперше за даними результатів госпітального нагляду показано, що питома вага Ку-лихоманки в структурі лихоманних захворювань становить 2,9–20%. Зараження хворих відбулося за місцем постійного проживання, що підтверджує ендемічність обстежених територій по Ку-лихоманці. Проведено аналіз клініко – епідеміологічних особливостей перебігу гострого коксиельозу, встановлені відмінності в сезонності і соціальних характеристиках хворих у різних районах обстеження.

Ключові слова: коксиельоз, госпітальний нагляд, ендемічність.

Актуальні на сьогодні зооантропонозні природно-осередкові захворювання, що належать до 2-ої групи патогенності: Ку-гарячка, кліщові плямисті гарячки, вірусний кліщовий енцефаліт, Лайм-бореліоз, туляремія, лептоспіроз тощо, — широко розповсюджені у різних країнах світу і спричиняють епідемічні ускладнення серед населення переважно у вигляді спорадичних випадків або епідемічних спалахів. Швидке переміщення людей у різноманітні куточки світу завдяки сучасним видам транспорту, інтенсифікація туризму, зовнішні та внутрішні міграції населення під час природних і штучно створених надзвичайних ситуацій, тенденція до урбанізації та інший антропогенний вплив на природні осередки, де циркулюють ці збудники, сприяють активації епідемічного процесу і модифікують його прояви.

Посеред бактеріальних зооантропонозів Ку-гарячка продовжує становити складну проблему для медичної науки, незважаючи на значні досягнення у вивченні цього захворювання. Причиною того є особливості епідеміології Ку-гарячки. Перш за все — це надзвичайно висока резистентність *Coxiella burnetii* у довкіллі, що забезпечує довготривале збереження збудника у будь-яких субстратах [8]. Тому природні й антропоургічні осередки надзвичайно стійкі й тривалі у часі існування, а переміщення контамінованої коксиєлами продукції сприяє планетарному поширенню збудників. Другою, не менш важливою особливістю, є полігостальність *C. burnetii*, для якої резервуарами у природі є понад

90 видів ссавців, 72 види птахів, 73 види членистоногих, при тому свійські й домашні тварини і птахи активно задіяні в епізоотичний процес. Ймовірність інфікування людей є високою ще й за рахунок реалізації усіх відомих механізмів передачі коксиел, з яких найбільш значимими є повітряний, фекально-оральний і контактний механізми, дещо менше — трансмісивний [10, 14]. Вкрай розмаїта клінічна картина хвороби ускладнює постановку діагнозу, а від того — адекватне лікування хворих на Ку-гарячку. Виділяють грипopodobну, септичну, бронхопневмонічну, нервову, субфебрильну, латентну та інші форми коксиельозу [9, 13]. Без адекватної лабораторної верифікації діагностичні помилки зазвичай зводяться до виставлення діагнозу грипу в 35,9%, черевного тифу — 32,8%, тощо. При переході хвороби у хронічний варіант погіршується прогноз для хворого, а частка ускладнень суттєво зростає [6].

Епідеміологічні ускладнення, зумовлені *C. burnetii*, на ендемічних територіях охоплюють велику частку населення і тривають, незважаючи на протиепідемічні заходи, роками. Так, за період 2008–2011 років у Нідерландах було зареєстровано понад 4 випадків захворювань на Ку-гарячку. Великі спалахи коксиельозу були описані посеред професійних груп ризику (ветеринари, тваринники, робітники з переробки тваринницької сировини, лабораторні працівники, тощо), серед військових контингентів [11, 12].

На сьогодні в Україні визначено ензоотичні території з Ку-гарячки — в АР Крим, 11 областях (Донецька, Закарпатська, Івано-Франківська, Миколаївська, Херсонська, Одеська), м. Севастополь [1, 2, 4]. Зареєстровано спалахи коксиельозу серед людей в Одеській області у 1986–1987 рр. — 76 випадків, а у 1991–1995 рр. — 266 випадків гарячки Ку. Інфікування людей сталося при догляді за інфікованими вівцями, серед яких антитіла до збудника виявлялися в середньому в 15%, досягаючи в окремих господарствах 30–50% [3, 7]. В останні роки реєструються поодинокі випадки захворювань, що пов'язано з незадовільною діаг-

© Н.О. Виноград, Н.І. Скальська

ностикою у регіонах (відсутні діагностикуми), так, у 2011 році зареєстровано 15 випадків захворювань. [2, 4]. За даними інших авторів, ензоотичні території з гарячки Ку в Україні виявлені в 19 адміністративних областях, АР Крим та в м. Севастополь [5].

Реалії сьогодення в нашій державі: децентралізація окремих напрямів діяльності господарств і підприємств щодо виробництва, реалізації та зберігання харчових продуктів, згорання в силу економічних причин програм із регулювання чисельності епідеміологічно значимих видів тварин, зниження ефективності ветеринарного нагляду в приватному секторі, активізація рекреаційних процесів на територіях природних осередків, неефективність лабораторної ланки при верифікації діагнозів інфекційних захворювань та ряд інших не сприяють стабілізації епізоотичної та епідемічної ситуації з Ку-гарячки.

Метою нашої роботи було оцінити за даними госпітального нагляду клініко-епідеміологічні особливості коксієльозу у людей, що проживають у різних ландшафтних територіях західноукраїнського регіону.

Матеріали і методи. Обстеженню підлягали госпіталізовані до інфекційних відділень лікарень хворі з гарячкою тіла понад $38,5^{\circ}\text{C}$ із не верифікованими інфекційними захворюваннями. Після отримання інформованої згоди хворого на участь у дослідженні, проводився збір клінічного та епідеміологічного анамнезу з використанням відкритих анкет, відбір сироваток крові для серологічних досліджень. Верифікацію здійснювали в ІФА шляхом детекції IgM до *C. burnetii* в парних сироватках крові ("PanBio", Австралія). Отриману при дослідженні інформацію систематизовано та проаналізовано в Excel 06. Статистична обробка результатів проведена на персональному комп'ютері за допомогою програми "Statistica-6.0".

Результати та їх обговорення. При проведенні синдромального госпітального нагляду за пацієнтами, які звернулися за медичною допомогою з приводу сезонних гарячкових станів нез'ясованого генезу у трьох різних ландшафтних територіях західноукраїнського регіону було поставлено завдання визначити факт наявності посеред них хворих на Ку-гарячку. При серологічному обстеженні сироваток крові пацієнтів були верифіковані гострі форми хвороби у всіх трьох районах дослідження: із рівнинним ландшафтом (район — Р) — $(20,0 \pm 3,6)\%$, у зоні передгір'я (район — П) — $(16,1 \pm 3,5)\%$ та гірській місцевості (район — Г) — $(2,9 \pm 1,6)\%$, що представлено на рис. 1.

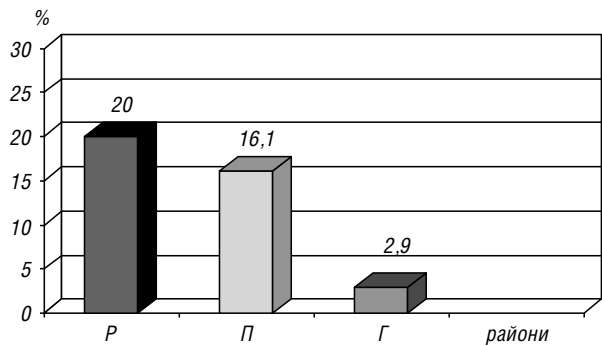


Рисунок 1. Частка хворих на Ку-гарячку в структурі обстежених інфекційних хворих в залежності від району проживання

Аналіз епідеміологічної бази даних хворих на Ку-гарячку засвідчив, що інфікування у всіх випадках сталося за їх місцем проживання, що дало право стверджувати про ендемічність обстежених територій щодо Ку-гарячки.

На території району Г. більшість серед хворих на Ку-гарячку становили особи чоловічої статі, які переважно проживали та навчалися у сільській місцевості. Жодний з хворих не зауважував факту присмоктування кліщів, хоча проживали і вели господарство вони близько до лісу. У домашньому господарстві дві третини пацієнтів доглядали за великою рогатою худобою (ВРХ), свинями, курми, собаками та котами. Можливі умови інфікування хворих були з'ясовані лише в поодиноких випадках, де люди пов'язували факти зараження з роботою на сінокосі, укусами комарів та прибиранням випорожнень гризунів в погребях. Захворюваність мала виражену зимово-весняну сезонність: випадки захворювань були виявлені у лютому, квітні та травні місяці.

Клінічно захворювання маніфестувало гостро, що обумовило раннє звертання хворих за медичною допомогою — у перші три доби від появи симптомів хвороби. При поступленні у $(66,7 \pm 33,3)\%$ випадків встановлено діагноз "ГРВІ" на підставі первинної симптоматики: фебрильна температура ($38,4\text{--}39^{\circ}\text{C}$) тривалістю 2,3 дні; головний біль, втрата апетиту (100%), кон'юнктивіт ($66,7 \pm 33,3\%$) та нездужання ($33,3 \pm 33,3\%$). При цьому спостерігалися також і розлади з боку травної системи: біль у животі (100%), блювання ($66,7 \pm 33,3\%$) та нудота ($33,3 \pm 33,3\%$). Частим проявом були еритема обличчя та шиї — у $(66,7 \pm 33,3\%)$ випадків. З боку ураження ЦНС відзначено головокружіння ($66,7 \pm 33,3\%$) та марення ($33,3 \pm 33,3\%$). Зміни у сечі супроводжувались циліндрурією ($66,7 \pm 33,3\%$) та альбумінурією ($33,3 \pm 33,3\%$).

Найбільша частка хворих на Ку-гарячку була виявлена серед жителів рівнинної території (район — Р), де частка верифікованих випадків гострого коксієльозу сягнула $(20,0 \pm 3,6)\%$. Вік пацієнтів у середньому становив 27,1 років, за статтю хворих достовірної різниці не було виявлено. При аналізі соціально-побутових груп було з'ясовано, що майже третину хворих становили учні $((29,2 \pm 9,5)\%)$, а також, мали місце випадки професійного зараження серед епідеміологів і ветеринарів $((16,6 \pm 11,2)\%)$. Більшість уражених проживали у сільській місцевості $((62,5 \pm 10,1)\%)$ неподалік лісу (1–5 км). За даними анамнезу, усі хворі були безпосередньо дотичні до догляду за свійськими чи домашніми тваринами у приватному господарстві: собаками (20–30,8)%, котами (17–26,2)%, курми (13–20)%, свинями (7–10,7)%, козами (5–7,7)%, ВРХ (2–3,1)% та кроликами (1–1,5)%, що представлено на рис. 2.

При опитуванні пацієнтів щодо можливих умов інфікування, найчастіше хворі пов'язували факт зараження з роботами у приватному господарстві (14), перебуванням у лісі чи лісосмугах (9), вживанням в їжу козячого молока (2) тощо. На відміну від попередньої групи, найчастіше інфікування реєстрували у серпні-вересні. Перелік діагнозів при поступленні хворих у стаціонар був

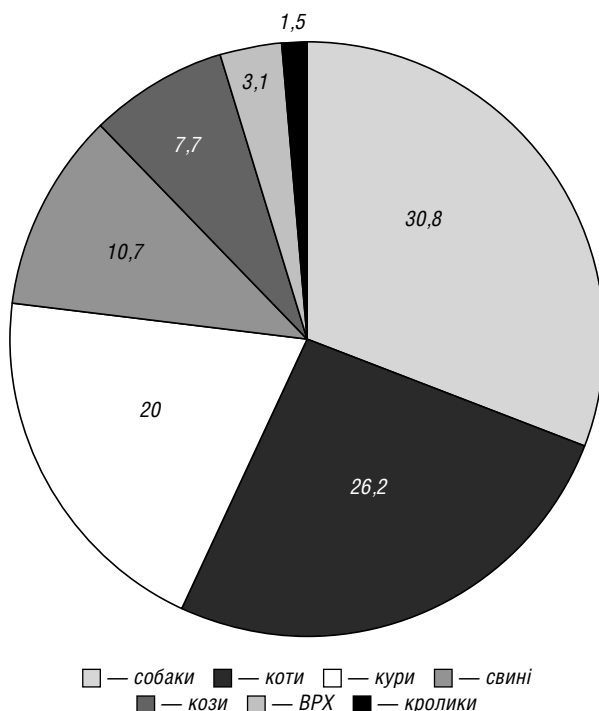


Рисунок 2. Структура свійських тварин у домашніх господарствах в районі Р., де ймовірно сталося зараження людей *S. burnetii*

вкрай розмаїтий, що підтверджує поліморфізм клінічної маніфестації Ку-гарячки. Так, у частини пацієнтів переважали симптоми ураження органів дихання: “ГРВІ” (4), “Пневмонія” (3), “Туберкульоз легень” (1), “Тонзиліт” (2), “Інфекційний мононуклеоз” (1). Характерним також було ураження травної системи: “Вірусний гепатит А” (4), “Гастроентероколіт” (2), “Сальмонельоз” (1), — та сечовидільної систем (“Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом” (4), “Геморагічний цистит” (1)). В одному випадку мало місце ураження ЦНС, коли хворий поступив з діагнозом “Вірусний менінгоенцефаліт”.

У районі П., де діагноз Ку-гарячки було верифіковано у $(16,1 \pm 3,5)\%$ обстежених пацієнтів, встановлено, що хворіли на коксієльоз практично усі вікові групи населення від 6 до 59 років, а середній вік становив 28,6 років. При цьому частіше хворіли особи жіночої статі, на відміну від решти районів. Це були учні $((35,3 \pm 11,9)\%)$, робітники $((17,6 \pm 9,5)\%)$ та непрацюючі особи $((17,6 \pm 9,5)\%)$, більшість з яких проживали у сільській місцевості $((64,7 \pm 11,9)\%)$. Відстань проживання від лісової зони становила 1–5 км. У домашніх господарствах вони переважно доглядали ВРХ (8), курей (9) та собак (12). Можливими умовами інфікування пацієнти вважали участь у сільськогосподарських роботах, у тому числі, сінокосі (5), а також купання (6), перебування у лісі (3) та присмокуванням кліща (1). Захворюваність мала виражену літньо-осінню сезонність.

Клінічна маніфестація Ку-гарячки у цій групі була вкрай розмаїтою. Посеред хворих переважали особи з проявами ураження дихальної системи: “ГРВІ” (7), “Бронхіт” (2). Решта поступили на стаціонарне лікування з первинними клінічними діагнозами “Вірусний гепатит А” (2), “Гастродуоденіт” (1), “Панкреатит” (1), “Пієлонефрит” (1), “Ревматизм” (1), “Менінгіт” (1) та “Гострий геморагічний енцефаліт” (1).

Відсутність настороженості лікарів практичної ланки щодо Ку-гарячки, як крайової патології, пояснює причину того, що диференціальна діагностика проводилася без врахування цієї нозології. До моменту проведення наших досліджень цей регіон вважався вільним від циркуляції *S. burnetii*.

Висновки. Таким чином, за даними госпітального нагляду нами вперше встановлено ендемічність території щодо Ку-гарячки, де частка хворих на гострий коксієльоз коливалася від 2,9 до 20,0% в залежності від району досліджень. Клі-

нічні прояви гострого коксієльозу маніфестували ураженнями органів дихання, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної і нервової системи. Аналіз епідеміологічної бази даних у розрізі вікових, професійних і соціально-побутових груп виявив відмінності проявів в залежності від місця проживання пацієнтів. Усе вищезазначене свідчить про високе медико-соціальне значення цього природно осередкового захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати госпітального нагляду обумовлюють необхідність продовження наших досліджень з метою вивчення поширеності Ку-гарячки серед сукупного населення регіону, визначення рівнів ураженості осіб із груп професійного ризику зараження, особливостей і закономірностей епізоотичного і епідемічного процесів, чинників ризику ураження людей *C. burnetii*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Еволюція епідемічного процесу та ендемічність рикетсійних інфекцій в Україні / І.І. Курганова, З.Г. Кушнір, М.М. Сагайдаковський [та ін.] // Матеріали XV з'їзду українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного "Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності": тези доп. — Харків, 2011. — С. 21–22.
2. Епідемічна ситуація щодо особливо небезпечних інфекційних хвороб та заходи профілактики, проблеми, перспективи / Л.С. Некрасова, В.М. Світа, О.О. Лугач [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні проблеми особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки", 18–20 вересня 2012 р. — м. Євпаторія, АР Крим. — 2012. — С. 2–7.
3. Здійснення державного санепідагляду з питань профілактики та боротьби з гарячкою Ку в Одеській області / Н.Д. Вегержинська, В.Д. Рингач, В.І. Лісецька [та ін.] // Матеріали всеукраїнського семінару-наради з актуальних питань епідагляду за вірусними та особливо небезпечними інфекціями: тези доп. — Суми, 2011. — С. 152–155.
4. Кушнір З.Г. Природні вогнища Ку-гарячки в Україні та їх епідемічна активність / З.Г. Кушнір, Л.І. Федорова, Н.Г. Бек // Матеріали XIV з'їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів: тези доп. — Полтава, 2004. — С. 177.
5. Кушнір З.Г. Поєднані осередки гарячки Ку та інших зоонозів / З.Г. Кушнір, Н.Г. Бек, Ю.О. Новохатній, М.П. Сачук // Матеріали НПК "Актуальні проблеми особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки", АР Крим, м. Євпаторія (18–20 вересня), 2012. — С. 65–68.
6. Наказ МОЗ України № 598 від 22.12.2003 "Про удосконалення лабораторної діагностики рикетсіозів".
7. Природні осередки гарячки Ку та захворювання людей в Одеській області / В.Д. Рингач, В.І. Лісецька, В.А. Дацюк [та ін.] // Матеріали НПК "Актуальні проблеми особливо небезпечних інфекцій та біологічної безпеки", АР Крим, м. Євпаторія (18–20 вересня), 2012. — С. 162–165.
8. Выживаемость *Coxiella burnetii* в почве / А.С. Евстигнеева, А.И. Комарова, Н.Ф. Фетисова [и др.] // Журн. микробиол. — 2005. — № 6. — С. 57–59.
9. Bacci S. Epidemiology and Clinical Features of Human Infection with *Coxiella burnetii* in Denmark During 2006–07 / S. Bacci, S. Villumsen, P. Valentiner-Branth [et al.] // Zoonoses Public Health. — 2012. — Vol. 59. — P. 61–68.
10. National Institute for Public Health and the Environment. Emelde Q-koortspatienten 2007–2011. [Notified number of Q fever cases 2007–2011, incidence per municipality]. Bilthoven: RIVM; [Accessed Jun 2013]. Available from: http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:180268&type=org&disposition=in line&ns_nc=1
11. Q Fever in France, 1985–2009 / D. Frankel, H. Richet, A. Renvoisé, D. Raoult // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 17. — № 3. — P. 350–356.
12. Roest H.J. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection [Електронний ресурс] / H.I. Roest, J.J. Tilburg, W. Van der Hoek [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2011. — Vol. 139, № 1. — P. 1–12. Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268810002268>.
13. Raoult D. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections / D. Raoult, H. Tissot-Dupont, C. Foucault [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2000. — Vol. 79. — P. 109–123.
14. Tissot-Dupont H. Q fever [Електронний ресурс] / H. Tissot-Dupont, D. Raoult // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 22 — P. 505–514. Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.002>.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОКСИЕЛЛЕЗА У ЛЮДЕЙ ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО НАДЗОРА

Н.А. Виноград, Н.И. Скальская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Впервые по данным результатов госпитального надзора показано, что удельный вес Ку-лихорадки в структуре лихорадящих заболеваний составляет 2,9–20%. Заражение больных произошло по месту постоянного проживания, что подтверждает эндемичность обследованных территорий по Ку-лихорадке. Проведен анализ клинико-эпидемиологических особенностей течения острого коксиеллеза, установлены отличия в сезонности и социальных характеристиках больных в разных районах обследования.

Ключевые слова: коксиеллёз, госпитальный надзор, эндемичность.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF Q-FEVER AMONG HUMAN ACCORDING TO HOSPITAL SURVEILLANCE

N.O. Vynograd, N.I. Skal'ska

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

The first results according to hospital surveillance had been shown that the Q-fever in the structure of febrile diseases is 2.9–20%. Patients had been infected in the place of permanent residence, which confirms the endemicity of surveyed areas by Q-fever. An analysis of clinical and epidemiological features of acute coxiellosis, set differences in seasonality and social characteristics of patients in different parts of the survey.

Key words: Q-fever, hospital surveillance, endemicity.

УДК: 616.988.55-053.71.8-078.7

Т.В. Покровська

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І КЛІНІКИ ГОСТРОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Проведено клінічне спостереження за 63 хворими на гостру Епштейна-Барр вірусну інфекцію у підлітків і дорослих. Дана оцінка клінічного значення серологічних маркерів EBV-інфекції і ПЛР при гострому перебігу хвороби. Наведений клінічний приклад атипичного перебігу хвороби.

Ключові слова: EBV-інфекція, серологічні тести, атипичний перебіг хвороби.

Вірус Епштейна-Барр (англ. — Epstein-Barr virus, EBV) займає важливе місце в структурі інфекційних уражень герпесвірусної етіології, це достатньо поширений в людській популяції герпесвірус (HHV-4), яким інфіковано майже 90–100% дорослого населення і від 50 до 80% — дитячого. Захворюваність на гостру форму Епштейна-Барр вірусної інфекції (EBV-інфекція) в різних країнах коливається від 4 до 45 на 100 тис населення [1, 2]. EBV здатний залишатися необмежено довго в організмі людини в латентному стані, зумовлювати хронічні маніфестні й стерті форми хвороби і реактивуватися під впливом несприятливих екзо- та ендогенних факторів [1, 3, 4, 6, 7].

У даний час відомо 4 групи імуногенних протеїнів EBV, визначення антитіл до яких дає можливість диференціювати стадію інфекції:

1. Ранній антиген (англ. — early antigen, EA), включає білки р54 і р138, антитіла до нього

виявляються при первинній або гострій фазі реактивованої інфекції.

2. Вірусний капсидний антиген (англ. — viral capsid antigen, VCA) до складу якого входять протеїни р150, р18, р23, наявність антитіл до якого свідчить про первинну або реактивовану інфекцію, причому визначається як в гострій, так і в хронічній фазі реактивації.

3. Епштейна-Барр ядерний антиген (англ. — Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA), включає білок р72, антитіла до якого виявляються при будь-якій формі хронічної інфекції або свідчать про імунну пам'ять після одужання.

4. Латентний мембранний білок (англ. — latent membrane protein, LMP), який містить глікопротеїн gp125, наявність антитіл до нього свідчить про приховану або персистуючу інфекцію.

Знання термінів появи і циркуляції антитіл до зазначених антигенів дає можливість з достатньою вірогідністю діагностувати гостру, латентну та хронічну активну EBV-інфекцію [1, 6, 7].

Ураження багатьох органів і систем, з неодолюваною послідовністю поява і різна інтенсивність окремих симптомів EBV-інфекції в залежності від віку, ступеню тяжкості сприяє діагностичним помилкам на догоспітальному етапі значно частіше (від 30 до 90%), ніж при інших інфекційних хворобах як серед підлітків, так і дорослих осіб

[3, 4]. Діагностика в багатьох лікувальних закладах відбувається тільки на підставі анамнестичних, клінічних і характерних гематологічних змін. Загальний аналіз крові не завжди дає змогу вирішити питання щодо вірогідності постановки діагнозу, гематологічні зміни у вигляді збільшення числа атипичних мононуклеарів, яким надається діагностичне значення, характерні також для інших герпетичних інфекцій (спричинених вірусами герпесу 6 і 7 типів, цитомегаловірусом), а також для ВІЛ-інфекції, кору, аденовірусної інфекції тощо [3, 5].

Мета роботи — підвищити інформованість практичних лікарів про сучасні специфічні методи лабораторної діагностики та особливості клінічного перебігу гострої Епштейна-Барр вірусної інфекції у підлітків і дорослих.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням було 63 пацієнти, хворі на гостру EBV-інфекцію (35 підлітків віком від 14 до 17 років і 28 дорослих віком від 18 до 40 років), які лікувалися у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні.

Верифікацію EBV-інфекції проводили на підставі даних анамнезу хвороби, характерної клінічної картини захворювання (гострий початок, пропасниця, тонзиліт, генералізована лімфаденопатія, одутлість обличчя, затrudнене носове дихання, гепатоспленомегалія), змін периферичної крові (лейкоцитоз з відносним лімфоцитозом, поява

атипичних мононуклеарів). Враховували результати серологічних досліджень: виявлення антитіла до 3-х антигенів EBV методом ІФА (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG, EBNA IgG), використовуючи діагностичні тест-системи виробництва “Вектор-Бест” (РФ). Індикацію DNA EBV проводили методом ПЛР, досліджуючи матеріал із зішкрябу слизової оболонки задньої стінки глотки, слини і крові із застосуванням набору реагентів фірми “ДНК-технології” (РФ).

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами наших досліджень при гострій EBV-інфекції VCA IgM були виявлені у 14,3% підлітків і 64,3% дорослих, EA IgG і VCA IgM — відповідно у 65,7% і 25,0% (табл. 1).

Позитивний результат індикації DNA EBV був виявлений у зішкрябах слизової задньої стінки глотки у 57,2% хворих підлітків та у 28,6% дорослих, при дослідженні у слині відповідно у 22,8% і у 57,1%, в крові — у 8,5% підлітків та у 10,8% дорослих, асоціація (в декількох біосередовищах одночасно) — в 11,5% підлітків та 3,5% дорослих (табл. 2).

Госпіталізація підлітків відбувалася, в основному, в ранні терміни, тоді як дорослі поступали на лікування переважно на другому і третьому тижнях від початку хвороби (табл. 3).

Пізнні терміни госпіталізації хворих можна пояснити пізнім зверненням пацієнтів, недостатньою

Таблиця 1. Серологічні маркери гострої EBV-інфекції

Маркери	Гостра EBV-інфекція			
	Підлітки (n = 35)		Дорослі (n = 28)	
	абс	%	абс	%
VCA IgM	5	14,3	18	64,3
EA IgG	7	20	3	10,7
EA IgG+VCA IgM	23	65,7	7	25

Таблиця 2. Частота виявлення DNA EBV у хворих на гостру EBV-інфекцію

DNA EBV+(біосередовище)	Гостра EBV-інфекція			
	Підлітки (n = 35)		Дорослі (n = 28)	
	абс	%	абс	%
Зішкряб слизової задньої стінки глотки	20	57,2	8	28,6
Слина	8	22,8	16	57,1
Кров	3	8,5	3	10,8
Асоціація (в декількох середовищах)	4	11,5	1	3,5

Таблиця 3. Терміни госпіталізації хворих на EBV-інфекцію

Дні хвороби	Терміни госпіталізації хворих			
	Підлітки (n = 68)		Дорослі (n = 55)	
	абс	%	абс	%
1–7	42	61,8	9	16,4
8–14	20	29,4	28	50,9
15 і пізніше	6	8,8	18	32,7

увагою лікарів первинної ланки до всіх симптомів захворювання, переоцінкою найбільш виражених з них, повільною маніфестацією клінічних проявів хвороби, розпал якої припадає на другий тиждень. На догоспітальному етапі, як правило, не враховується весь комплекс характерних для EBV-інфекції симптомів, а перевага у більшості випадків надається лише одному (лімфаденопатія, тонзиліт, висип, жовтяниця тощо). Невчасна діагностика EBV-інфекції, неадекватність лікарської тактики на ранніх термінах хвороби може привести до хронізації процесу та розвитку ускладнень. Розбіжності діагнозів при госпіталізації спостерігалися у 73,4% хворих на EBV-інфекцію (рис. 1).

Як видно з наведених даних, хворі на EBV-інфекцію поступали на стаціонарне лікування найчастіше з діагнозами “інфекційний мононуклеоз” (26,6%), “гострий тонзиліт” (22,2%) та “вірусна нейроінфекція” (20,0%).

Діагноз інфекційного мононуклеозу 17 хворим (26,9%) був встановлений при повторному зверненні до лікаря. Причиною повторного звернення хворих була відсутність позитивної динаміки чи погіршення стану через неефективність раніше призначеної, в тому числі, антибактеріальної терапії. У цих хворих утримувалася гарячка, ознаки тонзиліту та генералізованої лімфаденопатії,

у 2 хворих з'явилася жовтяниця. В 11 випадках приводом для госпіталізації в стаціонар інфекційної лікарні стало виявлення атипичних мононуклеарів (>10%) в периферичній крові, що допомагало частково верифікувати діагноз. Результати загального аналізу крові у хворого з підозрою на гостру EBV-інфекцію у багатьох випадках дають змогу якщо не встановити діагноз, то хоча б спрямувати думку лікаря у потрібному напрямку, призначити пацієнту специфічні лабораторні дослідження для верифікації діагнозу.

Проведений аналіз анамнестичних даних 63 пацієнтів, хворих на гостру EBV-інфекцію показав, що у більшості випадків (62,8% підлітків і 57,1% дорослих) хвороба починалася гостро, у решти хворих — поступово з наростанням симптомів інтоксикації і температури тіла протягом 5–6 днів. Тяжка форма хвороби спостерігалася у 60% хворих підлітків і в 32,1% дорослих.

У 63 хворих на гостру EBV-інфекцію досить частими були симптоми інтоксикації (у 91,4% підлітків і 74,1% дорослих). Збільшення підщелепних та передньошийних лімфатичних вузлів спостерігалася у 85,7%, підлітків та у 64,3% дорослих ($p < 0,05$), задньошийних — відповідно у 97,1% і 78,6% ($p < 0,05$). У дорослих хворих частіше спостерігалися міалгія (60,7%) та артралгія (53,6%)

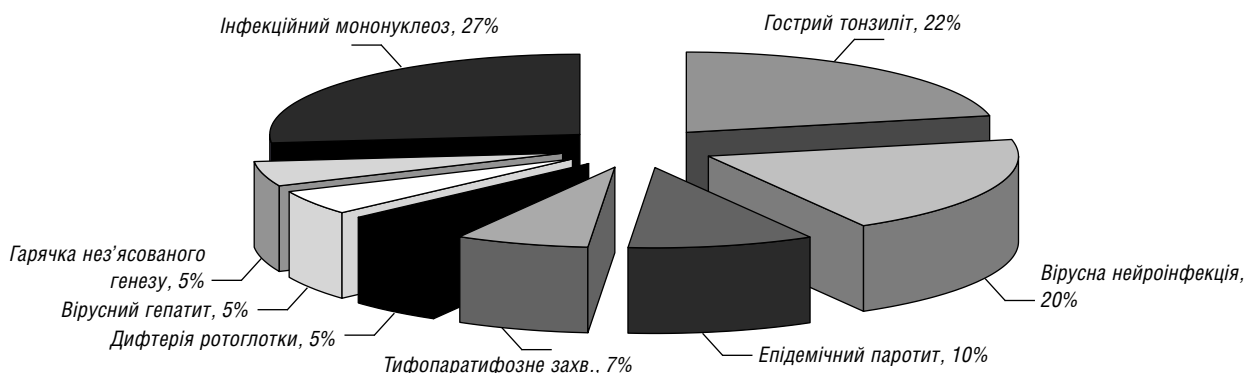


Рисунок 1. Структура діагнозів хворих на EBV-інфекцію при первинному зверненні

порівняно з підлітками, які мали вище вказані скарги лише в 2,8% випадків ($p < 0,01$). Якщо в дорослих фібринозний тонзиліт виявлений тільки у 14,3% хворих, то у хворих підлітків — у 57,2% ($p < 0,01$), натомість катаральний тонзиліт у підлітків виявлений лише у 2,8%, тоді як у дорослих — у 35,7% хворих ($p < 0,01$). У дорослих пацієнтів вірогідно частіше (32,1%), ніж у підлітків (17,1%, $p > 0,05$), спостерігали екзантему. У більшості хворих на гостру EBV-інфекцію (в 91,4% підлітків та в 92,9% дорослих) була збільшена печінка, причому значне її збільшення (на 3–5 см по середньоключичній лінії) частіше спостерігалось у підлітків (77,1%), ніж у дорослих (50,0%, $p < 0,05$). Збільшення селезінки також частіше діагностувалося у підлітків (94,3%), ніж у дорослих хворих (67,9%, $p < 0,01$).

Кардіальний синдром вірогідно частіше спостерігався у 94,3% підлітків і 75,0% дорослих ($p < 0,05$), характеризувався болем в ділянці серця, дихальною аритмією частіше у підлітків, систолічним шумом над верхівкою, тахікардією, деколи брадикардією, порушенням внутрішньошлуночкової провідності. У літературі надзвичайно мало даних про ураження серця у пацієнтів з EBV-інфекцією. Відсутня єдина думка про характер і терміни появи кардіальних ускладнень. При атипичних формах EBV-інфекції, які майже не діагностуються, кардіальні ускладнення, як правило, не підлягають етіологічному розшифруванню і вважаються ідіопатичними [4]. Поданий аналіз клінічного перебігу гострої EBV-інфекції показав поліморфність клінічних симптомів, їх поєднаність, з певними особливостями у підлітків і дорослих.

Діагностика гострої EBV-інфекції з атипичним перебігом в окремих випадках викликає труднощі. До атипичних форм відносяться стерті, безсимптомні та вісцеральні форми хвороби. Наводимо наступний клінічний випадок тяжкого перебігу гострої EBV-інфекції з ураженням печінки.

Хвора С., 15 років, поступила в обласну інфекційну клінічну лікарню м. Львова 23.10. 2011 р. зі скаргами на слабкість, біль голови, остуд, підвищену температуру тіла, поганий апетит, біль в животі, жовтяницю. Із анамнезу встановлено, що захворіла 11.10. 2011 р., коли підвищилася температура тіла до субфебрильної, збільшилися передньо-, задньошийні та підщелепні лімфатичні вузли. Через 3–4 дні з'явився біль у горлі при ковтанні, багаторазове блювання, температура тіла підвищилася до 39,6°C, наростала загальна слабкість, біль голови. При огляді дільничним лікарем виявлені прояви гострого лакунарного тонзиліту,

у зв'язку з чим призначено цефтріаксон по 1 г дом'язево два рази на добу, тавегіл. Проте, стан хворої не покращувався — посилювся інтоксикаційний синдром, з'явилася іктеричність шкіри. Хвора повторно звернулася до лікаря 23.10.2011 р. і була скерована в інфекційну лікарню з діагнозом "Вірусний гепатит А?". Контакт з інфекційними хворими протягом останнього місяця заперечує.

При надходженні в стаціонар стан хворої тяжкий: температура тіла коливалася в межах 37,8–38,6°C, різко виражені симптоми інтоксикації (біль голови, нудота, блювання), жовтяниця. Слизова оболонка ротоглотки незначно гіперемована в ділянці дужок, мигдалики збільшені (гіпертрофія II ст.), чисті. Пальпувались передньошийні, пахвові і пахвинні лімфатичні вузли невеличкі, не спаяні з підшкірною основою шиї, розміром до 1,5–2 см. Тони серця ритмічні, приглушені. АТ 110/80 мм. рт. ст., Ps — 75 уд/хв. Край печінки пальпувався на 4–5 см нижче реберної дуги по середньоключичній лінії, помірно болючий, м'яко-еластичний з гладкою поверхнею, селезінка +2,5–3 см. Загальний аналіз крові від 24.10.2011: Нв –110 г/л, Ер. — 3,8 Т/л, лейкоцити — 11,3 Г/л, П — 11%, С — 12%, Л — 72%, М — 5%, ШОЕ — 15 мм/год. Загальний аналіз сечі — без особливостей. Біохімічний аналіз крові від 24.10.2011: білірубін загальний — 137,10 мкмоль/л, (прямий — 116,20, непрямий — 20,90 мкмоль/л), АлАТ– 5,1 ммоль/год х л (метод із розведенням сироватки), тимолова проба — 10,2 од. Загальний білок 66 г/л, альбуміни — 51,2%, глобуліни — 48,8%, (α_1 — 3,8%, α_2 — 8,0%, β — 12,0%, γ — 25,0%). Серологічні маркери вірусних гепатитів А, В, С, D не виявлені. УЗД від 24.10.2011 — печінка різко збільшена (передньо-задній розмір правої частки 18,5 см; лівої — 12,5 см), однорідна, з нечіткою, розмитою структурою, помірно підвищеною акустичною щільністю. Селезінка значно збільшена (22×15×10 см), однорідна, підвищеної ехогенності. Рентгенографія органів грудної клітки від 24.10.2011: корені легенів розширені, без чіткої структури за рахунок збільшених внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

З огляду на тривалий виражений інтоксикаційний синдром, високий лімфоцитоз, хвора консультована гематологом для виключення гемобластозу. Гемограма від 07.11.2011: Нв — 98 г/л, Ер. — 3,78 Т/л, лейкоцити — 9,4 Г/л, П — 5%, С — 10%, Л — 77%, М — 8%, атипичні мононуклеари — 11%, ШОЕ — 25 мм/год. Лімфоцити частково широкоцитоплазмові, виражена базофілія клітин лімфоцитарного і моноцитарного ряду.

Додатково проведені серологічні дослідження на EBV-інфекцію. Методом ІФА виявлені VCA IgM (антитіла до капсидного антигену) і EA IgG (антитіла до раннього антигену). Методом ПЛР виявлено DNA EBV у зішкрябу слизової задньої стінки глотки і слині. Виставлений клінічний діагноз: “Епштейна-Барр вірусна інфекція, гострий перебіг, тяжка вісцеральна форма (гепатит)”.

Хворій призначено: дієту № 5, ентеросорбенти, тавегіл, специфічний анти-EBV імуноглобулін. Для зменшення інтоксикації проводили інфузійну терапію кристалоїдними розчинами. На тлі лікування стан почав покращуватися. З 10.11.2011 р. температура тіла нормалізувалась, зменшилися лімфатичні вузли до 0,5 см, покращився апетит, зменшилася жовтяниця (тривалість жовтяниці не перевищувала 14 діб). Перед випискою розміри печінки і селезінки зменшилися відповідно до 1,5 і 1 см нижче краю реберної дуги. Гепатолієнальний синдром зберігався до 15.12.2011 р. При повторних дослідженнях периферичної крові спостерігався відносний лімфоцитоз до моменту виписки зі стаціонару — 15.11.2011 р.

Даний клінічний випадок ілюструє складність клінічної діагностики через відсутність на початку хвороби в периферичній крові атипичних мононуклеарів, наявність жовтяниці, вираженого

інтоксикаційного синдрому, показує необхідність ширше використовувати методи специфічної лабораторної діагностики EBV-інфекції, особливо при атипичному перебігу.

Висновки

1. При гострій EBV-інфекції є певні особливості в клінічному перебігу хвороби у підлітків і дорослих. У підлітків частіше відмічається гарячка вище 39,0°C (у 60%), яскравіші й триваліші зміни в рото- і носоглотці, тонзиліт з фібринозними плівками (57,2%), поліаденопатія (100%), гепато- (77,1%) і спленомегалія (94,3%), натомість у дорослих — катаральний тонзиліт, менше виражені гепато — (80,0%) і спленомегалія (67,9%).

2. Для зменшення діагностичних помилок необхідно ширше використовувати специфічні серологічні і молекулярно-генетичні методи обстеження, особливо при проведенні верифікації нетипових проявів EBV-інфекції з метою виключення інших патологічних станів як інфекційного, так і неінфекційного походження.

Перспективи подальших досліджень направлені на розробку та впровадження методів прогнозування несприятливого перебігу (ризиків виникнення у подальшому рецидивів або хронізації процесу) гострої ЕБВ-інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Казмирчук В.Е.* Диагностика и лечение инфекции вызванной Эпштейна-Барр вирусом / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 2. — С. 30–36.
2. *Малий В.П.* Герпесвірусні інфекції (клініка, діагностика і терапія) : учебное пособие / В. П. Малий — Х. : Прапор, 2008. — 207 с.
3. *Самарин Д.В.* Современные подходы к диагностике Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Д.В. Самарин // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 2. — С. 15–18.
4. *Толстикова Т.В.* Поражение сердца при инфекционном мононуклеозе у детей : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.09. “Педиатрия” / Т.В. Толстикова; ГОУ ДПО “Иркутский государственный институт усовершенствования врачей МЗ и соц. развития РФ”. — Красноярск, 2009. — 23 с.
5. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Бофталло, А.В. Григорян // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 36–41.
6. *Murray P.G.* The role the Epstein-Barr virus in human disease / P.G. Murray, L.S. Young // J. Frontiers Bioscience. — 2007. — V. 7. — P. 519–540.
7. *Schooley R.T.* Epstein-Barr virus infection. — 23-rd. ed. / R.T. Schooley. — Goldman : Cecil Medicine, 2007. — P. 360–366.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИКЕ ОСТРОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Покровская Т.В.

Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов

Проведено клиническое наблюдение за 63 больными с острой формой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией у подростков и взрослых. Дана оценка клинического значения серологических маркеров ВЕБ-инфекции и ПЦР при остром течении болезни. Приведен клинический пример атипичного течения заболевания.

Ключевые слова: EBV-инфекция, серологические тесты, атипичное течение заболевания.

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND CLINIC OF ACUTE EBV- INFECTION

Pokrovska T.V.

The Danylo Galitsky Lviv National Medical University

63 patients with acute Epstein-Barr virus infection in adolescents and adults were evaluated. The estimation of clinical value of serologic tests results and PCR in acute course of disease was given. The clinical example of atopic course of disease was shown.

Key words: Epstein-Barr virus infection, serologic tests result, atopic course of disease.

УДК:616-06:616-036.21+616.921.5+616-036.8(477. 2009-2010)

О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.П. Міроненко

ОЦІНКА НАСЛІДКІВ ТЯЖКИХ ФОРМ ГРИПУ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ СЕРЕД ОСІБ ГРУП РИЗИКУ В ПАНДЕМІЧНОМУ СЕЗОНІ 2009–2010 РОКІВ В УКРАЇНІ

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

Проведена оцінка наслідків тяжких форм грипу та летальності серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009–2010 років в Україні та визначено обтяжливі стани, які провокують несприятливий перебіг хвороби.

Ключові слова: грип, тяжке гостре респіраторне захворювання, смертність від грипу.

Не зважаючи на надзвичайну поширеність грипу та найвищі показники захворюваності, порівняно з іншими інфекційними хворобами, питання смертності та ускладнень, спричинених грипом, і досі є найменш вивченими.

За офіційними даними МОЗ України, протягом 15 років спостереження щорічно під час епідемії в Україні помирає приблизно від 3 до 17 осіб. Наприклад, за епідемічний сезон грипу 2007–2008 років в Україні офіційно зареєстровано всього 3 летальних випадки від грипу. Ці статистичні дані не враховували летальні випадки серед осіб похилого віку від хронічних захворювань, що загострилися після захворювання на грип, тому що це не передбачено в X Міжнародній Класифікації Хвороб.

Майже у 40% захворілих на грип виникають ускладнення, що є особливо небезпечним для осіб груп медичного ризику. Це, в свою чергу, призводить до підвищення загальної смертності та смертності від пневмоній, спричинених грипом. Летальність від грипу та пневмоній серед

цих пацієнтів значно вища, ніж серед інших груп населення [2].

Мета роботи: оцінити наслідки тяжких форм грипу та летальність серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009–2010 років в Україні та визначити обтяжливі стани, які провокують несприятливий перебіг хвороби.

Матеріали і методи досліджень

Матеріалами для вивчення динаміки та тенденцій розвитку епідемічного процесу грипу в Україні за період пандемії 2009–2010 рр. були дані щотижневих звітів про кількість хворих на ТГРЗ (тяжке гостре респіраторне захворювання) з чотирьох дозорних центрів (міста Київ, Дніпропетровськ, Одеса та Хмельницький) в розрізі обраних 18 лікувально-профілактичних закладів, які формувались в єдиній електронній базі. Нами було також проаналізовано 38 історій хвороб осіб, померлих в пандемічному сезоні грипу 2009–2010 рр.

Вірусологічні дослідження проводились на базі відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій (далі — Відділ) ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. Для дослідження використовували зразки від хворих на ТГРЗ (мазок із носу, носоглотки або ротоглотки), секційний матеріал від померлих (зразки трахеї або легень) та ізоляти вірусів грипу, що надходили з вірусологічних лабораторій дозорних центрів.

© О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.П. Міроненко

Результати та їх обговорення

Під час пандемічного сезону грипу 2009–2010 рр. реєструвалась значна кількість летальних випадків — протягом тижня нараховувалось від 135 до 200 померлих. Всього з початку епідемії було зафіксовано 1128 летальних випадків, показник летальності складав 0,02% від усіх захворілих. Характерно, що понад 80% смертей від грипу були зареєстровані серед осіб віком від 18 до 50 років. Досвід минулих епідемій грипу в світі свідчить, що під час сезонного грипу, навпаки, уражається приблизно 5–10% дорослого населення, 20–30% — дітей, і реєструється 3–5 млн. захворювань на грип та 250000 — 500000 летальних випадків, які припадають головним чином на осіб старше 65 років.

За офіційними даними МОЗ України, станом на квітень 2010 року пандемічним штамом в Україні було уражено до 62 тис. медичних працівників, з яких 5 тис. — госпіталізовані, а 42 особи — померли. Це дозволило віднести хворих таких категорій до груп ризику щодо несприятливих наслідків захворювання на пандемічний грип.

Звертають на себе увагу результати співставлення динаміки розвитку епідемічного процесу по тижнях реєстрації з показниками летальності від грипу та гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) за цей період (рис. 1).

За даними МОЗ України, найвищий показник летальності від грипу та ГРІ та їх наслідків у сезоні

2009–2010 років був зареєстрований у наступних областях: Львівська — 0,04%, Тернопільська — 0,04%, Івано-Франківська — 0,03%, Хмельницька — 0,03%, Чернівецька — 0,03%, Волинська — 0,03%. Донецька — 0,02% та Київська — 0,02%. Найбільша летальність спостерігалась у тих областях, які першими відчули на собі тягар пандемії.

Найвищий показник летальності (0,02%) був зареєстрований на 45 тижні 2009 року, коли спостерігався найбільший рівень захворюваності (2105,6 на 100 тис. населення). Протягом 46–50 тижнів показник летальності знижувався та досяг мінімуму на 50 тижні — 0,0017%. Зростання показника захворюваності на 51 тижні супроводжувалось відповідним зростанням летальності. Але протягом 52 тижня 2009 р. — 1 тижня 2010 р. показник летальності продовжував зростати на тлі зниження рівнів захворюваності по всій Україні (феномен ножиців). По-перше, можна припустити, що на спаді епідемії була втрачена пересторога з боку лікарів та населення, менша кількість хворих на грип та ГРІ потрапляли на лікарняні ліжка. Але, виходячи з даних, наведених у таблиці, зв'язок між показниками летальності та розрахованим показником госпіталізації (відсоток хворих на грип та ГРІ, які були госпіталізовані) не простежується, навіть навпаки — зростання летальності на 52–53 тижні відбувалось паралельно зі збільшенням показника госпіталізації.

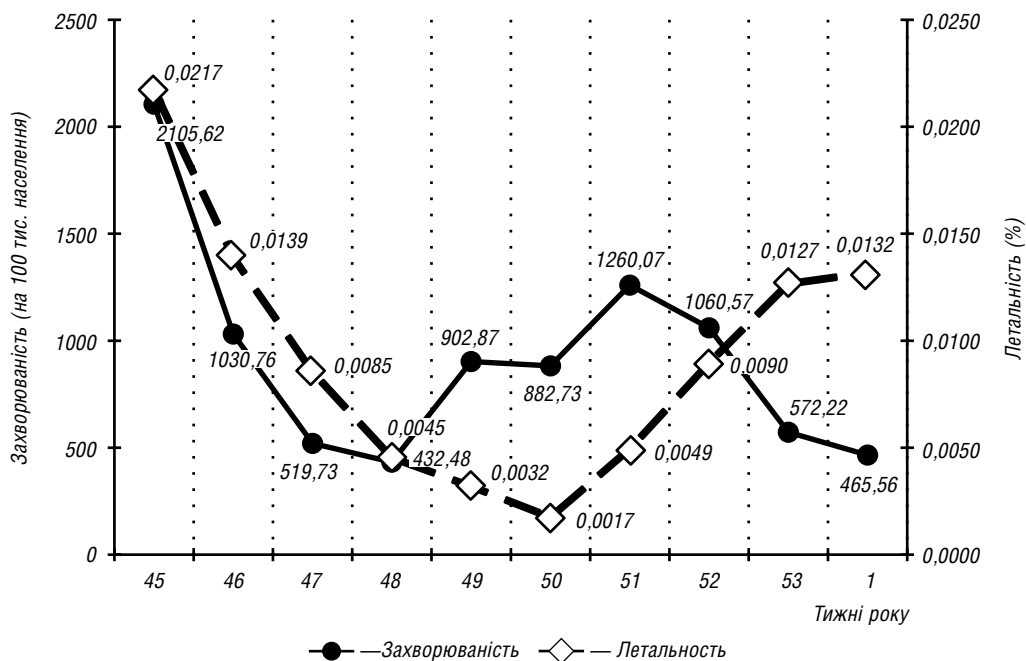


Рисунок 1. Динаміка епідемічного процесу грипу та ГРІ і летальність від цих хвороб в Україні протягом листопада 2009 р. — першого тижня січня 2010 р.

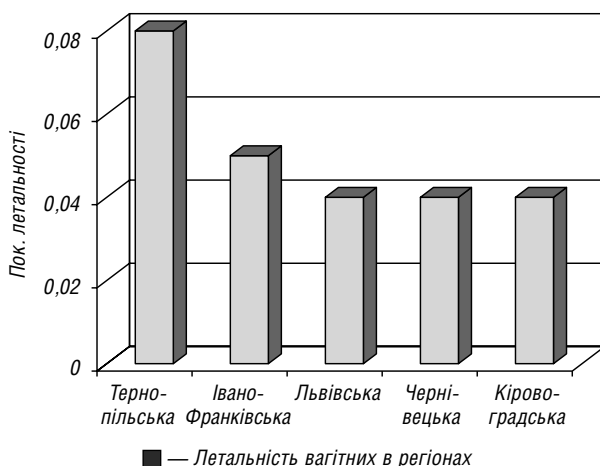
Таблиця. Показники госпіталізації та летальності за 9 тижнів епідемічного підйому 2009–2010 років

Тижні	45	46	47	48	49	50	51	52	53
Госпіталізація (%)	5,32	19,49	7,21	6,82	3,47	3,23	4,39	5,33	7,52
Летальність (%)	0,0217	0,0139	0,0085	0,0045	0,0032	0,0017	0,0049	0,0090	0,0127

З аналізу щоденних даних 27 адміністративних територій, відомо, що з 45 тижня у всіх областях почала реєструватись велика кількість захворілих вагітних — з 277 випадків — у Івано-Франківській області до 135 — у Київській. Найбільший відсоток захворілих вагітних реєструвався на 45 та 52 тижнях — 0,3% (3064 випадки) та 0,6% (2602 випадки), від усіх захворілих на даних тижнях, відповідно.

Загалом за пандемічний період 2009–2010 років переохворіло 18789 вагітних, що сягало 0,4% від усіх захворілих. З них 94 випадки закінчилися летально, показник летальності серед вагітних в Україні склав 0,5%. В 24 з 27 областей, які перші відчували на собі тягар пандемічного грипу, були зафіксовані летальні випадки серед вагітних з найвищими показниками у наступних областях: Тернопільська — 0,08%, Івано-Франківська — 0,05%, Львівська — 0,04%, Чернівецька — 0,04%, Кіровоградська — 0,04% (рис. 2).

На підставі аналізу тяжких випадків грипу 2009–2010 років за даними системи дозорного епідемічного нагляду, було з'ясовано, що частіше хворіли чоловіки (54,4±1,8)%, ніж жінки (45,6±2,0)%, ($p < 0,01$). Під час пандемії були виявлені нові фактори ризику тяжкого перебігу грипу. Встановлено, що найчастіше тяжкий перебіг хвороби спостерігався у пацієнтів з ожирінням — (3,8±0,7)%, хворих на цукровий діабет — (0,9±0,1)% та серед вагітних — (7,4±0,9)%.

**Рисунок 2.** Питома вага летальних випадків серед вагітних в пандемічному сезоні грипу 2009–2010 років у розрізі областей

На основі аналізу облікових форм 2410 хворих з діагнозом, який відповідав визначенню ТГРЗ під час пандемії нами було з'ясовано, що у 293 хворих (12,1±1,9)% найчастіше розвивались ускладнення у вигляді пневмонії та гострого бронхіту. З діагнозом “пневмонія” всього було виявлено 179 хворих, що складало (61,1±2,8)%, від усіх ускладнень. У (28,8±6,3)% хворих діагноз “пневмонія” був етіологічно пов'язаний з пандемічним вірусом грипу і лише (5,8±3,3)% — з вірусом грипу В.

Найчастіше лабораторно підтверджені випадки пневмонії реєструвались у віковій групі 30–64, 5–14 та 18–29 років і складали (35,3±2,1)%, (21,5±5,7)% та (17,6±1,7)%, відповідно.

З діагнозом “гострий бронхіт” було зареєстровано 114 осіб (33,1±4,4)%, з них у (14,9±1,2)% хворих було лабораторно підтверджено пандемічний грип А(H1N1)рdм, і у (1,7±1,2)% — вірус грипу В. У віковій структурі захворілих на гострий бронхіт переважали діти до 17 років, у віковій групі 0–4 та 15–17 років було зареєстровано (53,0±2,8)% та (29,4±9,1)%, відповідно, лабораторно підтверджених випадків пандемічного грипу.

Також нами детально було проаналізовано історії хвороби 38 померлих в період з жовтня 2009 року по березень 2010 року.

В ході досліджень було встановлено, що в структурі померлих переважали особи віком 30–64 років (68,4±7,5)%. Частка осіб 18–29 років серед усіх померлих становила (31,6±7,5)%.

Нами було з'ясовано, що двобічна тотальна геморагічна пневмонія у (60,5±8)% померлих осіб розвивалась на тлі таких фонових захворювань, як: хронічні захворювання легень, хронічні серцеві захворювання, цукровий діабет, ожиріння, а також у вагітних. У (76,0±7,0)% випадків встановлено запізне звернення хворих до первинної ланки медичної допомоги, в середньому на 9 добу (від 5 до 13 днів) та самолікування на догоспітальному етапі (52,0±8,0)%.

Внаслідок пізнього звернення хворі надходили до лікувальних закладів у край тяжкому стані, що призводило до реєстрації добової летальності у (31,6±3,2)% випадках. Від початку захворювання до настання летальних наслідків проходило в середньому 8 днів.

За літературними даними, під час вже відомих пандемій 1918 та 1957 років спостерігались такі ж вікові особливості розподілу захворюваності та смертності серед населення, коли найвищий відсоток захворілих реєструвався серед молодих людей (25–49 років), а найменш уразливими групами були діти до 4 років та особи старше 60 років [3], а серед вагітних летальність складала 27% [1].

Отже, виходячи з даного аналізу, можна достовірно сказати, що до груп підвищеного ризику виникнення летальних наслідків відносяться особи молодого та зрілого віку (від 18 до 64 років), з фоновими захворюваннями серцево-судинної системи, легеневої системи, ожирінням, цукровим діабетом, а також вагітні та породіллі. Це в свою чергу дає підстави наполягати на необхідності обов'язкового щеплення проти грипу цих контингентів.

Слід зауважити, що в епідемічному сезоні грипу 2009–2010 рр. в країні не було зареєстровано вакцин для вчасної профілактики пандемічного грипу (вересень–жовтень 2009 р.), викликаного новим зміненим вірусом A(H1N1)pdm. Це призвело до повної незахищеності населення, в тому числі осіб групи ризику, в цьому епідемічному сезоні. В цей період широко були застосовані обмежувальні заходи — введення позачергових канікул в школах, дитячих установах та у вищих навчальних закладах

терміном на 3 тижні, а також пропагувалися засоби індивідуального захисту.

Висновки

1. Доведено високу тяжкість перебігу грипу у дорослих осіб у сезоні 2009–2010 років. Найбільша кількість померлих припадала на вікові групи 30–64 роки — (68,4±7,5)% і 18–29 років — (31,6±7,5)%. Показник летальності серед вагітних склав 0,5%.

2. До груп підвищеного ризику виникнення летальних наслідків від грипу під час пандемічного сезону 2009–2010 рр. належали особи молодого та зрілого віку (від 18 до 64 років) та наявними фоновими захворюваннями або несприятливим преморбідним станом (хронічні захворювання серцево-судинної, легеневої, ниркової системи, ожиріння, цукровий діабет), а також вагітні та породіллі.

3. Обґрунтована доцільність та необхідність рекомендувати для цих контингентів обов'язкове щорічне щеплення проти грипу.

Перспектива подальших досліджень.

Труднощі, зокрема організаційного характеру, пов'язані з вивченням проблеми летальності від грипу, однак, не мають стримувати ці дослідження, оскільки знання причин несприятливих наслідків захворювання на грип є запорукою життя ефективних попереджувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом, / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, А.Ю. Трубицына, Н.Н. Чарторижская, К.Г. Шаповалов // Медицинский журнал. — 2013. — № 3. — С. 10–19.
2. Возианова Ж.Б. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) / Ж.Б. Возианова, Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції. — 1999. — № 1. — С. 16–22.
3. Chowell G. Mortality patterns associated with the 1918 influenza pandemic in Mexico: evidence for a spring herald wave and lack of preexisting immunity in older populations / G. Chowell, C. Viboud, L. Simonsen et al. // J. Infectious Diseases. — 2010 — Vol. 15. — №. 202. — P. 567–75.

ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГРИППА И ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ ЛИЦ ГРУПП РИСКА В ПАНДЕМИЧЕСКОМ СЕЗОНЕ 2009–2010 ГОДОВ В УКРАИНЕ

О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.П. Мироненко

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

Проведена оценка последствий тяжелых форм гриппа и летальности среди лиц групп риска в пандемическом сезоне 2009–2010 годов в Украине и определены преморбидные состояния, которые провоцируют неблагоприятное течение болезни.

Ключевые слова: грипп, тяжелое острое респираторное заболевание, смертность от гриппа.

EVALUATION OF THE CONSEQUENCES OF SEVERE INFLUENZA AND MORTALITY AMONG PERSONS AT RISK GROUPS IN THE PANDEMIC SEASON 2009–2010 IN UKRAINE

O.S. Holubka, O.V. Onyshchenko, A.P. Mironenko

SI “LV Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”.

The estimation of the consequences of severe influenza and mortality among persons at risk groups in the pandemic season 2009–2010 in Ukraine was done. The premorbid conditions which predispose an unfavorable course of the disease were distinguished.

Key words: influenza, severe acute respiratory disease, mortality from influenza.

УДК:616.578.833.2–036.1+616.98:578.828 ВІЛ]:575.22

С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ГЕНОТИПІВ І РЕПЛІКАТИВНА АКТИВНІСТЬ HCV У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОІНФЕКЦІЄЮ HCV/HIV ТА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Державна установа “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ”, м. Київ

При дослідженні генотипів HCV у групі пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та хворих на хронічний гепатит С встановлено: суттєве збільшення кількості пацієнтів з інфекцією III генотипом HCV — 40% при коінфекції та 31,0% при моно інфекції. Реплікативна активність HCV була значно вищою у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV в порівнянні із хворими на ХГС. Найбільш високі рівні віремії реєструвались в групі із коінфекцією HCV/HIV, інфіковані 1 генотипом HCV.

Ключові слова: коінфекція HCV/HIV, хронічний гепатит С, рівень віремії.

Аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні свідчить про те, що ця інфекція є викликом національній системі охорони здоров'я: темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу випереджають теми розгортання діяльності щодо її запобігання, зокрема, забезпечення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) всім, хто її потребує [2, 4].

Розповсюдженість коінфекції ВІЛ/ВГС є високою внаслідок спільних шляхів передачі інфекції: парантерального, статевого, вертикального. Епідеміологічні дані свідчать про те, що 30% ВІЛ-інфікованих хворих одночасно страждають HCV-інфекцією [5, 7, 11]. В деяких європейських країнах частота коінфекції ВІЛ/ВГС значно вища. В Іспанії понад 50% із 130 000 хворих на ВІЛ-інфекцію інфіковано ВГС, що зумовлено високою частотою споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), інфікованих ВІЛ, при цьому у 90% пацієнтів із сполученням інфекцій ВІЛ і ВГС в крові виявлено РНК ВГС, що є ознакою реплікативної активності ВГС та хронічного гепатиту С [6, 8].

При обстеженні більше 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Москві в 2001 році HCV-інфекція була виявлена у 90% внутрішньовенних наркоманів. У 60% з них мався генотип 3а вірусу, а у 35% — генотип 1. При обстеженні 5968 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебували в 2006–2007 р. на стаціонарному лікуванні в м. Москві, ураження печінки було діагностовано в 1554 (37,4%)

випадків, у тому числі цироз печінки — у 204. У 95% хворих причиною захворювання печінки була HCV-інфекція. Серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебувають під диспансерним наглядом у 80 територіальних центрах по боротьбі зі СНІДом, частота хронічного гепатиту С в 2007–2009 р. становила 74–78% [3].

Україна відрізняється високою активністю епідемічного процесу як ВІЛ-інфекції, так і HCV-інфекції. На популяційному рівні наявність ефекту взаємодії між ВГС і ВІЛ, а також поведінкових факторів ризику, детермінує формування багатокомпонентного і взаємообумовленого епідемічного процесу, індукованого різними збудниками, екологічно і таксономічно не пов'язаних між собою. В групах високого ризику інфікування створюються сприятливі умови для реалізації штучного парантерального та природного статевого механізму передачі збудників. За даними епідеміологічних досліджень серед СІН частота виявлення маркерів ВГС та ВІЛ-інфекції відповідно становила 61,5 та 32,9%, серед РКС ці показники дорівнювали відповідно 30,8 та 24,9%. Кожний другий СІН зі стажем вживання наркотиків, що перевищує 5 років, інфікований ВГС. В Україні у 82,4% ВІЛ-інфікованих визначають маркери ВГС, а серед ВІЛ-інфікованих СІН цей показник сягає 95,0% [1, 4]. Таким чином, з епідеміологічної точки зору загальні шляхи передачі підвищують розповсюдженість коінфекції в популяціях високого ризику. Серед осіб з наявністю серологічних маркерів ВГС і ВІЛ у всіх групах ризику превалюють ідентичні вікові групи — від 20 до 39 років.

В час високоактивної антивірусної терапії хронічний гепатит С зайняв лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Частота стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію хронічного гепатиту С пегінтерферона і рибовірином, підбраною за масою тіла, дозі у ВІЛ-інфікованих досягає 50%, а у пацієнтів з генотипами 2 і 3 — 71–72%.

© С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

Успішне лікування хронічного гепатиту С дозволяє попередити прогресування захворювання печінки і знизити ризик гепатотоксичності антиретровірусних препаратів. Хоча пацієнти з ВІЛ-інфекцією і хронічним гепатитом С дещо гірше піддаються лікуванню внаслідок імунодефіциту, супутньої антиретровірусної терапії (гепатотоксичність), інсулінорезистентності, пов'язаної з ВІЛ, та інших факторів, результати клінічних досліджень III–IV фази свідчать про те, що при коінфекції і моноінфекції можна домогтися порівнянної частоти стійкої вірусологічної відповіді шляхом збільшення тривалості лікування та / або доз рибавіруну.

Метою дослідження є вивчення розповсюдженості генотипів HCV серед хворих з коінфекції, порівняно з групою пацієнтів з моноінфекцією HCV.

Матеріали та методи

В дослідження увійшло 130 пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV (I група) та 183 хворих на ХГС (II група). Діагноз коінфекції HCV/HIV встановлювали за допомогою клініко-лабораторних та серологічних досліджень (наявність анти-HIV та анти-HCV), підтверджували специфічність реакції тестуванням Western Blot або SIA. Для включення у I групу обов'язковою була наявність та РНК-HIV у сироватці крові хворих, у II групу — РНК-HCV. Враховуючи мету дослідження, встановлювали рівень віремії за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції у реальному часі (Abbott, Roch). Генотип HCV встановлювали у всіх хворих, використовуючи тест-систему Roch, з нижнім рівнем чутливості $2 \cdot 10^4$ коп./мл. Оскільки пацієнтам з коінфекцією

HCV/HIV планувалося проведення протівірусної терапії пегінтерфероном і рибавірином, встановлення генотипу HCV та стартового рівня віремії РНК-HCV було необхідним для аналізу вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Хворі з тяжкою супутньою патологією, декомпенсованим цирозом печінки, лімфопроліферативними захворюваннями та туберкульозом виключалися з дослідження.

Із 130 хворих коінфекцією HCV/HIV чоловіки склали 88 осіб (68%), жінки — 42 (32%), середній вік $33,2 \pm 6,4$ років. У пацієнтів із ХГС жінки склали 47 осіб (25,7%), чоловіки — 136 (74,3%), середній вік $45,1 \pm 7,9$ років. У всіх хворих на коінфекцію HCV/HIV була визначена стадія ВІЧ-інфекції по клінічним, лабораторним показникам (кількість CD4+), однак в мету дослідження не входило визначення залежності рівнів віремії РНК HCV від кількості клітин в периферійній крові.

Проводився аналіз рівня віремії (РНК-HCV) в групах хворих залежно від статусу HIV, та генотипу HCV. Ці дослідження проводились в рамках виконання національної програми по лікуванню коінфекції HCV/HIV, а їх результати розцінювались як вивчення одних із основних предикт-факторів відповіді на антивірусну терапію пегінтерфероном і рибавірином.

Результати та їх обговорення

На рисунку представлені результати генотипування HCV у 130 пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та 183 хворих на ХГС.

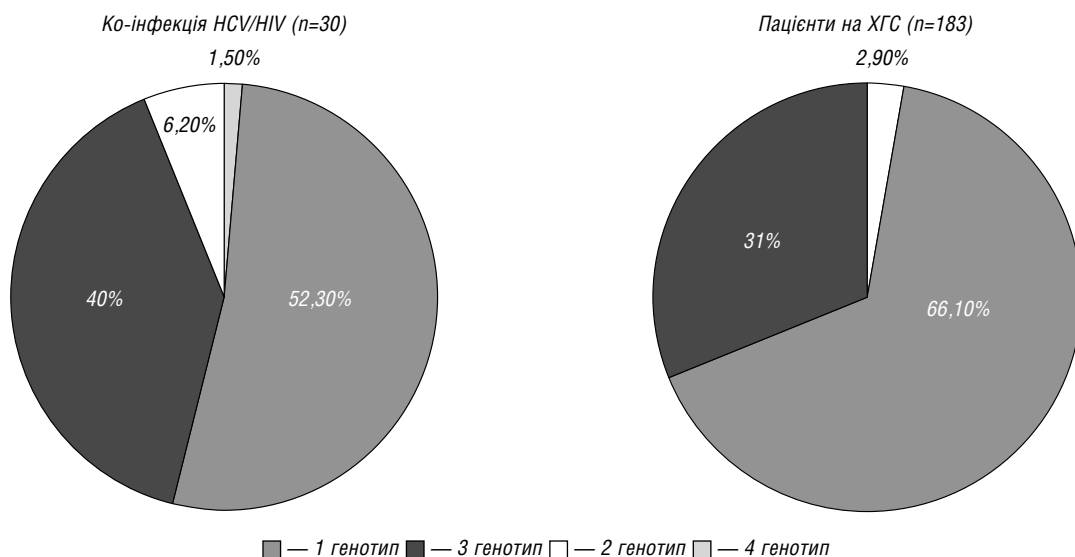


Рисунок. Результати генотипування HCV у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та хворих на ХГС

Як видно із представлених даних, в групі пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV частка інфікованих HCV 1 генотипом склала 68 осіб (52,3%), в той час як серед хворих на ХГС — 121 особа (66,1%). Інфекція HCV — 3 генотипом визначалась у 52 (40%) та 57 (31%) відповідно. Характерним для коінфекції HCV/HIV було виявлення дуже рідкого 4 генотипу HCV, який не зустрічався серед хворих на ХГС.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня реплікативної активності HCV в залежності від генотипу HCV у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та в групі хворих на ХГС. Для цього ми вивчали концентрацію РНК HCV в сироватці в обох популяціях хворих в залежності від генотипу HCV. Приймаючи до уваги те, що більш ніж 90% були інфіковані 1 і 3 генотипом HCV, ми досліджували рівні віремії РНК HCV в групах хворих на коінфекцію HCV/HIV 1 генотипом та 3 генотипом HCV.

Аналогічні дослідження були проведені в групі пацієнтів з моноінфекцією. В таблиці представлена концентрація РНК HCV в обох групах досліджуваних в залежності від інфекцій HCV 1 та HCV 3 генотипом.

В таблиці показано, що частка пацієнтів, інфікованих 3 HCV генотипом в групі інфікованих 3 HCV була вища, ніж у хворих на ХГС. Так інфекція 3 HCV генотипом при коінфекції HCV/HIV склала 43,4% при моноінфекції 32% ($p=0,1$). Активність АлТ, як біохімічний маркер ступені запального процесу в печіночній паренхімі, була вище у хворих на коінфекцію в порівнянні із хворими ХГС поза залежністю від генотипу HCV. Слід відмітити, що активність АлТ може залежати не тільки від рівня реплікативної активності HCV, але і від гепатоксичності лікувальних препаратів. В групі коінфікованих 90 із 130 пацієнтів (69,2%) отримували антиретровірусну терапію, із них 56 осіб (62,2%) — з включенням азідотимідину та 34 хворих (37,8%) — з включенням тенофовиру.

Шістьом пацієнтам антиретровірусна терапія була призначена в процесі лікування HCV-інфекції.

Середні показники активності АлТ в групі хворих із коінфекцією були в 2–2,5 разів вище, ніж у пацієнтів з моноінфекцією: $121,3 \pm 27,4$ о/мл і $64,1 \pm 23,4$ о/мл ($p < 0,001$). Ця тенденція зберігалась і при аналізі активності ензиму між групами в залежності від генотипу HCV. Так серед інфікованих HCV/HIV з інфекцією 1 генотипом HCV середня активність АлТ склала $113 \pm 24,1$ о/мл, в групі хворих на ХГС — $56,7 \pm 20,4$ м ($p < 0,001$). При інфекції 3 генотипом HCV: $132 \pm 33,2$ о/мл та $71,2 \pm 27,5$ о/мл відповідно ($p < 0,001$).

При аналізі рівнів віремії РНК HCV у групах пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та ХГС показано, що у пацієнтів з інфекцією 1 генотипом HCV в групах коінфікованих середній рівень РНК HCV склав $2,3 \cdot 10^7 \pm 1,1 \cdot 10^5$ МО/мл, при моно інфекції — $3,7 \cdot 10^5 \pm 1,5 \cdot 10^5$ МО/мл ($p < 0,001$), порівняно із рівнем віремії в групах з інфекцією 3 генотипом HCV: $8,3 \cdot 10^6 \pm 2,1 \cdot 10^5$ МО/мл та $4,9 \cdot 10^5 \pm 2,0 \cdot 10^5$ МО/мл ($p < 0,001$).

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і гепатиту С мають спільні шляхи поширення (насамперед спільне використання шприців при внутрішньовенному введенні наркотиків), тому HCV-інфекція часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих. У світі загальна кількість пацієнтів з коінфекцією становить принаймні 4–5 млн осіб. Довгий час проблема хронічного гепатиту С не мала великого клінічного значення для ВІЛ-інфікованих, так як вони досить швидко вмирали від опортуністичних захворювань, пов'язаних із синдромом набутого імунодефіциту (СНІД). Ситуація змінилась в 1996 році, коли була впроваджена високоактивна антиретровірусна терапія (АРТ), яка призвела до значного зниження ризику розвитку опортуністичних інфекцій та збільшенню виживаності ВІЛ-інфікованих. У цих умовах зросла роль хронічного гепатиту С, який вийшов на одне з перших місць в структурі захво-

Таблиця. Рівень віремії РНК-HCV та активності АлТ у сироватці крові хворих з коінфекцією HCV/HIV та ХГС при інфекції 1 і 3 генотипами HCV

Групи хворих	Генотип HCV	Кількість пацієнтів	АлТ Ед/мл	РНК-HCV МЕ/мл
Коінфекція HCV/HIV (n=120)	1 HCV	68 (56,6%)	$113 \pm 24,1^*$	$2,3 \cdot 10^7 \pm 1,1 \cdot 10^5^*$
	3 HCV	52 (43,4%)	$132 \pm 33,2^*$	$8,3 \cdot 10^6 \pm 2,1 \cdot 10^5^*$
ХГС (n=178)	1 HCV	121 (68%)	$56,7 \pm 20,4$	$3,7 \cdot 10^5 \pm 1,5 \cdot 10^5$
	3 HCV	57 (32%)	$71,2 \pm 27,5$	$4,9 \cdot 10^5 \pm 2,0 \cdot 10^5$

* — $p < 0,001$

руваності та смертності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. HCV-інфекція довгий час протікає безсимптомно і зазвичай призводить до розвитку важкого ураження печінки через роки після інфікування, проте ВІЛ-інфекція прискорює прогресування гепатиту С, тому ефективно його лікування стало пріоритетним завданням в ВІЛ-інфікованих [9, 10].

Проведені дослідження в групі пацієнтів із коінфекцією продемонстрували збільшення частки пацієнтів з інфекцією 3 генотипом HCV. Ці відмінності порівняно із хворими на ХГС є очікуваними, оскільки 3 генотип HCV циркулює переважно в групі споживачів ін'єкційних наркотиків.

Вивчення реплікативної активності HCV продемонструвало високі рівні віремії у пацієнтів з коінфекцією, що може суттєво знижувати імовірність індукції стійкої вірусологічної відповіді на терапію петінтерфероном та рибовирином.

Висновки

1. В групі пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV визначається більш висока частота інфекції 3 генотипом HCV в порівнянні із хворими на хронічний гепатит С, що характерно для осіб, інфікованих HCV в результаті парентерального споживання наркотиків.

2. Дослідження рівня реплікативної активності HCV продемонструвало, що найбільш високі рівні віремії реєструвались у хворих коінфекцією HCV/HIV. Найбільш висока концентрація РНК HCV документована у пацієнтів із коінфекцією 1 генотипом HCV.

Перспективи подальших досліджень направлені на вивчення реплікативної активності HCV в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та режимів антиретровірусної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визначення специфічних серологічних маркерів гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб / Т.А. Сергеева, О.М. Кислих, О.В. Максименко, В.Р. Шагіян // Лабораторна діагностика. — 2007. — № 2. — С. 12–18.
2. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень № 37 МОЗ України, ДУ “Український центр профілактики і боротьби зі СНІД ом МОЗ України”, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. — К., 2012. — С. 81.
3. Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции / Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5. — С. 100–104.
4. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2012 року. Держслужба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціальнонебезпечних захворювань, ДУ “Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України”, Бюро ВООЗ в Україні, МБФ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”, Об’єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу, — К., 2012. — С.12.
5. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women co-infected with hepatitis C virus / A. Kovacs, R. Karim, W. Mack [et al.] // J. Infect. Dis. — 2010. — 201 (6). — P. 823–834.
6. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-HCV co-infected patients / V. Soriano, K.E. Sherman, J. Rockstroh, D. Dieterich, D. Back, M. Sulkowski, M. Peters // AIDS. — 2011. — V. Aug 23. [Epubaheadofprint].
7. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients / C. Korner, B. Kramer, D. Schulte et al. // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — Vol. 116 (12). — P. 861–870.
8. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults / J. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou et al. // HIV Med. — 2008. — Vol. 9 (2). — P. 82–88.
9. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T. Chen, E. Ding, I. Seage, A. Kim // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49 (10). — P. 1605–1615.
10. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis / A. d’Arminio Monforte, A. Cozzi-Lepri, A. Castagna et al. // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49 (4). — P. 612–622.
11. Viral hepatitis and HIV co-infection / V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga et al. // Antiviral Res. 2010. — Vol. 85 (1). — P. 303–315.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И РЕПЛИКАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ HCV У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ HCV/HIV И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМНУ”, Киев
При исследовании генотипов HCV в группе пациентов с коинфекцией HCV/HIV и больных хроническим гепатитом С установлено: существенное увеличение количества пациентов с инфекцией 3 генотипом HCV — 40% при коинфекции и 31,0% при моно инфекции. Репликативная активность HCV была значительно выше у пациентов с коинфекцией HCV/HIV по сравнению с больными хроническим гепатитом С. Наиболее высокие уровни вирусемии регистрировались в группе с коинфекцией HCV/HIV, инфицированные 1 генотипом HCV.

Ключевые слова: коинфекция HCV/HIV, хронический гепатит С, уровень вирусемии.

DISSEMINATION OF GENOTYPES AND REPLICATIVE ACTIVITY OF HCV-COINFECTED PATIENTS HCV/HIV AND CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

S.V. Fedorchenko, S.N. Antoniuk

SI" The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. Of NAMS of Ukraine"

In the study of genotypes of HCV in patients coinfecting with HCV / HIV and chronic hepatitis C patients found : a significant increase in the number of patients infected with HCV genotype III — 40% for coinfection and 31.0% for mono infection. HCV replicative activity was significantly higher in patients coinfecting with HCV / HIV compared with patients with hepatitis C chronic. The highest levels of viremia were detected in the group coinfecting with HCV / HIV, infected with HCV genotype 1.

Key words: coinfection HCV / HIV, chronic hepatitis C viremia.

УДК 111.821+616-039.3-06:578.825+616-009

А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць, В.Ю. Луценко, Ж.П. Сидорова

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА НАСЛІДКИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З ПОЛІОРГАННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

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

Відібрано 74 хворих на герпесвірусну інфекцію, з яких у 59 віруси знаходились в стадії реактивації (1 група) та 15 — персистенції (2 група). В обох групах переважали жінки, хворіли особи працездатного віку, в групах з реактивацією вірусів захворювання перебігало тяжче, з персистенцією — переважно в формі середньої тяжкості.

Співставлення поліорганичних порушень у хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи показало більшу її вираженість у хворих з реактивацією герпесвірусів. Так, лімфаденопатія спостерігалась в 1-й групі у 25,4% проти 6,7% в 2-й групі, аутоімунний тиреоїдит у 16,9%, в 2-й групі його не зафіксовано. Реактивація герпесвірусів у 11,9% супроводжувалась бронхітом, при персистенції його не було.

Вивчені неврологічні синдроми в обох групах хворих на момент виписки зі стаціонару та через 1, 3, 6, 12 місяців — церебрастенічний, вестибуло-атактичний, лікворно-гіпертензивний, вегетативна дисфункція, пірамідні та когнітивні порушення.

Через один рік в групі з реактивацією герпесвірусів церебрастенічний, лікворно-гіпертензивний синдроми, вегетативна дисфункція залишались у 6,9%, пірамідні порушення у 8,5%, вестибуло-атактичний синдром у 12,0%, когнітивні порушення у 1,7%, в групі з персистенцією — церебрастенічний синдром у 6,7%. Одування

наступило у 32,0% хворих з реактивацією герпесвірусів та у 60,0% на фоні персистенції. Рецидиви з повторною госпіталізацією спостерігались у 20,8% при реактивації герпесвірусів та у 20,0% при їх персистенції.

Ключові слова: герпесвіруси, реактивація, персистенція, ураження нервової системи, поліорганна патологія, наслідки.

Герпесвірусні інфекції — це група антропонозних інфекційних захворювань, які викликаються вірусами родини герпесу *Herpesviridae*, та перебігають у вигляді інпапаратних, субклінічних і клінічно маніфестних форм [12].

За даними ВОЗ, захворювання, пов'язані з вірусами простого герпесу, займають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%), як причина смерті від вірусних інфекцій [4]. Вірусами простого герпесу інфіковано 65–90% дорослого і дитячого населення планети [19]. Вважається, що до 15-го року життя 70–90% людей інфіковані щонайменше 8-ма клінічно значимими герпесвірусами, тобто число потенційних пацієнтів, які потребують профілактики чи лікування, досить велике. У розвинутих країнах такі люди становлять 5–8%, у слаборозвинених — до 15% від загальної кількості населення [3, 7, 13]. На території СНД на хронічні герпесвірусні захворювання страждають не менше 22 млн людей. За даними глобального огляду герпесвірусних

© А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць, В.Ю. Луценко, Ж.П. Сидорова

досліджень, рівень інфікування і захворюваності людства з року в рік підвищується, випереджаючи швидкість приросту населення Землі [10, 18].

Причинами несприятливої динаміки щодо герпесвірусів (ГВ) є зростання в структурі населення кількості осіб з імунними порушеннями, хронічними захворюваннями, несприятливим впливом низки екологічних чинників, появою ацикловірстійких форм і мутантів герпесвірусів [4, 11, 16].

Вважають, що з причин скритого перебігу, статистично достовірні дані про поширеність захворювань, викликаних ВПГ, відсутні, оскільки можливості лабораторного й епідеміологічного нагляду в багатьох країнах ще недостатні. Сьогодні більш ніж 95% дорослого населення мають антитіла до вірусу того чи іншого типу. Найбільш поширені HSV₁ і HSV₂, антитіла до яких знаходять у 90–99% дорослого населення Землі [1, 14]. Сероепідеміологічні дослідження також дають підставу стверджувати про зв'язок герпесвірусної інфекції зі злоякісними пухлинами. Доведено роль герпесвірусів (зокрема HSV₂) у розвитку карциноми шийки матки, назофарингіальних карцином (ВЕБ). Очевидна роль герпесу в розвитку атеросклерозу й уродженої патології новонароджених дітей. Герпесвірусні інфекції при важкому плинні можна вважати СНІД-індикаторними захворюваннями [1, 2, 17].

На даний час вивчено більш 80 представників сімейства герпесвірусів, серед яких диференціюють вісім наступних патогенних для людини представників: вірус простого герпесу типу 1 (HSV₁); вірус простого герпесу типу 2 (HSV₂); вірус варицелла-зостер (вірус вітряної віспи) (VZV); вірус Епштейна-Барр (EBV); цитомегаловірус (CMV); вірус герпесу людини типу 6 (HHV₆); вірус герпесу людини типу 7 (HHV₇); вірус герпесу людини типу 8 (HHV₈). Основною особливістю герпесвірусних захворювань є хронічне рецидивування інфекції.

Віруси герпесу простого 1-го та 2-го типів, варицелла зостер вірус є, переважно, нейротропними агентами [16], всі інші герпесвіруси проявляють більш виражений тропізм до лімфоцитів, тобто мають лімфотропні властивості. Виключення складають лише близько родинні HHV₆ та HHV₇,

які одночасно проявляють як нейро-, так і лімфотропну активність [8].

Е.П. Деконенко та співавтори [6] спостерігали при герпесвірусній інфекції генералізоване, а не локальне ураження лише нервової системи, з втягненням в процес глоткових мигдаликів та печінки, підвищенням ферментів. Про поліорганну патологію сповіщають Н.П. Волошина, А.П. Терещенко [5], О.Л. Панасюк, В.І. Матяш [9], А. Chakraborty, К. Bentner [15].

Мета роботи. Визначення особливостей та вивчення наслідків поліорганної патології, в залежності від реактивації чи персистенції герпесвірусів у хворих з переважним ураженням нервової системи.

Матеріали та методи

Відібрано 74 хворих на герпесвірусну інфекцію, з яких у 59 віруси знаходились в стадії реактивації та 15 — персистенції. Усі хворі обстежувались методами ПЛР та ІФА на маркери активності герпесвірусів (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, в усіх групах дещо переважали жінки, хворіли особи працездатного віку, в групах з реактивацією вірусів захворювання перебігало тяжче, з персистенцією — переважно в формі середньої тяжкості.

Результати та їх обговорення. Серед 59 пацієнтів, віруси яких знаходились в стадії реактивації, методом ПЛР виявлена ДНК HSV в крові, лікворі або слині у 6 хворих в монокультури, у решти 12 — в сполученні з іншими вірусами (табл. 2).

Самостійно етіологічним чинником цитомегаловірус був у 5 пацієнтів, у 3 — в сполученні з іншими вірусами. Реактивація EBV виявлена у 29 хворих. Самостійно EBV виділено у 20 хворих, в асоціаціях — у 9. HHV₆ виділено у 4, HHV₇ — у 2, VZV у 3 пацієнтів в асоціаціях.

У 15 хворих віруси знаходились в стадії персистенції, у них були підвищеними лише IgG. Як правило, захворювання рецидивувало на фоні асоціації вірусів родини герпесу (табл. 3), лише у одного хворого самостійно визначено EBV та ще у одного — HSV.

Таблиця 1. Стать, тяжкість, вік хворих всіх груп

Стадія	Стать		Тяжкість		Вік в роках					
	Чол.	жін	серед	тяж	До 20	21–30	31–40	41–50	51–60	61 та старші
Реактивація	18	41	28	31	6	17	15	13	5	3
Персистенція	6	9	13	2	1	3	3	3	5	

Таблиця 2. Клінічні діагнози в залежності від вірусів родини герпесу при їх реактивації

Діагнози та число хворих	Віруси та число хворих																
	HSV	HSV+EBV	HSV+CMV+HHV6	HSV+EBV+CMV	CMV	CMV+EBV	CMV+EBV+HHV6	EBV	EBV+HHV7	HHV6	EBV+HHV6	HHV6+HHV7	VZV+HHV7	HSV+HHV6	HHV7	HSV+VZV	EBV+VZV
менінгоенцефаліт (1)							1										
енцефаліт (1)			1														
арахноенцефаліт (14)	1	1			1	1	2	1	1	2	1	1		2			
арахноїдит (11)	1	1			1		5		1	2							
енцефаломієліт (2)	1				1												
РЕМ (7)	1				1	1	3		1								
мієліт (1)				1													
інфекційний мононуклеоз (11)		1					6	1	1	1				1			
гепатит (1)						1											
енцефаломієлонеурит (2)							1	1									
полірадикулонейропатія (3)	1						1					1					
гангліоніт (4)	1						1									1	1
ретиніт (1)					1												
Всього (59)	6	3	1	1	5	2	1	20	3	4	5	1	2	1	2	1	1

Таблиця 3. Клінічні діагнози в залежності від вірусів родини герпесу при їх персистенції

Діагноз	EBV+HSV	CMV+HSV	CMV+EBV+HHV6	EBV+HSV+VZV	EBV	HSV	EBV+HSV+VZV+CMV
Арахноїдит (5)	2	1	1			1	
Арахноенцефаліт (5)	1		2	2			
РЕМ (2)			1		1		
Енцефаломієлополірадикулонейропатія (2)	1						1
Підкірковий енцефаліт (1)	1						
Всього (15)	5	1	4	2	1	1	1

В табл. 4 співставлені поліорганні порушення у хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи в залежності від типу перебігу хвороби — при реактивації та персистенції герпесвірусів. Найчастіше спостерігалась лімфаденопатія в 1-й групі хворих з реактивацією герпесвірусів — 25,4% порівняно з 6,7% при персистенції герпесвірусів (2-а група).

Це можна пояснити наявністю в першій групі хворих на інфекційний мононуклеоз. Деяко рідше в цій групі мали місце міокардити та кардіоміопатія — 22,0% проти 20,0% в 2-й групі.

Звертає на себе увагу досить часте знаходження у хворих при реактивації герпесвірусів аутоімунного тиреоїдиту у 16,9%, при персистенції аутоімунного тиреоїдиту не зафіксовано. Також при реактивації мала місце вегетосудинна дистонія у 22,0%, при персистенції її не було.

Реактивація герпесвірусів у 11,9% супроводжувалась бронхітом, у 10,2% панкреатитом та холециститом. Бронхіту при персистенції не було. Гастроуденіт спостерігався у 13,6% хворих при

Таблиця 4. Поліорганна патологія при герпесвірусних ураженнях нервової системи в залежності від реактивації та персистенції вірусів

Діагноз	Реактивація (59)		Персистенція (15)	
	Число	%	Число	%
риносинусит	7	11,9	2	13,3
загострення хр. тонзиліту	13	22,0	4	26,7
лімфаденопатія	15	25,4	1	6,7
гепатит	10	16,9	3	20,0
пієлонефрит	3	5,1		
аднексит	1	1,7		
аутоімунний тиреоїдит	10	16,9		
ВСД	13	22,0		
гастродуоденіт	8	13,6	2	13,3
ІХС	2	3,4	2	13,3
ДЕП	1	1,7		
гайморит	2	3,4		
розповсюджений остеохондроз	3	5,1	3	20,0
міокардит, кардіоміопатія	13	22,0	3	20,0
виразка 12-палої кишки	1	1,7		
ангіопатія сітківки	2	3,4	2	13,3
бронхіт	7	11,9		
сечосольовий діатез	3	5,1		
саркоїдоз Бека	2	3,4	2	13,3
гіпертонічна хвороба	3	5,1	2	13,3
панкреатит	6	10,2	1	6,7
цукровий діабет	1	1,7	1	6,7
холецистит	6	10,2	2	13,3

реактивації, 13,3% — при персистенції герпесвірусів, гепатит у 16,9% та 20,0% відповідно.

У 3,4% при активації та у 13,3% при персистенції герпесвірусів діагностовано саркоїдоз Бека, який пов'язують з вірусом Епштейна-Барр. Слід відзначити, що у всіх групах діагностовано риносинусит — у 11,9% хворих при реактивації та 13,3% при персистенції герпесвірусів.

У одного і того ж хворого ми спостерігали поряд з ураженням нервової системи втягнення в процес одного або декількох органів та систем. Поза описаною вище поліорганною патологією у окремих хворих діагностовано: пієлонефрит, аднексит, ІХС, ДЕП, джексо́нівська епіле́сія, гастрит, остеохондроз, виразка 12-палої кишки,

ангіопатія сітківки, сечосольовий діатез, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.

Таким чином, при ураженнях нервової системи вірусами родини герпесу спостерігається поліорганна патологія, вираженість якої залежить від їх реактивації чи персистенції.

Терапія герпесвірусних уражень нервової системи включала специфічні противірусні препарати (ацикловіри та ганцикловір), імунозамісні засоби (гамма- та імуноглобуліни), інтерферони та їх індуктори. Імунозамісна терапія проводилась в залежності від етіологічного чинника. При ураженнях нервової системи, викликаних вірусом герпесу людини 6 типу призначали герпіммун 6, HSV — імуноглобулін проти вірусу герпесу простого —

гамалін, EBV, CMV — імуноглобуліни проти цих вірусів, VZV — зостер. При етіологічній участі вірусу герпесу людини 7-го і 8-го типів та при вірусно-вірусних асоціаціях призначався біовен-моно. Як інтерферозамісну терапію ми використовували інтерферон α -2b — альфарону.

Слід зауважити, що індуктори інтерферону мають перевагу перед препаратами ендogenous інтерферону — при їх введенні виробляється інтерферон, який не має антигенності, не викликає негативні ефекти, такі як пірогенність, алергенність, аутоімунні процеси. Ми застосовували циклоферон і лавомакс.

Низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону циклоферон викликає утворення α -, β - та γ -інтерферонів в організмі. До того ж, всі індуктори інтерферону викликають утворення останнього в печінці, а при індукції циклофероном інтерферон синтезується і в мозковій тканині. Лавомакс також індукує вироблення всіх типів інтерферону, що забезпечує як пригнічення розмноження вірусу в інфікованих клітинах, так і захист ще не інфікованих клітин.

До комплексу патогенетичної терапії включали дегідратаційні препарати, засоби інфузійної терапії, спрямовані на нормалізацію білкового, водно-електролітного та кислотно-лужного стану та енергетичного балансу, антигістамінні, протизапальні препарати, вітаміни групи B, аскорбінову кислоту, антигіпоксанти, каталізатори клітинного дихання.

Нами вивчені неврологічні синдроми, які визначались у хворих на момент виписки зі стаціонару та через 1, 3, 6, 12 місяців. При реактивації герпесвірусів наявність після виписки церебрастенічного, вестибуло-атактичного, лікворно-гіпертензивного синдромів, вегетативної дисфункції, пірамідних та когнітивних порушень представлена в табл. 5. Ті ж самі синдроми розписані у хворих з персистенцією герпесвірусів в табл. 6.

Таблиця 5. Неврологічні синдроми при виписці із стаціонару через 1, 3, 6, 12 місяців у хворих з реактивацією герпесвірусів

Діагноз та число хворих	Церебрастенічний синдром		Вегетативна дисфункція			Вестибуло-атактичний синдром			Когнітивні порушення			Пірамідні порушення			Лікворно-гіпертензійний синдром															
	Термін спостереження (місяці)																													
	0	1	3	6	12	0	1	3	6	12	0	1	3	6	12	0	1	3	6	12										
Менінгоенцефаліт (3)	2	1	1			1	1	1	1	1	1	1	1																	
Енцефаліт (1)	1	1	1			1				1	1	1	1																	
Аранхноенцефаліт (14)	11	11	1	2	10	9	9	7	3	9	8	7	7	6	5	5	11	1	10	6	5	5	3							
Аранхноїдит(11)	10	5	4	1	6	6	2	1		6	5	2					5	4	1	1			2	1						
Енцефаломієлі (3)	2	2	1		1	1				1	1						3	3	3	1	1									
РЕМ (7)	5	3	3	1	3	3	1	1	1	5	5	3	2	3	3	3	5	5	5	3	1									
Енцефаломієло полірадікулоневрит (5)	3	3	2		2	1				1														1						
Гагліоніт (4)																														
Інфекційний мононуклеоз (10)					4	2	1																							
Гепатит (1)																														
ВСЬОГО	34	28	23	0	4	29	24	15	9	4	24	21	14	10	9	13	11	8	1	0	26	25	21	13	7	0	8	4	0	0

Примітка: 0 — на момент виписки із стаціонару; 1 — через місяць; 3 — через 3 місяці; 6 — через 6 місяців; 12 — через 12 місяців

Таблиця 6. Неврологічні синдроми при виписці із стаціонару та через 1, 3, 6, 12 місяців у хворих з персистенцією герпесвірусів

Діагноз та число хворих	Церебрастенічний синдром		Вегетативна дисфункція		Вестибулоатактичний синдром		Когнітивні порушення		Пірамідні порушення		Лікварно-гіпертензійний синдром						
	місяці		місяці		місяці		місяці		місяці		місяці						
	0	3	12	0	1	3	6	12	0	1	3	6	12				
Арахноенцефаліт (5)	3	3	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2				
Арахноїдіт (5)	5	3	1	2	1	1	2	2		1	1						
РЕМ(2)	1	1	1	1	1		2	2	2	1	1	1	1				
Енцефаломієло полірадікуло неврит (2)	1	1					1	1	1	1	1	1					
Підкірковий енцефаліт (1)	1	1															
Всього (15)	11	9	4	0	5	4	2	0	0	7	7	5	4	4	0	0	0

Примітка: 0 — на момент виписки із стаціонару; 1 — через місяць; 3 — через 3 місяці; 6 — через 6 місяців; 12 — через 12 місяців

Таблиця 7. Наслідки перенесених уражень нервової системи через 1 рік після виписки із стаціонару

Стан вірусів родини герпесу	Видужання (абс, %)	Рецидиви з повторною госпіталізацією	Залишкові явища через 1 рік після виписки, синдроми					Пірамідні порушення	Вестибуло атактичний синдром
			Церебрастенічний синдром	Вегетативна дисфункція	Лікварно-гіпертензійний синдром	Когнітивні порушення	Пірамідні порушення		
Реактивация	19 (32,0%)	12 (20,8%)	4 (6,9%)	4 (6,9%)	4 (6,9%)	1 (1,7%)	5 (8,5%)	7 (12,0%)	
Персистенція	9 (60,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)						

В групі хворих з реактивацією герпесвірусів (59 осіб), (табл. 5) церебрастенічний синдром спостерігався при виписці зі стаціонару у 34 хворих (57,6%), через місяць у 28 (47,5%), через 3 місяці у 23 (39,0%), через 6 місяців у 8 (13,6%), через 12 у 2 (3,4%).

Синдром вегетативної дисфункції при виписці був у 29 (49,1%) хворих, через 1 місяць у 24 (40,7%), через 3 у 15 (25,4%), через 6 місяців у 9 (15,2%), через 12 у 4 (6,8%).

Лікворно-гіпертензійний синдром при виписці спостерігався у 16 (27,1%), через місяць у 8 (13,6%), через 3 місяці у 4 (6,8%), через 6 місяців та через 12 не визначався.

Когнітивні порушення спостерігались у 13 хворих (22,0%) при виписці, через 1 місяць — у 11 (18,6%), через 3 місяці — у 8 (13,6%), через 6 місяців у 1 (1,7%), через 12 не було.

Вестибулоатактичний синдром при виписці був у 24 (40,7%), через 1 місяць у 21 (35,6%), через 3 місяці у 14 (23,7%), через 6 місяців у 10 (16,9%), через 12 місяців у 9 (15,2%).

Пірамідні порушення визначались у 26 хворих (44,1%) при виписці, через 1 місяць у 25 (42,4%), через 3 у 21 (35,6%), через 6 місяців у 13 (22,0%), через 12 у 7 (11,9%).

Екстрапірамідний синдром залишався у 1 хворого при виписці (1,7%) і протягом 12 місяців, спастична кривошия була у двох хворих при виписці (3,4%) та протягом трьох місяців. Епісиндром був при виписці у 1 хворого (1,7%) і на протязі року, хоча напади стали рідкими.

При персистенції вірусів родини герпесу (табл. 6) церебрастенічний синдром при виписці зі стаціонару був у 11 хворих (73,3%), через 1 місяць — у 9 (60,0%), через 3 місяці — у 3 (20,0%), через 6 місяців у 1 (6,7%).

Синдром вегетативної дисфункції спостерігався при виписці у 5 (33,3%), через 1 місяць у 4 (26,7%), через 3 місяці у двох (13,3%). Вестибулоатактичний синдром був при виписці у 7 (46,7%), через 1 місяць у 7 (46,7%), через 3 місяці у 5 (33,3%), через 6 місяців у 4 (26,7%), через 12 місяців — у 2 хворих (13,3%).

Пірамідна недостатність зафіксована при виписці зі стаціонару у 6 (40,0%) і залишилась у 4 хворих до 6 місяців (26,7%), у 2-х — до 3 місяців (13,3%). Парези були до 3 місяців у 2 хворих (13,3%). Когнітивні порушення спостерігались у 1 хворого (6,7%) на протязі 3 місяців після виписки. Лікворно-гіпертензійного синдрому не спостерігалось.

Через рік після виписки зі стаціонару повне одужання наступило у 32,0% хворих з реактивацією герпесвірусів та у 60,0% — на фоні персистенції (табл. 7).

Рецидиви захворювання з повторною госпіталізацією спостерігались у 20,8% при активації герпесвірусів та у 20,0% при їх персистенції.

У поодиноких хворих з реактивацією герпесвірусів виявлялись цефалгічний синдром (6,9%), вегетативна дисфункція (6,9%), лікворно-гіпертензійний синдром (6,9%), когнітивні (1,7%), пірамідні порушення (8,5%), вестибуло-атактичний синдром (12,0%).

При персистенції вірусів лише в 1 хворого (6,7%) зафіксовано церебрастенічний синдром.

Висновки

1. Ураження нервової системи герпесвірусної етіології було більш тяжким при реактивації вірусів порівняно з персистенцією.

2. У хворих на переважне ураження нервової системи спостерігалась полі органа патологія, характер якої був більш складним і розповсюдженим при реактивації герпесвірусної інфекції, ніж при персистенції.

3. Спостереження за хворими протягом року встановило повне одужання через рік при персистенції герпесвірусів у 60,0% порівняно з 32,0% при реактивації. Повторної госпіталізації у зв'язку з рецидивами потребувало 20,8% хворих з реактивацією та 20,0% з персистенцією герпесвірусів.

Перспектива подальших досліджень полягає в удосконаленні клінічної діагностики патологічних станів, викликаних вірусами родини герпесу, зокрема уражень нервової системи з поліорганною патологією, що дозволить призначати ранню етіотропну терапію та покращити наслідки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз здоров'я людей, інфікованих вірусом простого герпесу / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Н.В. Грінченко [та ін.] // УРЖ "Джерело". — 2005. — Сер. 4, № 1.
2. *Богадельников И.В.* Герпесвирусные инфекции в организме — недостаток или утонченное совершенство? / И.В. Богадельников, Ю.В. Вьяльцева, Л.В. Березина // Современная педиатрия — 2006. — № 2. — С. 96–98.
3. Вітряна віспа: аналіз проблеми та шляхи вирішення / за ред. О.П. Сельникової, Л.М. Чудної, О.І. Гриневича. — Київ: АТЗК "Телеоптик", 2003. — 88 с.

4. *Возіанова Ж.І.* Інфекційні і паразитарні хвороби: в 3 т. / Ж.І. Возіанова. — Київ: Здоров'я, 2001. — Т. 2. — С. 538–542.
5. *Волошина Н.П.* Перспективы использования отечественного препарата пропес в стратегии лечения больных с хроническими нейроинфекциями / Н.П. Волошина, А.П. Терещенко // *Международный неврологический журнал.* — 2011. — № 5 (43). — С. 90–98.
6. *Деконенко Е.П.* Анализ клинических особенностей герпетического энцефалита / Е.П. Деконенко, Ю.П. Рудомётов, Л.В. Куприенко // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2011. — № 3. — С. 18–23.
7. *Завіднюк Н.В.* Лікувальна ефективність індукторів інтерферонутворення у хворих на оперізувальний герпес і вітряну віспу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук: спец. 14.01.13 / Н.В. Завіднюк. — Київ. — 2006. — 20 с.
8. *Казмирчук В.Е.* Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. — Киев, Феникс. — 2009. — 247 с.
9. *Панасюк Е.Л.* Клиническая картина нарушений функций внутренних органов у пациентов с герпесвирусной инфекцией / Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш // *Профілактична медицина.* — 2008. — № 2. — С. 37–41.
10. *Руденко А.О.* Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема / А.О. Руденко, Л.В. Муравська // *Інфекційні хвороби.* — 2002. — № 2. — С. 5–11.
11. Сучасні особливості моногерпесвірусних уражень нервової системи за даними клініко-інструментальних досліджень / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Т.Г. Берестова [та ін.] // *Сучасні інфекції* — 2003. — № 2. — С. 37–43.
12. *Хахалин Л.Н.* Вирусы простого герпеса человека / Л.Н. Хахалин // *Consilium medicum.* — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 5–7.
13. *Хахалин Л.Н.* Герпесвирусные заболевания человека / Л.Н. Хахалин, Е.В. Соловьева // *Клин. фармакол. терап.* — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 1–7.
14. *Bashkin H.J.* Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr / H.J. Bashkin, G. Hedlund // Padiol.* — 2008. — Vol. 38 — P. 949–963.
15. *Chakraborty A.* Therapy of other viral infections: herpes to hepatitis / A. Chakraborty, K. Bentner // *Dermatol. Ther.* — 2004. — Vol. 17. — № 6. — P. 465–490.
16. Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and Flaccid paralysis / K.N. Ward, P. Kalima, K.M. Macleod, T. Rioedau // *J. Med.* — 2002. — *Viol.* 67. — P. 538–541.
17. *Steiner I.* The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella zoster / I. Steiner, Peter G.E. Kennedy, A.R. Pachner // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 1015–1028.
18. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe / Pinot de Moira A., Nardone A., [for the ESEN2 group] // *Euro Surveill.* — 2005. — Vol. 10. — P. 43–45.
19. *Wellsh R.* Evaluation of Gala 1-3 Epitope as Host Modific Eliciting Natural Humoral Immunity to Enveloped Virus / R. Wellsh, C. O'Donnel, D. Reed // *J. Virol.* — 1998. — № 72 (6). — P. 4650–4656.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ПОЛИОРГАНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.А. Руденко, Л.В. Муравская, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархомец, В.Ю. Луценко, Ж.П. Сидорова
 ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

В исследование включено 74 больных герпесвирусной инфекцией, из которых у 59 вирусы находились в стадии реактивации (1 группа) и 15 — персистенции (2 группа). В обеих группах преобладали женщины, болели лица трудоспособного возраста, в группах с реактивацией вирусов заболевание протекало тяжелее, с персистенцией — преимущественно в форме средней тяжести.

Сопоставление полиорганых нарушений у больных с герпесвирусными поражениями нервной системы показало большую её выраженность у больных с реактивацией герпесвирусов. Лимфаденопатия наблюдалась в 1-й группе у 25,4% против 6,7% во 2-й группе, аутоиммунный тиреоидит у 16,9%, во 2-й группе он не зафиксирован. Реактивация герпесвирусов у 11,9% сопровождалась бронхитом, при персистенции его не было.

Через один год в группе с реактивацией герпесвирусов церебрастенический, ликворно-гипертензивный синдромы, вегетативная дисфункция остались у 6,9%, пирамидные нарушения у 8,5%, вестибуло-атактический синдром у 12,0%, когнитивные нарушения у 1,7%, в группе с персистенцией — церебрастенический синдром у 6,7%. Выздоровление наступило у 32,0% больных с реактивацией герпесвирусов и у 60,0% на фоне персистенции.

Ключевые слова: герпесвирусы, реактивация, персистенция, поражения нервной системы, полиорганная патология, последствия.

CLINICAL FEATURES AND AFTERMATHES OF HERPESVIRUS INJURIES OF NERVOUS SYSTEM WITH MULTIPLE ORGAN PATHOLOGY.

A.O. Rudenko, L.V. Muravskaya, P.A. Dyachenko, B.A. Parhomets, V.Y. Lutsenko, Z.P. Sidorova
 SI “L.V. Gromachevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev
 The study are includes 74 patients with herpesvirus infection, 59 from them have a virus reactivation phase (group 1) and 15 — persistence phase (group 2). A womens are predominated in both groups,

all patients are being in working age, the people with virus reactivation have a severe disease, cases with virus persistence have mainly moderate severity.

A comparison of multiple organ disorders in patients with herpesvirus injures of the nervous system are showed its greater severity in patients with herpesvirus reactivation. So, lymphadenopathy was observed in group 1 at 25,4% versus 6,7% in the 2nd group, autoimmune thyroiditis 16,9% in group 1, it is not fixed in group 2. Reactivation of herpes viruses in 11,9% accompanied by bronchitis, with persistence it was not.

In the patients of group 1 after one-year survey diagnosed cerebrastenic, vestibular-atactic, liquorhypertensive syndroms, autonomic dysfunction remained at 6,9% cases, pyramidal disorders in 8,5% cases, vestibular-atactic syndrome in 12,0% patients, cognitive disorders in 1,7%. In the 6,7% patients of the group 2 after one-year survey diagnosed cerebrastenic syndrome.

The recovery are occurred in 32,0% of patients of group 1 and 60,0% people of group 2.

Key words: *herpesvirus, reactivation, persistence, nervous system, multiple organ pathology, consequences.*

УДК 616.992: 616.831

Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк

МИКОЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев

Приведены данные о распространенности микозов центральной нервной системы (ЦНС), вызываемых оппортунистическими (дрожжеподобными, мицелиальными) грибами. Описаны основные клинические проявления, методы диагностики микозов ЦНС.

Ключевые слова: *клиническая картина, микозы, противогрибковые средства, центральная нервная система.*

Микозы — достаточно распространенная группа инфекций, вызванных большим разнообразием видов (более 500) как патогенных, так и условно-патогенных грибов. Грибы принадлежат к эукариотным микроорганизмам растительного происхождения. Помимо высокого уровня клеточной организации для этих микроорганизмов характерно морфологическое разнообразие, сложные жизненные циклы, половые и бесполовые циклы размножения [6, 11].

Микозы занимают седьмое место в структуре причин летальных исходов от инфекций. В последнее время список болезнетворных грибов пополняется в среднем на 10 видов в год. Возрастание случаев грибковых инфекций в целом среди населения связано с ухудшением экологических условий, нарушением антиинфекционной рези-

стентности человека, изменением баланса между нормальной флорой и иммунным ответом организма, резкой активацией условно-патогенных грибов, расширением спектра возбудителей, вызывающих поражения кожи и внутренних органов. Основой категорией пациентов страдающих диссеминированными формами грибковых инфекций являются онкологические, онкогематологические больные, особенно с гемобластозами, ВИЧ-инфицированные, больные туберкулезом, эндокринопатиями. Так, микозы у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов костного мозга развиваются в 20–30% случаев, у больных лимфомами — в 10–20%, и только в 1–5% случаев — при солидных опухолях. У ВИЧ-инфицированных пациентов микозы различных локализаций развиваются в 10–50% случаев [4].

В Украине ежегодно миллионы людей проходят лечение в стационарах, где пациент подвергается риску инфицирования резистентными внутрибольничными штаммами микроорганизмов. Присоединение нозокомиальной инфекции, в том числе, и грибковой, к основному заболеванию осложняет течение болезни, нередко приводит к летальному исходу. Установлено, что до 50% нозокомиальных грибковых инфекций приходится на отделения интенсивной терапии [4, 5, 8].

© Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк

Грибы вызывающие системные микозы у иммунокомпроментированных больных можно условно разделить на 3 группы [4]:

1. Наиболее часто вызывающие грибковые инфекции:

- дрожжеподобные грибы — *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*;
- мицелиальные — *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*

2. Патогенные грибы, которые обычно вызывают локализованные поверхностные микозы у пациентов без нарушений в иммунной системе, но на фоне иммунодефицита могут быть причиной диссеминированных форм:

- мицелиальные — *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*;

3. Редко регистрируемые возбудители микозов:

- мицелиальные — *Acremonium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Pseudoallesheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora bantiana*, *Dactylaria gallopava*, *Exophiala spp.*, *Alternaria spp.*, *Trichosporon spp.*, *Microsporium spp.*, *Zygomycetes spp.*, *Penicillium marneffei*.
- дрожжеподобные — *Blastoshizomyces citatis*, *Malassezia spp.*, *Rhodotorula rubra*, *Hansenula anomala*, *Cryptococcus Laurentii*.

Большинство спор грибов находятся в воздухе, ингалируются и в первую очередь попадают в легкие. За первичной инфекцией может последовать гематогенная диссеминация с последующим вовлечением ЦНС [10, 18].

Из многочисленных микозов, поражение нервной системы описано при криптококкозе, актиномикозе, нокардиозе, кандидозе, мукоорозе, пенициллиозе, аспергиллезе, гистоплазмозе, моноспориозе, геотрихозе, споротрихозе, хромомикозе, кластоспориозе, кокцидиоидозе, североамериканском и южном бластомикозе. “Нейротропизм” могут проявлять и другие многочисленные возбудители висцеральных и даже кожных микозов [7, 8].

Защита от инфекции в организме нормально функционирует при соблюдении ряда условий, главное из которых наличие барьеров для инфекции:

1. Целостность эпителиальных барьеров — кожи и слизистых оболочек, особенно полости рта, носа и желудочно-кишечного тракта.

2. Функционально активные лейкоциты и моноциты с интактной иммунной системой, спо-

собной быстро увеличивать число этих клеток для ответа на инфекцию. Нейтрофилы у людей, захватывают и уничтожают клетки *Candida albicans* и гифы *Aspergillus*, и являются первой линией защиты от инвазии и диссеминации грибов. Нарушения фагоцитарной функции предрасполагают больного к развитию аспергиллеза ЦНС, мукоормикоза и кандидоза. Повреждение клеточного иммунного ответа предрасполагает к криптококковой, гистоплазмальной, кокцидиоидозной и бластомикозной инфекции ЦНС [4, 7].

Наиболее важные факторы риска:

1) иммуносупрессия врожденного или приобретенного характера. Критическим признано состояние, когда количество нейтрофилов ниже 500 клеток в 1 мм³ на протяжении >10 дней. При глубокой и длительной нейтропении (менее 100 клеток в 1 мм³ крови более 2 недель) у онкогематологических больных всегда развиваются диссеминированные грибковые осложнения. Длительное (>3-х недель) использование системных ГКС (преднизолон >0,3 мг/кг/сут); использование иммуносупрессоров (циклоsporин А, алемтузумаб и пр.); РТПХ и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов алло-ТКСК; ВИЧ-инфекция, СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); дети раннего возраста (до года), особенно недоношенные ослабленные вследствие внутриутробной асфиксии, родовой травмы; лица престарелого возраста (старше 65 лет), у которых снижена активность защитных механизмов;

2) антибиотикотерапия — (препаратами широкого спектра действия, непрерывная, более 14 дней). Антибиотики, оказывая прямое и косвенное воздействие на микрофлору человеческого организма, вызывают при этом глубокое нарушение биологического равновесия и сложившихся ранее взаимоотношений между организмом и “привычной” для него микрофлорой.

3) эндокринопатии и нарушения обмена веществ (сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, ацидоз и т.д.);

4) тяжелые и длительные заболевания (туберкулез, злокачественные опухоли, послеоперационные осложнения, лимфогранулематоз, лейкоз);

5) дистрофические изменения тканей, парентеральное питание, обширные хирургические вмешательства, катетеризация центральных сосудов [3, 4, 6, 7].

Наиболее частыми проявлениями микозов ЦНС являются грибковые базальные менингиты, менингоэнцефалиты, абсцессы мозга, суб-

и эпидуральные абсцессы в сочетании с остеомиелитом костей черепа, позвоночника, микомы, васкулиты, тромбозы венозных синусов. Среди этиологических агентов преобладают: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*. Течение микозов мозга большей частью подострое или хроническое, с обострениями и ремиссиями. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный, летальность более 50% [8, 11].

Особенно тяжело протекают микозы ЦНС у больных злокачественными заболеваниями крови, ВИЧ-инфицированных, с другими проявлениями иммунодефицитов, а также у детей до 1 года жизни [1, 4].

Клинические проявления микозов нервной системы в большинстве случаев не имеют специфической клинической картины, позволяющей провести четкую дифференциальную диагностику. Необходимы специальные методы лабораторной диагностики (микроскопические, культуральные, гистопатологические, серологические, молекулярные, иммунологические, иногда эксперименты на животных и др.), позволяющие достоверно идентифицировать этиологию процесса [15, 18, 26].

Но все же сочетание некоторые клинических синдромов может быть специфично для определенных грибов (табл. 1) [18].

Криптококкоз (торуллез, болезнь Буссе-Бушке, Европейский бластомикоз) — оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus spp.*, избирательно поражает ЦНС, несколько реже легкие, кожу, слизистые оболочки, кости. Возбудитель *C. neoformans*, очень редко — *C. albidus*, *C. laurentii*, а также *C. gattii*. *C. neoformans*, *C. albidus* и *C. laurentii* распространены повсеместно, *C. gattii* — в регионах с тропическим и субтропическим климатом. Частота заболевания криптококкозом составляет 0,2–0,9 случаев на 100 тыс населения. По данным CDC (США), в мире ежегодно регистрируют

1 млн. случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных, из них 680 000 погибают. *C. neoformans* наиболее часто выявляют в субстратах, обильно загрязненных пометом птиц, в основном — голубей, но природными биосубстратами, из которых может быть выделен *C. neoformans*, в различных условиях могут выступать: почва, гниющая древесина, фрукты, деревья, домашняя пыль, слизистые оболочки рта и полости носа домашних животных (кошек, собак, коров и др.) [2, 4, 9, 13].

Возбудитель проникает в организм, в основном, через дыхательные пути и значительно реже через кожные покровы, а затем происходит диссеминация *C. neoformans* в центральную нервную систему (ЦНС). Причина преимущественного поражения ЦНС криптококком остается неясной до сих пор. Так, установлено, что криптококк попадает туда гематогенно, однако пути проникновения *C. neoformans* из сосудистого русла в вещество мозга не до конца изучены и мнения по этому поводу противоречивы. Возможным местом первичного проникновения называют мягкую мозговую оболочку и пространства Вирхова-Робена, сосуды хориоидального сплетения и микрососуды вещества головного мозга. В связи с этим, значительный интерес представляет изучение роли микрососудов и реакции астроцитарной глии, как составляющей гематоэнцефалического барьера. Первичной, наиболее ранней мишенью патогенного воздействия криптококков является эндотелий микрососудов. Деструкция стенки сосуда является основным фактором проникновения криптококков в вещество мозга, нарушения микроциркуляции и развития очагов некроза (инфаркта) головного мозга. Набухание перикапиллярных отростков астроцитов, увеличение их числа, гиперплазия тел астроцитов вокруг микрососудов в ранний период криптококковой инфекции, является их протек-

Таблица 1. Грибковые инфекции ЦНС — клинические синдромы

Грибковая инфекция	Менингит	Интракраниальные поражения	Черепные синдромы	Риноцеребральная форма	Инсульты	Спинальные синдромы
Аспергиллез	+	++	+++	+	+	+
Зигомикоз	±	++	—	+++	+	—
Криптококкоз	+++	+	—	—	+	+
Феогифомикоз	+	+++	—	—	—	—
Кандидоз	+	—	—	—	+	—
Пенициллез	+	—	—	—	—	+

тивной реакцией, направленной на укрепление гематоэнцефалического барьера. В подострый период защитная реакция астроглии направлена на замещение очагов поражения [12]. На ранней стадии криптококковой нейроинфекции наблюдаются преимущественно дистрофические изменения нейронов, в острый и подострый периоды нарастают тяжёлые изменения с необратимыми изменениями ядер. Отмечалась гибель нервных клеток, не имеющих непосредственного контакта с возбудителем [2, 9, 13].

При иммуногистохимическом изучении локализации антигена криптококка выявлена его наибольшая плотность в эндотелии микрососудов мягкой мозговой оболочки, вещества головного мозга, периваскулярной зоне независимо от вирулентности штамма. При длительном течении криптококковой нейроинфекции возбудитель может обнаруживаться внутри гигантских клеток или скоплений астроцитов. Вирулентность штаммов *C. neoformans* влияет на характер структурных изменений при криптококкозе, скорость диссеминации возбудителя и наступления летального исхода. При криптококкозе, вызванном сильно- и слабовирулентными штаммами, отмечаются существенные различия в патоморфологической картине. При заражении сильновирulentными штаммами в веществе мозга большее число микрокист, заполненных криптококками, в тоже время при заражении слабовирулентными штаммами более выраженная заместительная глиальная реакция [12]. На фоне ВИЧ-инфекции криптококкоз наиболее часто развивается в ассоциации с другими инфекционными процессами (наиболее часто — с кандидозом желудочно-кишечного тракта, цитомегаловирусной и герпетической инфекциями, пневмоцистной пневмонией и туберкулезом) [2, 9, 13].

Наиболее частые клинические проявления при криптококкозе: менингоэнцефалит, криптококкома мозга, подбололочечный выпот, гранулема спинного мозга, деменция.

Обычно клинические признаки криптококкоза ЦНС появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците возможно острое начало заболевания [3, 8, 11, 26]. Проявляется головной болью (75–90%), тошнотой и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), базальными и стволовыми очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания (10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы выявляют только у 30–45% больных. Характерным

признаком криптококкового менингоэнцефалита является высокое внутричерепное давление (повышение давления СМЖ более 250 мм вод. ст. выявляют в 75% случаев). Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, слуха, постоянной сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексамми [10].

Криптококковый менингит у иммунокомпromетированных пациентов так же, как и инвазивный аспергиллез, без лечения всегда ведет к гибели больного, даже в том случае, когда заболевание протекает подостро. По результатам исследований 80–90% пациентов погибают в течение первого года, но некоторые больные живут в течение ряда лет с жизнеспособными криптококками в ликворе. Криптококки могут периодически исчезать из ликвора, что соответствует периодам ремиссии [2].

Этиологический диагноз возможен на основании выделения и идентификации возбудителя из биологических сред (ликвор, кровь, мокрота). При морфологическом изучении криптококков в тканях оптимально использовать комплекс методов: окраску Шифф-йодной кислотой, окраску альциановым синим по методу Моури (для суждения о толщине капсулы), окраску по Циль-Нильсену (для характеристики ядерного материала). Использование этих методов позволяет судить об особенностях инфекции (в том числе вирулентности штамма). В качестве специфического и надежного способа прижизненной и постмортальной диагностики криптококкоза целесообразно использовать иммуногистохимический метод выявления капсульного полисахарида. При общеклиническом исследовании СМЖ выявляют умеренный плеоцитоз смешанного характера, белково-клеточную диссоциацию, гипорахию.

Инструментальные методы диагностики (КТ, СКТ, МРТ) носят вспомогательный характер для определения распространенности и характера процесса [3, 8, 11, 26].

Кандидоз — микоз, вызываемый дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Кандидоз ЦНС может быть проявлением острого диссеминированного кандидоза (ОДК) или изолированным осложнением у больных с соответствующими факторами риска. Кандидоз ЦНС у иммунокомпетентных лиц развивается довольно редко [3, 8]. *Candida species* включают: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*,

C. lusitania *C. stellatoidea*, и, связанная с ними, *Torulopsis glabata*. [10, 11].

Кандидозное поражение нервной системы включает в себя: менингиты, менингоэнцефалиты, микро- и макроабсцессы, васкулиты с тромбозами и инфарктами, аневризмы, вызванные грибами, субдуральные грибковые гранулемы спинного мозга, демиелинизацию, кровоизлияния и геморрагический некроз. Клиническое течение кандидозного менингита сходно с течением туберкулезного и криптококкового менингита [7].

Кроме обычных менингеальных симптомов, *Candida spp.* могут вызвать формирование абсцессов в ткани мозга, из содержимого которых выделяют культуры гриба. Описаны необычные клинические проявления кандидоза ЦНС в виде изолированных симптомов: нарушения координации, анизокории и симптомов менингизма. Довольно часто кандидоз ЦНС является следствием нейрохирургического вмешательства. *Candida spp.* высевают у детей с гидроцефалией и оперированных с наложением вентрикуло-перитонеального шунта [1, 2, 11]. Развитие кандидоза ЦНС в основном происходит в результате гематогенной диссеминации при генерализованном процессе, реже — при инфицировании ликвора изолированно в результате различных манипуляций (спинномозговые пункции, проведение перидуральной анестезии и др.). *Candida spp.* у детей чаще поражают незрелый мозг, пострадавший в результате внутриутробных, перинатальных, а также ятрогенных повреждений. Кандидоз ЦНС у детей первого года жизни может быть одним из проявлений нозокомиальной инфекции. По данным Г.Н. Буслаевой, он представляет собой тяжелое заболевание, приводящее в большинстве случаев к инвалидности или смертельному исходу [7]. Кандидоз ЦНС у детей преимущественно вызывает *C. albicans*. Обычно он проявляется в виде сепсиса, а в 10–15% имеет место изолированное поражение мозга.

Диагностика основана на выявлении *Candida spp.* в СМЖ. Серологические методы диагностики не разработаны. Обязательным является определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам. При общеклиническом исследовании СМЖ выявляют умеренный плеоцитоз смешанного характера, белково-клеточную диссоциацию [11, 14, 19, 20].

Поражения ЦНС могут быть обусловлены и нитчатými оппортунистическими грибами. Среди них в литературе чаще других описывают аспергиллез, в том числе — у иммунокомпетентных

лиц при его инвазивных формах, когда мозг поражается наряду с другими органами [16, 17, 23, 24]. Существует много патогенных штаммов *Aspergillus*, но наиболее клинически значимые — это *A. fumigatus* и *A. flavus*. В ОРИТ частота инвазивного аспергиллеза составляет 0,3–4%. Летальность при инвазивном аспергиллезе у больных в ОРИТ составляет 80–97%, что выше, чем у онкогематологических больных [5].

Острый инвазивный аспергиллез у иммунокомпрометированных пациентов является наиболее тяжелой формой заболевания, при которой происходит внедрение грибов в ткань легкого и/или придаточных пазух носа. Отсюда возможна гематогенная диссеминация в другие органы — например, ЦНС, печень, почки. Головной мозг поражается в 8–20% случаев инвазивного аспергиллеза, за исключением редких случаев прямого проникновения спор при проникающих ранениях полости черепа [4].

Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко [23, 24].

Чаще всего клиническая картина аспергиллеза ЦНС дебютирует с фокальных и генерализованных судорог, быстро появляются стойкие очаговые и общемозговые симптомы (парезы, нарушение речи, сознания, стойкая головная боль, головокружение, тошнота и рвота) [4, 11]. В оболочках ткани мозга могут формироваться единичные или множественные абсцессы с гнойным содержимым, из которых можно выделить возбудителя, отчасти — с поражением сосудов в виде васкулита [4].

Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза — ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. По данным КТ и МРТ в ранний период выявляются классические признаки ишемического поражения головного мозга — очаги пониженной плотности, не накапливающие контраст. Собственно первичный аспергиллезный очаг и является грибковой эмболией сосудов головного мозга с развитием инфаркта мозга. Появление геморрагического компонента зависит от калибра сосуда и наличия тромбоцитопении.

В подавляющем большинстве случаев церебрального аспергиллеза общеклинические и микроскопические показатели ликвора находятся в пределах нормы. Исключение составляют случаи прорыва абсцессов в желудочки и субарахноидальное пространство, при которых появляется

ликворологическая картина гнойного менингита и *Aspergillus* может быть культивирован из ликвора. Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации. Диагностическое значение высокого уровня фибриногена (>6,0 г/л) и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично. Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь посмертно [3, 8, 21–25].

Случаи заболеваний ЦНС, вызванных *B. dermatitidis*, редки. Описаны бластомикозные поражения мозжечка, ствола мозга, совсем редко — самого мозга и его оболочек. Своевременная диагностика бластомикоза ЦНС трудна, и поэтому не исключены летальные исходы. Хорошие результаты получены при хирургическом удалении ограниченных поражений ЦНС.

P. brasiliensis имеет тропность к слизистым оболочкам и лимфатической системе, поэтому поражения ЦНС возникают лишь при тяжелых диссеминированных формах этого микоза, хотя в эндемичных районах поражения ЦНС данным грибом могут достигать 13,9%. Иногда первым проявлением паракокцидиоидомикоза мозга может быть локальный двигательный “статус эпилептикус”. Наряду с головным, может поражаться и спинной мозг. Клинические проявления паракокцидиоидомикоза ЦНС разнообразны и зависят от локализации поражений. У больных он бывает нечасто, и его регистрируют преимущественно в эндемичных очагах. Заболевание протекает тяжело и нередко со смертельным исходом [4, 8, 11].

Поражения головного мозга при паракокцидиоидомикозе чаще проявляются в виде опухолевидной формы [15]. Их диагностика трудна и включает в себя, помимо микологического исследования с целью выделения культуры, некоторые физические методы, такие как протонная спектроскопия и магнитный резонанс. При ранней диагностике эффективен нейрохирургический метод удаления опухолевидных образований. Из медикаментозных средств лечения используют амфотерицин В, ди- и триазолы: флуконазол, итраконазол, позаконазол. Эффективность медикаментозного лечения зависит от стадии развития микоза, однако, летальность при паракокцидиоидомикозе очень высокая [8, 11].

Выводы

Грибковые инфекции ЦНС диагностируют как у больных с выраженными иммунодефицитами, так и у иммунокомпетентных пациентов. Наряду с “традиционными” возбудителями грибковых нейроинфекций все чаще встречаются случаи редких, “экзотических” микозов. Клинические синдромы грибковых инфекций ЦНС, многообразны и неспецифичны. Ранняя диагностика и терапия являются определяющими в благоприятном исходе патологического процесса, однако летальность при микозах ЦНС, по-прежнему, остается одной из самых высоких среди оппортунистических инфекций.

Перспективы дальнейших исследований: совершенствование ранней лабораторной диагностики (выявление антигенов грибов в ликворе до появления развернутой клинической картины нейромикоза), схем профилактической антифунгальной терапии особенно у пациентов из групп риска, позволит снизить летальность и улучшить прогноз для жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова С.А. Исходы грибкового поражения ЦНС у детей первого года жизни / С.А. Ахмедова, И.М. Донин, Т.Н. Буслаева // Ж. Пробл. мед. микол. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 54–55.
2. Васильева Н.В. Патоморфологические изменения в головном мозге у мышей, обусловленные воздействием различных штаммов криптококка / Васильева Н.В., Хмельницкий О.К., Майская М.Ю., Тилева Е.А. // Проблемы медицинской микологии. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 30–31.
3. Васильева Н.В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. / Васильева Н.В., Климов Н.Н., Цинзерлинг В.А. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2010. — С. 5–18.
4. Давыдова М.И. Инфекции в онкологии. / М.И. Давыдова, И.В. Дмитриевой. — М.: Практическая медицина, 2009. — 472 с.
5. Климов Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. / Н.Н. Климов, А.Б. Бакиров, А.В. Веселов, А.В. Власенко. — М.: “Компания БОРГЕС”, 2010. — 90 с.
6. Кулага В.В. Аллергия и грибковые болезни. Руководство для врачей. / В.В. Кулага, И.М. Романенко, С.Л. Афонин, С.М. Кулага. — Луганск: “Элтон-2”, 2005. — 520 с.
7. Кулага В.В. Грибковые болезни и их осложнения. Руководство для врачей. / В.В. Кулага, И.М. Романенко, С.Л. Афонин, С.М. Кулага. — М: ООО “МИА”, 2010. — 688 с.: ил.

8. Лесовой В.С. Микозы центральной нервной системы. / В.С. Лесовой, А.В. Липницкий // Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 3–7.
9. Майская М.Ю. Сравнительная характеристика морфологических изменений в головном мозге мышей, инфицированных различными штаммами *C. neoformans* / М.Ю. Майская, Н.В. Васильева, О.К. Хмельницкий, Р.А. Насыров // Труды Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов. — СПб, 2004. — Вып. 45. — № 2. — С. 41–42.
10. Рунке Маркус. Грибковые инфекции у иммуносупрессированных пациентов (эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика). / Маркус Рунке // Проблемы медицинской микологии. — 2000. — № 1. — С. 4–16.
11. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2-е изд. / Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. — М.: Издательство БИНОМ, 2008. — 480с.: ил.
12. Хмельницкий О.К. Патоморфогенез криптококкоза центральной нервной системы / О.К. Хмельницкий, Н.В. Васильева, Р.А. Насыров. // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 46.
13. Хмельницкий О.К. Патоморфология криптококкоза головного мозга при иммунодефицитных состояниях различного генеза / О.К. Хмельницкий, Р.А. Насыров, Н.В. Васильева, М.Ю. Майская // Архив патологии. — 2005. — Т. 67. — С. 10–13.
14. Cornely O.A. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. / O.A. Cornely, M. Lasso, R. Betts et al // J. Antimicrob. Chemother. — 2007. — Vol. 60. — P. 363–369.
15. Elias J. Central nervous system paracoccidioidomycosis: diagnosis and treatment / J. Elias, A.C. dos Santos, C.G. Carlotti et al. // Surg. Neurol. — 2005. — Vol. 63. — P. 13–21.
16. Ho C.L. CNS aspergillosis with mycotic aneurysm, cerebral granuloma and infarction / C.L. Ho, M.J. Deruytter // Acta Neurochir (Wien). — 2004. — Vol. 146. — P. 851–856.
17. Koh S. Myelopathy resulting from invasive aspergillosis. / S. Koh, L.A. Ross, F.H. Gilles, M.D. Nelson, W.G. Mitchell. // Pediatr Neurol. — 2008. — Vol. 19. — P. 135–138.
18. Murthy J.M. Fungal infections of the central nervous system: the clinical syndromes. / J.M. Murthy. // Neurology India. — 2007. — Vol. 55, issue 3. — P. 221–225.
19. Paphitou N.I. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials / N.I. Paphitou, L. Zeichner, J.H. Rex // Med. Mycol. — 2005. — Vol. 43. — P. 235–43.
20. Pappas P.Y. Guidelines for treatment of Candidiasis / P.Y. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38, № 2. — P. 161–189.
21. Pongbhaesaj P. Aspergillosis of the central nervous system: a catastrophic opportunistic infection / P. Pongbhaesaj, C. Dejthevaporn, S Tunlayadechanont. [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. — 2004. — Vol. 1, № 1. — P. 119–125.
22. Roberts M. Cerebral vasculitis caused by Aspergillus species in an immunocompetent adult / M. Roberts, A. Carmichael, P. Martin. // Infection. — 2004. — Vol. 32, № 6. — P. 360–363.
23. Saulsbury F.T. Successful treatment of Aspergillus brain abscess with itraconazole and interferon in a patient with chronic granulomatous disease / F.T. Saulsbury. // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 26, № 1. — P. 137–139.
24. Schwarz S. Update on the treatment of cerebral aspergillosis / S. Schwarz, E. Thiel. // Ann. Hematol. — 2004. — Vol. 83, Suppl. 1. — S. 42–44.
25. Stevens D.A. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus / D.A. Stevens, V.J. Kan, M.A. Judson [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 30, № 4. — P. 696–708.
26. Vasylieva N. Cryptococcosis in StPetersburg, Russia 1998–2009 / Vasylieva N., Klimko N., Bogomolova T. [et al] // ISHAM. — 2009. — P. 7–43.

МІКОЗИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

О.Л. Панасюк, Д.В. Говорова

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ
Наведені данні поширеності мікозів центральної нервової системи (ЦНС), які викликані опортуністичними (дріжджеподібними, міцеліальними) грибами. Описані основні клінічні прояви, методи діагностики мікозів ЦНС.

Ключові слова: клінічна картина, мікози, центральна нервова система.

MYCOSES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

H. Panasyuk, D. Govorova

SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine”
The review contains data on spreading of central nervous system (CNS) mycoses, induced by opportunistic (yeast-like, mycelial) fungi. The main clinical manifestations, some methods of diagnosis and treatment of CNS mycoses have been described.

Key words: antifungal remedies, central nervous system, clinical picture, mycoses.

УДК: 578.2:616.248–085.281.8–092.4

О.П. Трохименко¹, С.І. Панчук², М.І. Гуменюк¹, І.В. Дзюблик²

ВИЗНАЧЕННЯ *IN VITRO* ВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДЕКАМЕТОКСИНУ НА МОДЕЛЯХ ПРОСТИХ І СКЛАДНИХ ВІРУСІВ — ЯК МОЖЛИВИХ ТРИГЕРІВ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ²ДУ “Національний інститут фізіотерапії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, м. Київ

При вивченні віруліцидної дії декаметоксину в культурах клітин на моделях простих і складних респіраторних вірусів встановлено, що декаметоксин виявляє віруліцидну дію по відношенню до складних вірусів, зокрема респіраторних вірусів: грипу А(Н1N1), А(Н3N2), повністю інактивуючи їх при тривалості експозиції впродовж 5 і більше хвилин. Декаметоксин не виявляє віруліцидної дії по відношенню до простих вірусів, зокрема до респіраторних аденовірусів людини і не інактивує їх за жодного з досліджених режимів експозиції. Встановлено, що 0,02% розчин декаметоксину є засобом з обмеженою віруліцидною дією.

Ключові слова: бронхіальна астма, четвертинні амонієві сполуки, декаметоксин, віруліцидна дія, прості віруси, складні віруси.

Бронхіальна астма (БА) — одна із найбільш важливих медико-соціальних проблем. На сьогоднішній день від 5 до 12% дорослого населення земної кулі страждає від цієї недуги [10]. БА є хронічним запальним захворюванням, для якого характерні періодичні загострення. Показано, що у 80–85% випадків БА у дітей та приблизно у 75% дорослих саме гострі респіраторні вірусні інфекції сприяють розвитку БА, викликають її загострення та значно ускладнюють і пролонгують перебіг захворювання [11, 12]. Згідно даних вірусологічних досліджень, найбільш поширеною причиною загострення БА є віруси респіраторної групи: респіраторно-синтиціальний вірус, риновірус людини, віруси грипу А і В, вірус парагрипу, коронавіруси, метапневмовіруси, респіраторні аденовіруси [8, 9].

Одним із перспективних напрямків профілактики поширення респіраторних інфекцій є застосування четвертинних амонієвих сполук (ЧАС) [3, 4, 6, 7], які належать до групи поверхнево активних речовин (ПАР), мають детергентні властивості, добре розчиняються у воді і здатні

зменшувати поверхневий натяг клітинних мембран, що і обумовлює наявність у них потенційних бактерицидних і віруліцидних властивостей. Типовим представником цієї групи є декаметоксин — біс-четвертинна амонієва сполука, високоактивний і швидкодіючий напівсинтетичний препарат, який складається із синтетичної декаметилової частини молекули та ментолового ефіру (L-ментолу) олії м'яти перцевої [4].

Систематизованих досліджень щодо вивчення віруліцидної дії декаметоксину по відношенню до респіраторних вірусів досі проведено не було. У зв'язку з цим актуальним є вивчення віруліцидної дії декаметоксину в культурі клітин по відношенню до основних вірусних збудників інфекційного загострення БА на моделях простих і складних вірусів.

Мета роботи полягала у вивченні віруліцидної дії декаметоксину по відношенню до вірусних тригерів інфекційного загострення БА в культурах клітин на моделях простих і складних вірусів.

Матеріали і методи досліджень

Зважаючи на велику кількість відомих збудників вірусних інфекцій, а також у зв'язку з методичними обмеженнями: зокрема неможливістю адаптації багатьох вірусів до умов культивування *in vitro* або їх велику небезпеку для дослідника, вважали не доцільним проводити прямі випробування ефективності дезінфікуючих засобів при їх дії на віруси всіх родин. Для прийняття аргументованих рішень щодо ефективності віруліцидної дії дезінфікуючих засобів відбирали репрезентативні тест віруси з характерними властивостями: адаптовані до культивування в культурі клітин в умовах вірусологічної лабораторії; викликали характерну тканинну цитопатичну дію (ТЦД) у культурі клітин; мали високий інфекційний титр при культивуванні в чутливій культурі; були відносно безпечними для персоналу лабораторії.

© О.П. Трохименко, С.І. Панчук, М.І. Гуменюк, І.В. Дзюблик

Визначення віруліцидності дії декаметоксину по відношенню до модельних умов за яких використовували прості і складні віруси, патогенні для людини, проводили в перещеплювальних культурах клітин аденокарциноми гортані людини (HEP-2) та нирки собаки (MDCK). Віруліцидну дію визначали суспензійним методом [1]. Визначення інфекційного титру тест-вірусів проводили за методом Кербера [5].

Використані біологічні агенти:

Тест-віруси:

Вірус грипу людини А/Київ/2008/(H1N1) сезонний штам — складний РНК-геномний вірус, одержаний з центру грипу МОЗ України з інфекційним титром $3,0 \text{ IgTCDD}_{50}/0,1 \text{ мл}$, адаптований до умов культивування в культурі клітин MDCK.

Вірус грипу людини А/Панама/2007/99(H3N2) референтний штам — складний РНК-геномний вірус, одержаний з центру грипу МОЗ України з інфекційним титром $4,5 \text{ IgTCDD}_{50}/0,1 \text{ мл}$ MDCK.

Вірус везикулярного стоматиту (ВВС) штам Індіана — складний РНК-геномний вірус з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО ім. П.Л. Шупика, з інфекційним титром $4,0 \text{ Ig TCDD}_{50}/0,1 \text{ мл}$, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Респіраторний аденовірус людини — простий РНК-геномний вірус, виділений з назо-фарингіального змиву людини з гострою респіраторною інфекцією з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО ім. П.Л. Шупика, з інфекційним титром $4,0 \text{ Iog TCDD}_{50}/0,1 \text{ мл}$, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Вірус поліомієліту 2 типу штам Себіна (P712(ch-2ab)) простий РНК-геномний вірус з колекції штамів вірусів кафедри вірусології НМАПО ім. П.Л. Шупика з інфекційним титром $5,0 \text{ Ig TCDD}_{50}/0,1 \text{ мл}$, адаптований до умов культивування в культурі клітин HEP-2.

Культури клітин:

Перещеплювальні субстрат залежні клітинні лінії: аденокарциноми гортані людини (HEP-2) штам *Cincinnati*, чутлива і пермісивна по відношенню до ВВС, респіраторного аденовірусу, вірусу поліомієліту та нирки самки собаки (MDCK) були одержані із банку клітинних культур Інституту експериментальної патології, онкології і радіології (ІЄПОР) ім. Р.Є. Кавецького АМН України, Київ, як кріоконсервовані суспензії, Перед початком досліджень вони були адаптовані до умов культивування впродовж 4 пасажив.

Живильні середовища: Ростові живильні середовища для приготування клітинних моно-

шарів обох клітинних культур готували на основі стандартного середовища RPMI-1640 з додаванням сироватки крові ембріонів корів виробництва Sigma (США) до кінцевої концентрації 5% і антибіотиків: пеніциліну 100 Од/мл і стрептоміцину 100 мкг/мл виробництва Артеріум (Україна). Підтримуюче середовище (ПС) аналогічного складу без сироватки використовували для промивання клітинних моношарів та культивування вірусів.

Субстратзалежні культури клітин культивували стандартним методом, знімали з поверхні росту розчином Версена. Дослідження виконували мікрометодом, у 96-луноквих культуральних планшетах виробництва Sarstedt (Німеччина).

Віруліцидну дію декаметоксину досліджували з використанням його готового 0,02% розчину (декасан, ТОВ "Юрія-Фарм).

При виконанні досліджень суспензійним методом у три пробірки вміщували по 1 мл культуральної рідини, що містила відповідні тест-віруси із попередньо визначеними інфекційними титрами. У кожен пробірку додавали по 1 мл 0,02% розчину декаметоксину і витримували впродовж 5, 10 і 30 хвилин при 37°C. Тривалість експозиції визначалась вимогами інструкції до застосування 0,02% розчину декаметоксину. Після цього до суміші додавали рівний об'єм стерильного нейтралізатора — 0,2% розчину сульфону на 10% розчині молока у підтримуючому середовищі RPMI-1640. Суміш витримували впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі і центрифугували при 1,5 тис. об/хв. для видалення осаду, що утворився. Готували десятиразові серійні розведення супернатантної рідини з кожного зразка від 10^{-1} до 10^{-6} . По 100 мкл зразків у кожному розведенні наносили на сформовані клітинні моношари відповідної культури, використовуючи по 4 моношари на кожне розведення. Оброблені культури клітин інкубували при 37°C впродовж 24–72 годин в атмосфері 5% CO_2 . Наявність або відсутність інфекційної активності тест-вірусів у досліджуваних клітинних моношарах визначали за цитопатичною дією, інфекційні титри вірусів розраховували за методом Кербера. Проведення випробувань супроводжувалось контролюями: контроль клітин, контроль інфекційної дози вірусу, контроль повноти нейтралізації дезінфектанту. Повноту інактивації вірусів досліджували при проведенні послідовних трьох сліпих пасаживань вірусомісної рідини після дії дезінфектанту у відповідних культурах клітин. Всі дослідження виконувались тричі.

Критерії оцінки: повна інактивація інфекційної активності тест-вірусу або зниження його інфекційної активності не менш ніж на 4,0 lg ТЦД₅₀ в порівнянні з контролем при досліджуваних режимах застосування та відсутність його цитопатичної дії в культурі клітин впродовж трьох послідовних пасажувань.

Результати і обговорення

Визначення віруліцидності дії препаратів здійснюється з обов'язковим використанням моделей простих і складних вірусів. Прості віруси (поліовіруси, віруси Коксаки А, В, ЕСНО, віруси гепатиту А, адено-, ротавіруси тощо) не мають суперкапсидної оболонки, тому вони надзвичайно стійкі до дії кислот та лугів, органічних розчинників, дезінфікуючих засобів, у тому числі і до більшості детергентів, четвертинних амонієвих солей, похідних гуанідину (наприклад хлоргексидину). Складні віруси (віруси грипу, парагрипу, кору, червоної висипки, герпесу,

ВІЛ тощо) мають багату на ліпіди суперкапсидну оболонку, тому вони швидко інактивуються під впливом різноманітних фізико-хімічних факторів, органічних розчинників, дезінфікуючих засобів.

За результатами трьох послідовних випробувань показано, що декаметоксин виявляє віруліцидну дію по відношенню до вірусів грипу людини, повністю інактивуючи 100–1000 інфекційних доз позаклітинного вірусу грипу А(Н1N1) А(Н3N2) при тривалості експозиції впродовж 5 хвилин і більше (табл. 1).

Таким чином, за показником віруліцидності дії по відношенню до вірусів грипу, декаметоксин може розглядатись як ефективний дезінфікуючий засіб.

Результати проведених трьох послідовних випробувань показали, що досліджуваний розчин декаметоксину виявляє віруліцидну дію по відношенню до ВВС, повністю інактивуючи 1000 інфекційних доз позаклітинного вірусу, при тривалості експозиції впродовж 5 і більше хвилин (табл. 2).

Таблиця 1. Визначення віруліцидності дії декаметоксину по відношенню до вірусів грипу в культурі клітин MDCK

Розведення супернатантної рідини	Кількість передбачуваних інфекційних доз вірусу	Тривалість впливу дезінфектанту			Контроль інфекційного титру вірусу
		5 хвилин	10 хвилин	30 хвилин	
<i>А/Київ/2008/(H1N1)</i>					
10 ⁻¹	100	–	–	–	4+
10 ⁻²	10	–	–	–	4+
10 ⁻³	1	–	–	–	2+
10 ⁻⁴	0,1	–	–	–	–
10 ⁻⁵	0,01	–	–	–	–
10 ⁻⁶	0,001	–	–	–	–
Контроль клітин	Немає	–	–	–	–
Контроль повноти нейтралізації дезінфектанту	Немає	–	–	–	Цитотоксична дія не виявлена
<i>А/Панама/2007/99(H3N2)</i>					
10 ⁻¹	10000	–	–	–	4+
10 ⁻²	1000	–	–	–	4+
10 ⁻³	100	–	–	–	4+
10 ⁻⁴	10	–	–	–	4+
10 ⁻⁵	1	–	–	–	2+
10 ⁻⁶	0,1	–	–	–	–
Контроль клітин	Немає	–	–	–	–
Контроль повноти нейтралізації дезінфектанту		–	–	–	Цитотоксична дія не виявлена

Таблиця 2. Визначення віруліцидної дії декаметоксину по відношенню до ВВС в культурі клітин HEP-2

Розведення супернатантної рідини	Кількість передбачуваних інфекційних доз вірусу	Тривалість впливу дезінфектанту			Контроль інфекційного титру вірусу
		5 хвилин	10 хвилин	30 хвилин	
<i>ВВС штам Індіана</i>					
10 ⁻¹	1000	–	–	–	4+
10 ⁻²	100	–	–	–	4+
10 ⁻³	10	–	–	–	4+
10 ⁻⁴	1	–	–	–	4+
10 ⁻⁵	0,1	–	–	–	2+
10 ⁻⁶	0,01	–	–	–	–
Контроль клітин	Немає	–	–	–	–
Контроль повноти нейтралізації дезінфектанту		–	–	–	–

Таким чином, за показником віруліцидної дії по відношенню не тільки до вірусів грипу, представників родини параміксовірусів, актуальних для людини, але й по відношенню до інших складних вірусів, зокрема до тест-вірусу ВВС, представника родини рабдовірусів, декаметоксин може розглядатись як ефективний дезінфікуючий засіб.

Результати проведених трьох послідовних випробувань показали, що декаметоксин не виявляє віруліцидної дії по відношенню до вірусу поліомієліту 2 типу штам Себіна P712(ch-2ab), не інактивуючи його в жодній інфекційній дозі за жодного з досліджених режимів експозиції (табл. 3).

Результати проведених трьох послідовних випробувань показали, що досліджуваний розчин декаметоксин не виявляє віруліцидної дії по відношенню до респіраторного аденовірусу людини не інактивуючи його в жодній інфекційній дозі за жодного з досліджених режимів експозиції (табл. 4).

Ґрунтуючись на результатах дослідження віруліцидної дії декаметоксину щодо вірусів поліомієліту і аденовірусу можна зробити висновок, що декаметоксин не проявляє віруліцидної дії по відношенню до простих вірусів, серед яких актуальними для людини є ентеровіруси і кишкові віруси (табл. 5).

Таблиця 3. Визначення віруліцидної дії декаметоксину по відношенню до поліовірусу в культурі клітин HEP-2.

Розведення супернатантної рідини	Кількість передбачуваних інфекційних доз вірусу	Тривалість впливу дезінфектанту			Контроль інфекційного титру вірусу
		5 хвилин	10 хвилин	30 хвилин	
<i>Поліовірус 2 типу штам Себіна P712(ch-2ab)</i>					
10 ⁻¹	10000	4+	4+	4+	4+
10 ⁻²	1000	4+	4+	4+	4+
10 ⁻³	100	4+	4+	4+	4+
10 ⁻⁴	10	4+	4+	4+	4+
10 ⁻⁵	1	2+	2+	2+	2+
10 ⁻⁶	0,1	+	+	+	+
Контроль клітин	Немає	–	–	–	–
Контроль повноти нейтралізації дезінфектанту		–	–	–	–

Таблиця 4. Визначення віруліцидної дії декаметоксину по відношенню до аденовірусу в культурі клітин HEp-2

Розведення супернатантної рідини	Кількість передбачуваних інфекційних доз вірусу	Тривалість впливу дезінфектанту			Контроль інфекційного титру вірусу
		5 хвилин	10 хвилин	30 хвилин	
<i>Поліовірус 2 типу штаму Себіна P712(ch-2ab)</i>					
10 ⁻¹	1000	4+	4+	4+	4+
10 ⁻²	100	4+	4+	4+	4+
10 ⁻³	10	4+	4+	4+	4+
10 ⁻⁴	1	2+	2+	2+	2+
10 ⁻⁵	0,1	+	+	+	+
10 ⁻⁶	0,01	–	–	–	–
Контроль клітин	Немає	–	–	–	–
Контроль повноти нейтралізації дезінфектанту		–	–	–	–

Таблиця 5. Узагальнюючі результати дослідження віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних тест-вірусів

Тест-вірус	Початковий інфекційний титр тест-вірусу Іg ТЦД ₅₀ /0,мл	Інфекційний титр вірусу після контакту з розчином декаметоксину впродовж			Результат інактивації тест-вірусу
		5 хвилин	10 хвилин	30 хвилин	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус грипу людини А/Київ/2008/(H1N1)	3,0	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус грипу людини А/Панама/2007/99(H3N2)	4,5	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Вірус везикулярного стоматиту штаму Індіана	4,0	<0,5	<0,5	<0,5	Повна інактивація тест-вірусу
Респіраторний аденовірус людини	4,0	4,0	4,0	4,0	Відсутність інактивації
Вірус поліомієліту 2 типу штаму Себіна (P712(ch-2ab))	5,0	5,0	5,0	5,0	Відсутність інактивації

Нами встановлено, що по відношенню до складних тест-вірусів (зокрема грипу та ВВС), декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом із вираженою віруліцидною дією. Механізм його віруліцидної дії, як поверхнево активної речовини, може реалізуватись через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки вірусу, що походить із клітинної оболонки, модифікованої вірус специфічними білками. Руйнування суперкапсидної оболонки складних вірусів може відбуватись за рахунок зміни поверхневого натягу на межі розділу фаз суперкапсидна оболонка вірусу — культуральна рідина [4, 7]. При клінічному застосуванні декаметоксину

патогенез вірусної інфекції переривається у вхідних воротах інфекції за рахунок втрати здатності інактивованого декаметоксином вірусу до прикріплення і проникнення в чутливу клітину [3].

Таким чином, за показником віруліцидної дії по відношенню не тільки до вірусів грипу, але й по відношенню до інших складних респіраторних вірусів, які сьогодні розглядають як тригери інфекційного загострення бронхіальної астми, декаметоксин є ефективним дезінфікуючим засобом.

На моделях простих вірусів, патогенних для людини: респіраторного аденовірусу та вірусу поліомієліту, за результатами трьох випробувань

показано, що декаметоксин не виявляє віруліцидної при дослідженні суспензійним методом за жодного режиму його застосування.

Відповідно до вимог Європейського законодавства, для характеристики віруліцидної дії засобів, що мають дезінфікуючу дію, рекомендують застосовувати поняття “обмежено віруліцидний” та “віруліцидний” відповідно до їх активності по відношенню до складних і простих вірусів [2], оскільки інактивувати прості віруси, з огляду на відсутність у них суперкапсидної оболонки, значно важче, ніж складні. При цьому слід зазначити, що застосування таких широко вживаних визначень, як “інактивуючий віруси”, “діючий на”, “активний по відношенню до”, які зустрічаються при характеристиці антисептичних розчинів, сьогодні вважаються застарілими і не прийнятними. Так як у більшості випадків на першому місці перебуває захист від вірусів, що мають оболонку, не стійких до дії зовнішніх чинників, або таких, що передаються з кров’ю, біологічними рідинами, крапельним шляхом (наприклад більшість вірусів респіраторної групи), більш доцільним є застосування засобів з “обмеженою віруліцидною дією”.

Висновки

1. Встановлено, що декаметоксин не виявляє віруліцидної дії по відношенню до простих вірусів,

зокрема до респіраторного аденовірусу людини і не інактивує їх за жодного з досліджених режимів експозиції.

2. Декаметоксин виявляє віруліцидну дію по відношенню до складних вірусів (зокрема грипу, А(Н1N1), А(Н3N2) та ВРС штам Індіана), повністю інактивуючи їх 100–1000 інфекційних доз при тривалості експозиції впродовж 5 хвилин і більше.

3. Механізм віруліцидної дії декаметоксину, як поверхнево активної речовини, можливо, реалізується через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки вірусів за рахунок зміни поверхневого натягу на межі розділу фаз суперкапсидна оболонка вірусу — культуральна рідина.

4. З огляду на відсутність віруліцидної дії по відношенню до простих вірусів і виражену віруліцидну дію по відношенню до складних вірусів, декаметоксин є дезінфікуючим препаратом з обмеженою віруліцидною дією.

Перспектива подальших досліджень. Враховуючи результати дослідження, застосування декаметоксину може бути доцільним при лікуванні пацієнтів із інфекційним загостренням БА, тому необхідні подальші дослідження, направлені на оцінку клінічної ефективності комплексної терапії інфекційного загострення бронхіальної астми, до складу якої включений 0,02% розчин декаметоксину у вигляді інгаляцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визначення віруліцидної дії дезінфікуючих засобів / Марієвський В.Ф., Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В., Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Костенко О.О. Методичні рекомендації. Затверджені Наказом МОЗ № 231 від 08.04.09. <http://zakon.pau.ua/doc/?uid=1039.9281.0>
2. Испытание и определение эффективности действия дезинфицирующих средств на вирусы // Журн. Федеративного здравоохранения — Исследование — Защита здоровья. — 2004. — 47:62–66 DOI 10.1007/s00103-003-0754-7.
3. Коваленко С.В. Досвід застосування небулайзерної терапії декасаном хворих з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в умовах пульмонологічного відділення // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2010. — № 1–2. — С. 65–66.
4. Ковальчук В.П. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану / В.П. Ковальчук [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2002. — № 2. — С. 292–294.
5. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. — ВОЗ, Женева. — 1998. — 112 с.
6. Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І. Антисептичний препарат декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2010. — № 1 (13) — С. 65.
7. Эффективность антисептика декасан в комплексном лечении больных с инфекционным обострением хронического обструктивного заболевания легких / В.И. Игнатьева, Г.Л. Гуменюк, О.И. Шпак, О.А. Венгерова // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 3. Додаток. — С. 125.
8. Busse W.W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations / William W. Busse, R.F. Lemanske, J.E. Gern // The Lancet. — 2010. — Vol. 376, № 9743. — P. 826–834.
9. Dulek Daniel E. Viruses and asthma / E. Daniel Dulek, R. Monroe Carell // Jr. Biochimica et Biophysica Acta. — 2011. — № 2. — P. 1–10.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.ginasthma.com-1>
11. Message S. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production / S. Message, V. Laza-Stanca, P. Mallia [et al.] // Proc Nat Acad Sci. — 2008. — Vol. 105. — P. 13562–13567.
12. Херападакі Р. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy / Р. Херападакі, N.G. Papadopoulos, E. Manoussakis [et.al] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116 № 2. — P. 299–304.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ *IN VITRO* ВИРУЛИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕКАМЕТОКСИНА НА МОДЕЛЯХ ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ ВИРУСОВ — КАК ВОЗМОЖНЫХ ТРИГГЕРОВ ИНФЕКЦИОННОГО ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.П. Трохименко¹, С.И. Панчук², Н.И. Гуменюк², И.В. Дзюблик¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

²ГУ “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины”, Киев

При изучении вирулицидного действия декаметоксина по отношению к вирусным триггерам инфекционного обострения БА в культурах клеток на моделях простых и сложных вирусов показано, что декаметоксин обладает вирулицидным действием по отношению к сложным вирусам, в частности, респираторным вирусам: гриппа А (H1N1), А (H3N2), полностью инактивируя их при длительности экспозиции в течение 5 и более минут. Декаметоксин не проявляет вирулицидное действие по отношению к простым вирусам, в частности, к респираторным аденовирусам человека и не инактивирует их ни при одном из исследованных режимов экспозиции. Установлено, что 0,02% раствор декаметоксина является средством с ограниченным вирулицидным действием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, четвертичные аммониевые соединения, декаметоксин, вирулицидной действие, простые вирусы, сложные вирусы.

DETERMINATION OF *IN VITRO* VIRUCIDAL EFFECT OF DECAMETOXINE IN MODELS OF SIMPLE AND COMPLEX VIRUSES AS POTENTIAL TRIGGERS OF INFECTIOUS EXACERBATIONS IN BRONCHIAL ASTHMA

O.P. Trokhimenko¹, S.I. Panchuk², M.I. Gumeniuk², I.V. Dziublyk¹

¹The P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-graduate Education, Kyiv

²SI “National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine”, Kyiv

The goal of the work was to study virucidal action of decametoxine against viral triggers of recrudescence of BA in cell cultures on models of simple and complex viruses. It has been established that decametoxine exerts virucidal action against complex viruses, including respiratory viruses: influenza A (H1N1), A (H3N2) via their complete inactivation, when exposure lasts for 5 minutes or more. Decametoxine exhibits no virucidal action against simple viruses including respiratory human adenoviruses and does not inactivate them in any of the investigated exposure modes. It has been established that 0.02% solution of decametoxine is an agent with limited virucidal action.

Key words: bronchial asthma, quaternary ammonium compounds, decametoxine, virucidal action, simple viruses, complex viruses.

УДК. 616 98-053.2

М.Г. Романцов¹, А.А. Шульдяков², Т.В. Сологуб³

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ГБОУ ВПО “Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова”, Минздрава России, Санкт-Петербург

²ГБОУ ВПО “Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского” Минздрава России

³ФГУН “НИИ ГРИППА” Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены особенности клинического течения острых кишечных инфекций. Описан синдром интоксикации, показана его динамика, оцениваемая по лейкоцитарным индексам интоксикации, а тяжесть и выраженность

синдрома интоксикации охарактеризована изучением интегрального показателя — индекса эндогенной интоксикации. Обоснована целесообразность применения инфузионных растворов, как средств патогенетической терапии. Показано наступление исхода заболевания в зависимости от динамики основных

© М.Г. Романцов, А.А. Шульдяков, Т.В. Сологуб

клинических симптомов и лейкоцитарного индекса интоксикации. Благоприятный исход по ЛИИ выявлен у 70% пациентов, получавших раствор реамберина против 30% больных, получавших мафусол. Отношение шансов у пациентов, пролеченных реамберином и получавших мафусол, отличалось в 1,7 и 2,9 раза.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, инфекционный процесс, синдром интоксикации, лейкоцитарный индекс интоксикации, реамберин, риски исхода заболевания.

По данным ВОЗ удельный вес кишечных инфекций составляет более 1,3 млрд случаев в год, представляя серьезную медицинскую и социальную проблему, вызывая длительную нетрудоспособность больных, формируя стойкое носительство. Ежегодно в России регистрируется около 700 тыс. случаев, а суммарный экономический ущерб составляет 780,2 млн рублей/год [5, 8, 11, 18]. Заболевание характеризуется развитием синдрома интоксикации, водно-электролитных нарушений и поражения желудочно-кишечного тракта с доминирующей гастроинтестинальной формой инфекции [4, 2, 7, 10, 14]. Клинический синдром проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, частота симптомов колеблется в широких пределах (18,2–51%). В период разгара наблюдается снижение аппетита, вплоть до анорексии (71,9%), урчание в животе, метеоризм, отмечено и вовлечение в патологический процесс толстой кишки (частота синдрома от 17 до 64% случаев), пальпируется спазмированная сигма, наблюдается синдром колита, стул по типу “болотной тины”. Сведения о синдроме гепатомегалии разноречивы (от 16 до 52% больных), проявляется с первых дней болезни [4,7,8].

Материал и методы

Проведено клиническое наблюдение за 215 больными с ОКИ. Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 1,4$ лет, мужчин было $58,2 \pm 2,7\%$, женщин $41,8 \pm 2,1\%$. Среди них преобладали лица в возрасте 18–40 лет ($46,8 \pm 1,4\%$), от 41 до 60 лет — $29,1 \pm 2,1\%$, старше 60 лет было $21,7 \pm 1,9\%$. Среди наблюдаемых пациентов преобладал сальмонеллез ($67,1\%$). *S. Enteritidis* выявлена у $54,2\%$ больных; *S. th. mur.* у $3,8\%$; *S. heidelberg* у $1,3\%$; *S. anatum*, *S. derby* у $2,6\%$; *S. Londen*, *S. infantis* определены у $1,3\%$ пациентов. Дизентерия Flexneri 2a отмечена в $6,3\%$ случаев от общего числа больных. Коли-инфекция (*E. coli* O₁K₁ и *E. coli* O₆K₁₅, составила по $1,3\%$). В $24,1\%$ случаев больных возбудитель не определен. По клиническому течению преобладал гастроинте-

стиальный вариант заболевания ($70,9\% \pm 3,1$) [3, 6]. Для объективной характеристики токсикоза нами использованы лабораторные показатели крови. Критериями эффективности терапии явилась динамика клинических проявлений и лейкоцитарных индексов интоксикации. Оценка эффективности патогенетической терапии (рандомизация больных проводилась на четные и нечетные дни поступления) со среднетяжелой и тяжелой формой кишечной инфекции. Интегральные гематологические показатели интоксикации (лимфоцитарный индекс, лейкоцитарный индекс интоксикации, ядерный показатель и др.) являются информативными для оценки степени эндогенной интоксикации при кишечных инфекциях [1, 15, 16].

В работе использованы препараты: реамберин 1,5% раствор для инфузий и мафусол. 65 пациентов получали раствор мафусола и составили группу сравнения. 71 больному вводился раствор реамберина 1,5%, составив основную группу наблюдения. Препараты назначались в соответствии с инструкцией по их медицинскому применению. Длительность терапии 5–7 инфузий, в зависимости от выраженности тяжести состояния пациентов.

Одним из распространенных способов выражения эффективности терапии является фармакоэкономическая оценка отсутствия риска влияния изучаемых лекарственных средств на возникновение благоприятного и/или неблагоприятного исхода заболевания. К наиболее распространенным показателям относятся относительный риск, и/или соотношение рисков (Risk Ratio — RR), определяемое как отношение риска наступления исхода у пациентов исследуемой группы применения медицинской технологии к риску наступления исхода у больных группы сравнения или контрольной группы. Соотношение шансов (Odds Ratio — OR) рассматривается как отношение шанса наступления исхода у пациентов в группе применения медицинской технологии к шансу наступления исхода у больных группы сравнения и/или контрольной группы. Логарифм 95% доверительного интервала показателя отношение шансов улучшения исхода (ОШ), свидетельствует о повышении шансов позитивного исхода медицинского вмешательства при включении реамберина в составе фармакотерапии [9, 13].

Статистическая обработка проводилась после проверки распределения на нормальность. В связи с нормальным распределением данных для оценки количественных данных использовался t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Качественные переменные сравнивались с

помощью критерия хи-квдрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Наличие температурной реакции выявлено у 60,7% больных, которая не превышала 37,0–37,7°C в первые 3 дня заболевания по средним значениям, но у 19,6% больных температура была выше 38°C, у 31,8% больных отмечалась субфебрильная температура (до 37,5°C), у остальных пациентов отмечали афебрильное течение заболевания (49,0%). Наиболее ранними были симптомы желудочно-кишечных расстройств. Так, отсутствие калового характера стула впервые 3 дня заболевания отмечалось у 62,7% пациентов, частота стула составила $5,3 \pm 2,1$ раза в сутки, слизь наблюдалась у 43,1% больных, зелень (“болотная тина”) выявлена у 35,3% больных. Испражнения обильные, водянистые, пенистые со зловонным запахом. Дистальный отдел кишечника вовлечен в патологический процесс у 7,7% больных, проявляясь симптомом гемоколита (спазмированная сигмовидная кишка, примесь крови в стуле) в 6,3% случаев с выявлением S. Flexneri 2a. Гастритическая форма заболевания выявлена у 17,6% больных, не зависимо от типа возбудителя, в течение 2-х дней наблюдали уменьшение (–13,7%) числа пациентов с указанным симптомом, до 7,8 с 17,6%, при этом в первый день частота рвоты составила по средним значениям $4,1 \pm 2,8$ раза, а во второй день — $2,5 \pm 0,9$ раза. Запах ацетона изо рта отмечался у 9,8% больных, по мере снижения частоты рвоты, наблюдали его минимизацию (–5,9%). Боли в животе отмечены в первые 3 дня заболевания у 43,3% больных, их локализация разнообразна — боли в эпигастральной области отмечены у 17% больных, в области пупка — у 31%, по ходу толстой кишки — у 9,7%, боли диффузного характера наблюдали в 37–39% случаев. Симптом гепатомегалии отмечен у 17,6%, тогда как другие исследователи указывают на 16–52% [12, 14]. Печень умеренно увеличена (2–4 см ниже края реберной дуги), чувствительна при пальпации, край гладкий, средний уровень АлАТ не превышал норму и составлял $29,2 \pm 1,7$ ед., только в 13,7% случаев уровень АлАТ составил 1,5–2,0N ($64 \pm 9,0$), колебания от 54,5 до 82,7 ед.

К числу ранних симптомов кишечной инфекции относится синдром интоксикации (слабость, головная боль, расстройства сна, проявления нейротоксикоза, появление менингеальных симптомов). У 61% наблюдаемых больных (в первый день) от-

мечена головная боль, слабость, бледность кожных покровов, адинамия — эти изменения сохранялись до 7 дня у 17,6% больных и расценивались как синдром интоксикации, формирующийся под воздействием эндотоксина возбудителей, отражая активацию или угнетение функционального состояния различных органов и систем организма.

На фоне субфебрильной температуры отмечена транзиторная тахикардия впервые 2 дня заболевания у 23 (29,1%) больного, частота пульса составила 110,2 уд/мин, к 3-му дню наблюдения тахикардия отмечалась у 6% пациентов, составив 93 уд/мин.

Многообразие эффектов, обусловленных запуском ответа “острой фазы”, заключается в увеличении проницаемости сосудов, снижении сердечного выброса, нарушении реологических свойств крови с развитием микроциркуляторных расстройств, нарушением трофики тканей, накоплением продуктов метаболизма и развитием ацидоза, а так же в развитии дегидратации, диктует поиск препаратов, обладающих комплексным действием при коррекции токсикоза [16].

В первый день поступления отмечен синдром интоксикации у более чем 68% наблюдаемых пациентов, по оценке ЛИИ Каль-Калифа у 75% больных превышал 1,5 единицы, указывая на выраженную интоксикацию. Повышение >2 единиц ЛИИ по Островскому выявлено у 61,5% больного, а вот по оценке ядерного индекса интоксикации (более 0,3) состояние средней тяжести определено у 36, 5% пациентов, причем из этого числа пациентов у 8 человек он составил 1,22, указывая на тяжело их состояние.

По окончании наблюдения за больными отмечена положительная динамика индексов, характеризующих как синдром интоксикации, так и тяжесть состояния больного, ЛИИ Каль-Калифа снизился в 4,6 раз, достиг $0,79 \pm 0,05$ ед, сохраняясь повышенным лишь у 7 человек. ЛИИ по Островскому нормализовался у 82,6% больных, составив 1,46 против 3,59, снизившись в 2,5 раза. Ядерный индекс интоксикации составил $0,031 \pm 0,001$ Ед (табл. 1).

По показателям гемаграммы отмечено преобладание нейтрофильной фазы с увеличением абсолютного числа моноцитов до $0,49 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов ($5,87 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$) на фоне нижней нормы уровня лимфоцитов ($1,49 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$). Соотношение абсолютных показателей гранулоцитов к мононуклеарам составило 2,98. Нейтрофильная фаза трансформировалась в лимфоцитарную, за счет снижения числа лейкоцитов ($3,74 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), нормализации уровня нейтрофилов ($2,45 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$),

Таблиця 1. Динаміка синдрому інтоксикації у наблюдаємих пацієнтів (по оцінці індексів інтоксикації (n = 52))

Індекси, значення норми	Показателі індексів, частота їх змін			
	При поступленні. Значення індекса, частота збільшення		При виписці. Значення індекса, частота збільшення	
ЛІІІ Каль-Каліфа (N-0,3–1,5) збільшення >1,5	3,6±0,2	39/75±2,2	*0,79±0,05	*7/13,5±1,1
ЯІІІ (N 0,05–0,08) збільшення >0,3	0,38±0,04	19/36,5±1,4	*0,03±0,004	н/в
ЛІІІ по Островському (N 1,6±0,5) збільшення >2,0	3,59±1,1	32/61,5±1,7	*1,46±0,9	*9/17,4±2,1

$P < 0,01$ в порівнюваних показателях в динаміці спостереження, підвищених значень не виявлено — н/в.

моноцитів ($0,27 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$) і збільшення числа лімфоцитів на 14,1%), що характерно для бактеріальних інфекційних процесів.

Основним показателем, дозволяючим оцінити ступінь тяжкості захворювання, являється вираженість синдрому інтоксикації [1, 6]. У наблюдаємих хворих індекс токсичності (ІТ) в разгар захворювання був підвищений в 9 раз ($p < 0,001$) по порівнянню со здоровими людьми.

К періоду ранньої реконвалесценції он залишався в 7 раз вище у пацієнтів групи порівняння, отримавших мафусол ($p < 0,001$) (табл. 2). Високі показателі ІТ к періоду клінічного выздоровлення свідчать про збереженні інтоксикаційного синдрому і проведенні необхідної його корекції. Оцінюючи клінічні прояви в динаміці спостереження виявилось, що якщо на момент поступлення пацієнти сформованих груп сопоставимы по частоті зустрічальності симптомів ($p > 0,05$), то вже на третій день терапії спостережувалися значимі відмінності між пацієнтами наблюдаємих груп по частоті зустрічальності клінічних ознак (нарушення стула, абдомінальні болі виявлялися частіше у пацієнтів групи порівняння в 1,43; 1,67 раз відповідно). Рвота к 3-му дню лікування купіровалась у пацієнтів, отримавших реамберин, і зберігалась у 10,1% хворих, отримавших мафусол. На п'ятий день лікування у хворих, не отримавших реамберин, частіше зустрічались: слабкість (в 2,46 раз) і порушення стула (в 1,43 раз).

Підвищення температури тіла до 38°C , абдомінальні болі і тахікардія у пацієнтів, отримавших в складі інфузійної терапії реамберин, не відзначалось, в той час як у пацієнтів групи порівняння ці симптоми виявлені у 10,1%, 12,3% і 9,2% хворих, відповідно.

О дезінтоксикаційному ефекті реамберина свідчать і динаміка ЛІІІ, який к кінцю терапії досяг нормальних значень в основній групі у 28 осіб (39,4%), а в групі порівняння — у 12 (18, 5%) хворих ($p = 0,0014$). Терапія реамберіном привела к нормалізації ІТ, який склав $0,04 \pm 0,010$ ($p < 0,05$), т.е. в 2 рази нижче такого у хворих, отримавших мафусол.

Економічна цілесобразність застосування реамберина проведена з допомогою алгоритмів доказальної медицини і клініко-економічного аналізу (метод "затрати/ефективність"). Зменшалась загальна вартість койко-дня на 17% і медичної послуги на 14% в перерахунок на курс лікування 1-го хворого. Показано зменшення частоти ускладнень, потреби в медикаментах на фоні зменшення витрат на їх виконання. Зменшені значення СЕР (складна медична послуга) в групі по порівнянню з контрольною являється ознакою покращення клініко-і фармако-економічної ефективності, що дозволяє віднести терапію з реамберіном к домінуючій клініко-економічній альтернативі. Розраховані параметри ПАП (підвищення абсолютної пользи),

Таблиця 2. Динаміка індекса ендогенної інтоксикації ($M \pm m$)

Показателі	Здорові (n = 30)	Період разгара 1–3 дні (n = 66)	Період реконвалесценції (після 5–7 день) (n = 66)	P_1	P_2
ІТ	$0,01 \pm 0,002$	$0,09 \pm 0,020$	$0,07 \pm 0,014$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p_1 — достовірність відмінностей між показателями періоду разгара і здоровими; p_2 — періоду ранньої реконвалесценції і здоровими.

Таблица 3. Расчет абсолютного снижения рисков

Абсолютное снижение риска (ARR)	R2a-R1a	+0,1275
	R1a-R2a	-0,1275
	R2b-R1b	+0,2098
	R1b-R1a	-0,2098

ПОП (повышение относительной пользы) позволяет провести мета-анализ и сравнить диапазон клинико-экономической и фармакоэкономической эффективности реамберина по совокупности гетерогенных показателей-откликов при различных состояниях. Препарат снижает затраты на достижение единицы клинического эффекта более, чем на 50% и потребность в дорогостоящих медикаментах. При лечении тяжелых форм кишечных инфекций (на рубль дополнительных затрат получено 2, 19 рублей условного дохода), что позволяет отнести терапию реамберином к доминирующей клинико-экономической альтернативе по отношению к средствам традиционной фармакотерапии.

Благоприятный исход заболевания у больных по основным клиническим синдромам и оценки лейкоцитарного индекса интоксикации, оценивался на 3 день терапии у больных, получавших реамберин и мафусол. Так у получавших реамберин (группа А), по клиническому синдрому отмечен благоприятный исход заболевания у 57,9% больных, против 42,1% пациентов, получавших мафусол. Благоприятный исход по уровню ЛИИ выявлен у 40 (29,4%), причем, среди пациентов, получавших раствор реамберина у 28 (70%), против 12 (30%) больных, получавших мафусол. Риск отсутствия наступления благоприятного исхода по основным клиническим симптомам составил 0,3802 у пациентов, получавших реамберин, против 0,5077 — у больных, пролеченных мафусолом. Относительный риск отсутствия нормализации ЛИИ у пациентов, получавших реамберин и мафусол, составил, соответственно 0,6056 и 0,8154.

Риск отсутствия благоприятного исхода (по клиническому синдрому и по уровню ЛИИ) у пациентов, получавших реамберин ниже, чем у больных получавших мафусол, [поскольку R1a и

R2a ниже 1, в 3,3 и 2,2 раза, а R1b и R2b ниже 1 (в 1,6 и 1,3 раза, соответственно)].

Это подтверждено и расчетом абсолютного снижения рисков (разница частоты исходов заболевания среди пациентов группы В и А) составило по реамберину +0,1275 и +0,2098, а по мафусолу, соответственно со знаком “-” (табл. 3), указывая на возможность большей частоты встречаемости неблагоприятных исходов у пациентов, получавших мафусол.

Соотношение шансов по отсутствию благоприятного исхода по основным клиническим признакам у пациентов, пролеченных реамберином, составило 0,6136, по уровню ЛИИ 1,5357, против 1,0313 и 4,4167, у пациентов получавших мафусол, соответственно, т.е. разница в 1,7 и 2,9 раза. Отношение шансов по реамберину составило 0,5949 и 0,3477, соответственно.

Выводы

1. Инфекционный процесс при острых кишечных инфекциях сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, что подтверждается увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса токсичности.

2. Раствор реамберина обеспечивал быстрое купирование признаков токсикоза, о чем свидетельствует сокращение длительности основных клинических синдромов по сравнению с пациентами, получавшими мафусол, а так же нормализацию лейкоцитарного индекса интоксикации у 40%, против 18% больных, получавших мафусол.

3. Риск отсутствия наступления благоприятного исхода по основным клиническим симптомам и по отсутствию нормализации ЛИИ ниже у пациентов, получавших реамберин, против больных, пролеченных мафусолом, (соответственно 0,6056 и 0,8154).

ЛИТЕРАТУРА

1. Альба Д.Л. Патологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 1998. — 20 с.
2. Гордеев А.В. Актуальные направления в лечении ОКИ на современном этапе / А.В. Гордеев, Е.Н. Юрсова, В.Г. Малашенкова, А.А. Черникова // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч. практ. конф. — СПб.: ВМедА, 2004. — С. 65–66.
3. Земсков А.В. Принципы анализа гемо-и иммунограмм / А.В. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов // Клиническая иммунология. — М., 2006. — С. 243–246.

4. Клиника и лечение острых желудочно-кишечных заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой / А.А. Ключарев, Д.В. Полешко, М.И. Вершеня // *Здравоохранение Белоруссии*. — 1982. — № 2. — С. 7–9.
5. Малеев В.В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути решения / В.В. Малеев // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 7–11.
6. Маржохова М.Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихажева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2008. — № 6. — С. 39–42.
7. Мокрецова Е.В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 25 с.
8. Пак С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). — М.: Издание ГОУВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2005. — 44 с.
9. Петров В.И. Фармакоэкономический анализ результатов клинических исследований / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов. Под редакцией академика РАМН В.И. Петрова // *Прикладная фармакоэкономика*. — Москва, 2005. — С. 271–284.
10. Подлевский А.Ф. Клинические проявления спорадических и групповых заболеваний сальмонеллезом / А.Ф. Подлевский, Н.М. Петров, С.И. Штанько // *Острые кишечные инфекции*. — Л., 1981. — С. 117–119.
11. Покровский В.И. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний / В.И. Покровский, В.В. Малеев // *Инфекционные болезни*. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 6–8.
12. Сальмонеллез / Поставит В.А. // *Пищевые токсикоинфекции*. — Л., 1984. — С. 7–103.
13. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А. Плоскирева, А.В. Горелов, С.Н. Жучкова, А.В. Бондарева, Н.Х. Тхакушинова // *Инфекционные болезни*. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 50–55.
14. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований / В.Г. Серпик // *Фармакоэкономика*. — 2009. — № 2. — С. 9–14.
15. Терапия интоксикационного синдрома при бактериальной дизентерии у детей: / О.В. Тихомирова, О.И. Ныркова, Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева *Методическое пособие для врачей*. — СПб., 2005. — 32 с.
16. Туряница С.М. Клинико-бактериологические особенности сальмонеллеза / С.М. Туряница, Р.И. Грищенко, Н.Н. Сакаль // *Клиническая медицина*. — 1980. — № 2. — С. 26–29.
17. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс. — М., 2008. — С. 242–255.
18. Ющук Н.Д. Дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций и инвазий / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов // *Острые кишечные инфекции*. — М., 2012. — С. 56–118.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ З ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЮ ОЦІНКОЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ

М.Г. Романцов¹, А.А. Шульдяков², Т.В. Сологуб³

¹ДБОУ ВПО “Північно-Західний медичний університет ім. І.І. Мечникова”, Санкт-Петербург, Росія

²ДБОУ ВПО Саратовський ДМУ ім. В.І. Розумовського, Росія

³ФБУН “НДІ ГРИПУ”, Санкт-Петербург, Росія

Представлені особливості клінічного перебігу гострих кишкових інфекцій. Описано синдром інтоксикації, показана його динаміка, що оцінюється по лейкоцитарним індексам інтоксикації, а тяжкість і вираженість синдрому інтоксикації охарактеризована вивченням інтегрального показника — індексу ендогенної інтоксикації. Обґрунтовано доцільність застосування інфузійних розчинів, як засобів патогенетичної терапії. Показано наступ результату захворювання залежно від динаміки основних клінічних симптомів і лейкоцитарного індексу інтоксикації. Сприятливий результат по ЛІІ виявлений у 70% пацієнтів, які отримували розчин реамберін проти 30% хворих, що отримували мафусол. Ставлення шансів у пацієнтів, пролікованих Реамберін і отримували мафусол, відрізнялося в 1,7 і 2,9 рази.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, інфекційний процес, синдром інтоксикації, лейкоцитарний індекс інтоксикації, реамберин, ризику результату захворювання.

FEATURES OF INTESTINAL INFECTIONS WITH PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF PATHOGENETIC THERAPY EFFICIENCY

M.G. Romantsov¹, A.A. Shuldyakov², T.V. Sologub³

¹SEIHE “The I.I. Mechnikov Northwest Medical University”, St. Petersburg, Russia

²SEIHE “The V.I. Razumovsky Saratov State Medical University”, Russia

³FSIS “Influenza Research Institute”, St. Petersburg, Russia.

Presented clinical features of acute intestinal infections. Described syndrome of intoxication, shows its dynamics, estimated by the leukocyte index of intoxication, and the severity and extent of intoxication syndrome is characterized by studying the integral index — the index of endogenous intoxication. The expediency of application of infusion solutions as a means of pathogenetic therapy. Displaying offensive disease outcome depending on the dynamics of the main clinical symptoms and leukocyte index of intoxication. Favorable outcome for the LII was detected in 70% of patients treated with a solution of reamberin vs. 30% of patients receiving mafusol. The odds ratio for patients treated and treated Reamberin mafusol differed by 1.7 and 2.9 times.

Key words: acute intestinal infections, infectious process, intoxication syndrome, leukocyte index of intoxication, reamberin risks of disease outcome.

В.И. Задорожная

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА И ХАРАКТЕРИСТИКА ИХ НЕКОТОРЫХ “НОВЫХ” ТИПОВ

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев

Стремительное развитие вирусологии на протяжении последних десятилетий позволило пересмотреть таксономию пикорнавирусов, в том числе энтеровирусов, число идентифицированных типов которых увеличилось почти в 2 раза. Появились новые данные относительно их роли в инфекционной и соматической патологии. Молекулярно-эпидемиологические исследования позволяют проследить формирование и эволюцию как новых, так и известных типов энтеровирусов человека.

Ключевые слова: энтеровирусы человека, вирус Коксаки А, вирус Коксаки В, ЕСНО, новые типы энтеровирусов человека.

Несмотря на то, что первый энтеровирус (EV) (полиовирус — PV) был открыт К. Landsteiner и Е. Роррег еще в начале прошлого столетия [18], и к 1970-м годам их число уже превысило 60, темпы выявления новых типов энтеровирусов стремительно ускорились на протяжении последнего десятилетия. С одной стороны, это связано с развитием молекулярно-генетических методов исследования, что позволяет более качественно осуществлять идентификацию и внутритиповую дифференциацию изолятов. С другой стороны, с глобальным влиянием биологических и социальных факторов; таких как иммунопрофилактика полиомиелита, увеличение числа иммунокомпроментированных лиц, в организме которых энтеровирусы способны персистировать на протяжении нескольких месяцев и даже лет, интенсификацией миграционных процессов, ухудшением экологических условий, в том числе увеличивающееся загрязнение бытовых сточных вод химическими продуктами и др., что способствует селекции наиболее стойких к воздействию абиотических факторов вариантов вирусов, сказывается на изменчивости вирусов и способствует ускорению эволюционных процессов. В настоящее время энтеровирусы человека (HEV — human enterovirus) насчитывают более 100 типов, и их число с каждым видом увеличивается.

Цель работы — представить современную классификацию HEV и охарактеризовать, в том числе и с молекулярно-генетической позиции,

энтеровирусы тех типов, которым по мере их идентификации присваиваются соответствующие последующие номера, характеризующие их тип.

Согласно длительное время существовавшей и еще используемой в рутинной практике классификации энтеровирусов человека, основанной на их биологических свойствах и вызываемых ими заболеваний, к энтеровирусам человека относились полиовирус (PV) (3 типа), вирусы Коксаки А (CV-A) (24 типа), Коксаки В (CV-B) (6 типов), ЕСНО (Е) (33 типа), EV типов 68–72. В соответствии с последней редакцией таксономии вирусов HEV разделяют на 4 вида: HEV-A, HEV-B, HEV-C, HEV-D [52]. Виды HEV объединяют типы энтеровирусов (табл.).

Эта классификация наряду с генетическим банком вирусов облегчает процедуру идентификации новых вирусных агентов и определения их таксономического положения. Главными таксономическими критериями являются тип нуклеиновой кислоты; наличие или отсутствие суперкапсида; форма вирионов; структура генома. Имеют значение филогенетическая связь между типами с учетом ограниченного круга хозяев и клеточных рецепторов, подобие состава протеина, сходство процессов репликации и генетической рекомбинации, идентичности генома.

Постепенно расширяется полнота секвенирования геномов HEV разных серотипов, что можно продемонстрировать на примере вирусов HEV-C (рис. 1) [12]. Возможно, по мере увеличения числа секвенированных регионов генома энтеровирусов новых серотипов для некоторых из них произойдет изменение в таксономическом положении.

Интенсивность современных миграционных процессов способствует достаточно быстрому распространению энтеровирусов новых типов. Кроме того, новыми серотипами могут оказаться вирусы, давно циркулировавшие, но относившиеся к нетипируемым агентам в связи с недоступностью или отсутствием адекватных методов идентификации. При идентификации нового энтеровируса ему присваивается порядковый номер, характеризующий его тип.

Таблиця. Классификация энтеровирусов человека

Вид	Типы
HEV-A	CV-A2-A8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV-A71, EV-A76, EV-A89-A92, EV-A114, SV19, SV43, SV46, EV бабуинов A13
HEV-B	CV-A9, CV-A23, CV-B1-B6, E-1-E-7, E-9, E-11-E-21, E-24-E-27, E-29-E-33, EV-B69, EV-B73-B75, EV-B77-B88, EV-B93, EV-B97-B98, EV-B100-B101, EV-B106-B107, EV-B110, SA5
HEV-C	PV1-PV3, CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19-A22, CV-A24, EV-C95-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104-C105, EV-C109, EV-C113, EV-C116-C118.
HEV-D	EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111

Примечание: SV — simian enterovirus

Энтеровирус типа 68. Первым энтеровирусом, классифицированным таким образом, стал энтеровирус типа 68, впоследствии отнесенный к виду HEV-D (EV-D68). Впервые вирус изолирован в 1962 г. в США от 4 детей с пневмониями и бронхолитом (прототипный штамм Fernon) [6, 31, 59]. Вирус ассоциируется с поражением дыхательного тракта. Наибольшей группой риска являются дети в возрасте 1–4 лет. Однако 25% случаев заболеваний приходится на взрослых 20 лет и старше. В дальнейшем было установлено, что риновирус типа 87 и EV-D68 относятся к одному серотипу (EV-D68) и совмещают признаки, характерные для обоих родов семейства Picornaviridae. Для вируса этого типа не характерно широкое эпидемическое распространение. На протяжении 1970–2005 гг. в США выделено всего 26 его изолятов, в Японии за период 2006–2009 гг. — 14. В то же время, при обследовании пациентов с ОРВИ в Osaka (Япония) на протяжении июня — сентября 2010 г. EV-D68 определен у 15 пациентов (рис. 2).

Клеточные культуры Vero и RD-18S оказались нечувствительными к этому вирусу. Все изоляты имели делеции в 5'UTR и генетически отличались от штаммов, выделенных ранее.

В последние годы наблюдается тенденция к изменению клинического течения заболеваний, этиологически связанных с V-D68. Если ранее считалось, что этот возбудитель вызывает заболевания респираторного тракта с течением средней тяжести, не требующим госпитализации и интенсивных мер лечения, то в настоящее время есть сообщение CDC о 3 летальных случаях (2 — на Филиппинах и 1 — в Японии) [8]. При этом каких-либо закономерностей при анализе эпидемической ситуации на 6 различных территориях (Филиппины, Япония, Нидерланды, 3 штата США) (2008–2010 гг.) относительно возрастных

групп риска среди детского населения выявлено не было. В то же время, обобщенные результаты 95 случаев заболеваний свидетельствуют о более высокой восприимчивости детей в возрасте 0–4 года (54 ребенка). В Пекине, наоборот, на протяжении 2006–2010 гг. V-D68 наряду с CV-A21 был основной причиной респираторной заболеваемости среди взрослых [55].

Филогенетический анализ штаммов, изолированных в разных регионах мира, проведенный по региону генома VP1, показал существование в настоящее время 2 генетических линий этого вируса [19, 51]. Линия 1, свою очередь, подразделяется на 2 сублинии: 1.1 (штаммы из Японии и Дании, полученные в период 2004–2010 гг.) и 1.2 (штаммы из Великобритании, Японии, Нидерландов и Филиппин, полученные в период 2008–2010 гг.). В свою очередь, штаммы из Великобритании 2009 г. и некоторые штаммы из Дании и Японии 2009/2010 гг. отнесены к сублинии 1.2.1, тогда как штаммы из Филиппин — к сублинии 1.2.2. Штаммы V-D68, циркулировавшие в Великобритании в 2010 г., принадлежали к генетической линии 2. Подчеркивается, что в последние 2 десятилетия этот вирус приобретает все больший потенциал к повсеместному распространению.

Поскольку этот вирус в настоящее время все чаще выступает как этиологический фактор респираторных болезней, в том числе и во время вспышек, это требует соответствующего мониторинга его распространения.

Энтеровирус типа 69. EV-B69 впервые выделен в 1959 г. в Мехико из пробы фекалий 4-летнего здорового ребенка (прототипный штамм Toluca-1). Длительное время считался довольно редко встречающимся вирусом. На протяжении 1975–1983 гг. в ВОЗ было сообщено только о 7 его изолятах. В Австралии (1979 г.) и Сингапуре

Serotype: Coxsackievirus A1 (CV-A1)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A11 (CV-A11)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A13 (CV-A13)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A17 (CV-A17)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A19 (CV-A19)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A20 (CV-A20)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A21 (CV-A21)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A22 (CV-A22)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A24 (CV-A24)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C95 (EV-C95)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C96 (EV-C96)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C99 (EV-C99)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C102 (EV-C102)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C104 (EV-C104)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C105 (EV-C105)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C109 (EV-C109)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C113 (EV-C113)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C116 (EV-C116)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C117 (EV-C117)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C118 (EV-C118)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR

Рисунок 1. Регионы геномов Human enterovirus C (HEV-C), для которых проведено секвенирование (белые области показывают гены, которые еще не были секвенированы в полном объеме) [12]

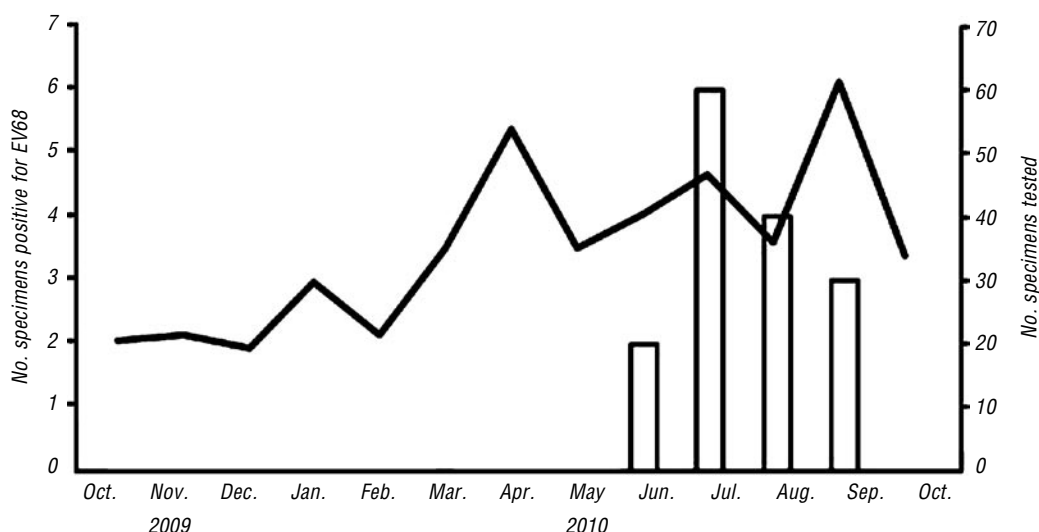


Рисунок 2. Распределение случаев выявления EV-D68 среди больных с ОРВИ в Osaka (Япония) при обследовании пациентов на протяжении октября 2009 г. — октября 2010 г. [59]

(1984 г.) этот вирус выделен из носоглоточных смывов детей с проявлениями респираторной инфекции.

Вирус выделяют на первичных культурах клеток почек обезьян, на перевиваемых клеточных культурах HEp-2 и Hela.

Согласно собственным исследованиям, проведенным в Украине в 1990-х годах, EV-B69 статистически чаще выделяли от больных с острыми кишечными инфекциями, чем от пациентов с подозрением на энтеровирусную этиологию с другими клиническими проявлениями, или от здоровых детей. EV-B69 определяли как этиологический агент ОВП у детей в Индии (2007–2009 гг.) [36]. Этот вирус в 17,1% случаев выявлялся при энтеровирусной микст-инфекции, а также в 58,3% от общего числа обнаружения этого вируса у больных с ОВП — в ассоциации с другими энтеровирусами. Указанное требует дальнейшего изучения его роли при том или ином клиническом течении энтеровирусной инфекции как самостоятельного агента, так и в качестве кофактора.

Вирус EV-B69 относится к виду HEV-B, наблюдается перекрестный иммунитет с вирусом E-6. Наибольшую близость по нуклеотидным последовательностям генома имеет с вирусом E-13. Оба вируса относятся также к виду HEV-B, обладают выраженным нейротропизмом, что свидетельствует, наряду с данными о выделении EV-B69 от больных с ОВП, о возможно еще не до конца нераскрытом аналогичном потенциале EV-B69.

Энтеровирус типа 70. EV-D70 был впервые изолирован в 1969 в Гане при вспышке острого

геморрагического конъюнктивита. Основными симптомами этой инфекции являются очень болезненный конъюнктивит и субконъюнктивальные геморрагии. Прототипным штаммом считают штамм J670/71. По Р1 геномному региону вирус подобен другим энтеровирусам, однако по регионам Р2 и Р3 более близок к вирусам Коксаки В и вирусам, вызывающим везикулярную болезнь свиней [39]. Оптимальная температура для репродукции вируса 33°C [2]. При 39°C прекращается синтез вирусной РНК. Вирус выделяют из конъюнктивальных и фарингеальных смывов, проб фекалий на человеческих и обезьяньих клеточных линиях.

Среди вирусов человека и животных до открытия EV-D70 не был известен возбудитель с подобными биологическими свойствами [40]. Этот вирус приводят как пример внезапного появления и быстрого распространения эмерджентного возбудителя. По результатам филогенетического анализа штаммов, изолированных вплоть до 1981 г., сделано предположение, что вирус появился в человеческой популяции в 1967 г. [2]. Скорость нуклеотидных замен составляет $3,8 \times 10^{-3}$ в год, что выше, чем для вируса гриппа и ВИЧ.

Кроме острого геморрагического конъюнктивита EV-D70 способен в отдельных случаях вызывать поражение нервной системы, сопровождающееся развитием острых вялых параличей с частотой 1 на 10000 манифестных форм инфекции [16, 54].

Уникальность поражения конъюнктивы глаза, вызываемая EV-D70, обусловлена, по всей вероятности, его способностью связываться с

рецепторами различных видов клеток [16]. Экспериментальными исследованиями при изучении такого взаимодействия с использованием двух вариантов вируса (штаммы EV70-Rmk и EV70-Dne) с отличающейся тропностью выявлены аминокислоты, ответственные за эти отличия, и их локализация в капсиде. Штамм EV70-Rmk получен в результате пассажей вируса в клеточной культуре почек макаки резус. Штамм EV70-Dne получен при пассажах штамма EV70-Rmk в культуре клеток HeLa и отличался заменой 5 аминокислот в его капсиде. В то же время, этот штамм не реплицировался в клетках почек макаки резус. Штамм EV70-Dne использует рецепторы DAF, что обуславливает его интенсивную репликацию в клетках HeLa с выраженной цитолитической активностью. Также наблюдалось его размножение в клетках 15C4 (конъюнктивальная культура). Для штамма EV70-Rmk, не использующего эти рецепторы, характерна крайне низкая репликация в HeLa, не сопровождающаяся цитопатическим действием. Однако он хорошо размножается в клетках человеческого глаза и культурах, полученных из мозговых клеток. Доказано, что именно 5 аминокислотных остатков, по которым отличаются указанные штаммы, формируют тот регион капсида, который определяет видовую специфичность EV-D70.

Энтеровирус типа 71 (EV-A71) — является одним из наиболее вирулентных человеческих энтеровирусов. Это предопределяет поиск генетических детерминант вирулентности, что важно как с позиции молекулярной эпидемиологии вызываемой ним инфекции, так и для получения аттенуированных штаммов в плане перспективы вакцинопрофилактики.

С этой целью исследовали аминокислотную последовательность полипротеина и нуклеотидную последовательность 5'-NTR и 3'-NTR регионов генома штаммов EV-A71, полученных от пациентов с тяжелым и средней тяжести течением заболевания (соответственно 25 и 31 штамм) [21]. Выявлены 4 аминокислоты в 2 позициях (Gly(P710)/Gln(P710)/Arg(P710) и Glu(P729) на DE- и EF-петле VP1. Одну (Lys(P930)) — на поверхности протеазы 2A и 4 нуклеотида в 3 позициях G(P272), U(P488) и A(P700)/U(P700)) в 5'-NTR регионе генома, которые ассоциируются с вирулентным фенотипом EV-A71. Показана нуклеотидная мутация штамма BJ08-Z004-3 в позиции 488, что соответствует позиции 491 прототипного штамма BrCr. Это может приводить к несходству дополнительной нуклеотидной пары и изменять

стабильность вторичной структуры IRES. Анализ нуклеотидной последовательности этого фрагмента показал, что на участке 696–714 5'-NTR, где находилась позиция A(P700)/U(P700), соотношения нуклеотидного строения для штаммов, изолированных при разных формах тяжести течения инфекции, существенно отличались. Таким образом, согласно представленным исследованиям вирулентность штаммов EV-A71, главным образом, определяется аминокислотами в 2 позициях VP1, 1 позицией протеазы 2A и нуклеотидами 3 позиций в 5'-NTR.

В работах многих авторов подчеркивается ведущая роль в патогенезе вызываемых EV-A71 заболеваний клеточного тропизма, ассоциированных механизмов вирус-индуцированной смерти клетки и взаимоотношения между вирусом и иммунитетом [9, 13]. Хотя несколько клеточных рецепторов для EV-A71 идентифицировано, работы в этом направлении продолжаются, так как предполагают вероятность наличия еще неустановленных рецепторов, что важно как для понимания патогенеза, так и для создания противовирусных препаратов и вакцин [5, 56]. Показано, что рецепторами для этого вируса являются SCARB2 (CD36b like-2) и PSGL-1 (CD162) [17, 22, 23, 60]. Рецептор SCARB2 является общим для всех штаммов EV-A71. Рецептор PSGL-1 присутствует на лейкоцитах.

При сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей полного генома 5 вариантов вируса из разных биотопов организма иммунокомпromетированного пациента с диссеминированной инфекцией (респираторный, желудочно-кишечный тракты, нервная система, кровь) найдены 3 нуклеотидные изменения, происшедшие на протяжении 5 дней [9]. Одно из них заключалось в неконсервативном аминокислотном изменении в VP1, локализованном в BC-петле (L97R), регионе, считающемся сайтом иммуногенности. Также предполагается, что именно этот сайт имел важное значение в отношении адаптации к хозяину полиовируса. 2 других изменения касались консервативной аминокислотной замены в регионе 2B (A38V) и молчащая мутация в протеине 3D (L175). Дальнейшее исследование *in vitro* штаммов, сконструированных на основе клинических вариантов (генотип C) и штамма BrCr (генотип A) и имеющих одну или две несинонимические мутации, позволило сделать предположение о возможной роли таких замен во взаимоотношении вируса с рецепторами клетки хозяина. Также был сделан вывод о критической роли BC-петли региона VP1

в клеточном тропизме независимо от генотипа EV-A71, что, вероятно, и определяет диссеминацию и нейротропность этого вируса в случае инфицирования иммунокомпрометированных лиц.

Энтеровирус типа 73. Прототипным штаммом EV-B73 является штамм CA55-1988, выделенный в Калифорнии в 1955 году. Еще 2 штамма, с аналогичными антигенными характеристиками, изолированы в Калифорнии в 1964 и 1978 гг. и один штамм — в Омане в 1995 г. [26, 33]. Три штамма этого типа, изолированные в Корее (от здорового ребенка), Северной Индии (от больного с миокардитом) и Бангладеш (от 6-месячного ребенка с тошнотой и рвотой), оказались идентичными между собой на 98–99% по аминокислотным последовательностям белка VP1 и на 91,5–92,5% — с прототипным штаммом. В целом для 7 указанных выше штаммов были определены 2 кластера EV-B73: в 1-й входили штаммы из Южной и Восточной Азии, во 2-й — из Омана и Калифорнии, включая прототипный. Более детальные молекулярно-генетические исследования показали, что прототипный EV-B73 по определенной части геномного региона P2 оказался подобным вирусу Коксаки В-3, что свидетельствует о его рекомбинантном происхождении. На основании анализа географического ареала распространения этого вируса и филогенетических исследований высказано предположение, что прототипный штамм, выделенный в Калифорнии, в действительности является потомком вируса из Азии. В настоящее время в Китае 2 штамма этого вируса изолировано от здоровых детей и 1 — от больного с ОВП [47, 50]. Таким образом, несмотря на то, что вирус этого типа циркулирует не менее 50 лет, до настоящего времени не наблюдается тенденции к приобретению им эпидемического потенциала. Случаи его выявления являются спорадическими. В то же время постепенно расширяется известный спектр патологии, связанной с его этиологической ролью.

Энтеровирус типа 74. EV-B74 (штамм CA75-10213) идентифицирован и отнесен к виду HEV-B одновременно с EV-B75 [32]. В течение 1975 — 2000 гг. идентифицировано 6 штаммов EV-B74, изолированных в США, Китае, Франции, Бангладеш, Ираке. В 2002–2003 гг. 2 штамма этого вируса выделено во Вьетнаме, в 2005–2006 гг. 1 штамм — в Корее [35, 38]. Этот вирус может быть этиологическим агентом острых вялых параличей (ОВП), лихорадочных состояний, патологии легких, диарей. Внутри серотипа оба вируса имели идентичность по региону VP1 на 77,2% и >

(по аминокислотной последовательности — на 89,5%). Изоляты двух разных типов отличались между собой и от представителей других серотипов на 31% и > по нуклеотидной последовательности и на 25% — по аминокислотной. Отличия по нуклеотидной последовательности полного региона P1 составляли также 31% и >, по аминокислотной — 26%. Внутри серотипа отличия по аминокислотной последовательности составляли <8%. Исследования последних лет дают основание говорить о повсеместном распространении вируса с преобладанием на территории Азии [53]. Результаты генетического изучения изолятов свидетельствуют о высокой вариабельности среди штаммов EV-B74 и частой рекомбинации с другими вирусами HEV-B. Прототипным считается штамм CA75-10213, выделенный в Калифорнии [59].

Энтеровирус типа 75. EV-B75 выделяли на протяжении 1974–2000 гг. из спинно-мозговой жидкости, проб фекалий и носоглоточных смывов пациентов в Эфиопии, Омане, Бангладеш и США [32]. Как новый тип EV его предложено классифицировать в 2004 г. Прототипным считается штамм OK85-10219, выделенный в Оклахоме [59]. Вирус периодически идентифицируют как этиологический агент ОВП и острых респираторных заболеваний [50]. В Южной Индии в течение 2005–2007 гг. среди 105 детей, инфицированных EV-B75, у 5 (4,7%) наблюдали синдром энцефалита [20]. В 2007–2009 гг. в 3 штатах Индии EV-B75 стал причиной 12 случаев ОВП [36]. Идентичность изолированных штаммов по нуклеотидной последовательности геномного региона VP1 составила 84%, по аминокислотной — 92–100%. В 2005–2006 гг. его выделяли от больных серозным менингитом в Испании, в том числе во время полифилетичной энтеровирусной вспышки этой болезни весной 2006 году [3, 7]. EV-B75 циркулировали одновременно с энтеровирусами E-30 (был доминирующим этиологическим агентом), E-4, -6, -9, -11, -13, -14, -18, -29, CV-A9, CV-B4, -B5. Доля больных, у которых определяли EV-B75, составляла около 10,8%. Есть также данные о выделении этого вируса от больных при лихорадках и острых кишечных заболеваниях [37]. Последнее касается детей в возрасте младше 1 года. Судьба этого вируса, впервые изолированного более 35 лет тому назад, и занявшего свое таксономическое положение спустя 30 лет, является опосредованным свидетельством того, что в настоящее время среди нетипируемых агентов может находиться множество штаммов — потенциальных кандида-

тов быть идентифицированными в будущем как энтеровирусы новых типов или принадлежащих к уже известным новым типам.

Энтеровирус типа 76. EV-A76 (одновременно с EV-A89, EV-A90 и EV-A91) первоначально был изолирован от больных с ОВП в Бангладеш, также его циркуляция наблюдалась в Демократической Республике Конго (2000–2001 гг.), т.е. в регионах, где имеет место частое контактирование человека с обезьянами [11, 14]. В этот же период EV-A76 (штамм KAZ00-14550) выделен от больного с ОВП в Казахстане [27]. Штамм KAZ00-14550 по геномному фрагменту VP1 оказался идентичен с другими известными изолятами EV-A76 на 87,2–92,9%, по аминокислотной последовательности — на 92,9–99,0% [43]. Штамм EV-A76, изолированный в 2004 г. от больного с ОВП в Китае, был идентичен с другими известными штаммами этого типа на 80,7–94,7% по геномному фрагменту VP1 и имел рекомбинацию с другими вирусами вида HEV-A в геномных регионах P2 и P3 [57]. В 2006 году EV-A76 наряду с EV-A89 (89,3%) был превалирующим этиологическим агентом среди энтеровирусов, выделенных при обследовании 306 пациентов во время вспышки энцефалитов в северной Индии [41]. В целом частота выделения энтеровирусов составила 21,6%. По нуклеотидным последовательностям VP1/2A или VP1 регионов генома они оказались на 92,7%–97,7% идентичными штаммам, изолированным в Бангладеш от больных с ОВП. Во время этой вспышки, продолжавшейся с апреля по октябрь, зарегистрировано 1912 случаев энцефалита, в том числе 411 (21,5%) летальных.

Энтеровирус типа 77. EV-B77 (штамм W549–122/99) впервые идентифицирован как вирус нового типа при изучении изолята, выделенного во Франции в 1999 г. от ребенка с серозным менингитом [25, 30]. Энтеровирус (штамм FR/CF496–99, прототипный штамм), выделенный во Франции в 1999 г от 4-летнего ребенка из Косово с диагнозом сальмонеллезного гастроэнтерита, по геномной области, кодирующей капсидный белок VP1, принадлежал к HEV-B и по результатам филогенетического анализа был наиболее близок к EV-B77 [4]. В то же время, по геномному региону P3 вирус был идентичен более чем на 80% с прототипным штаммом ECHO-30. Позднее был секвенирован геном штамма USA/TX96–10394, выделенного в 1996 году в Техасе (США) из проб фекалий 8-недельного ребенка с энцефалитом [30]. Как показали исследования, вирус также принадлежал к EV-B77 и вызывал цитопатогенное действие в

клеточных культурах RMK (primary rhesus monkey kidney cells), MRC-5 (human lung fibroblast) и SF (human foreskin fibroblast).

EV-B77 идентифицирован во Франции, при изучении изолятов выделенных в Демократической Республике Конго (2000–2001 гг.) от детей с ОВП [14].

Энтеровирус типа 78. EV-B78 впервые идентифицирован параллельно с EV-B77 [25]. Штамм W137-126/99 (прототипный), выделенный во Франции из носоглоточного смыва ребенка в возрасте 1 год с острым заболеванием нижнего отдела респираторного тракта, на основании результатов молекулярно-генетического изучения отнесен к виду HEV-B как EV-B78. По данным секвенирования N-терминальной части VP1 оба вируса (EV-B77 и EV-B78) отличались от всех прототипных энтеровирусов более чем на 29%. На протяжении 2008–2009 гг. EV-B78 изолирован от 4 больных с ОВП в Индии.

Энтеровирус типа 79. 17 энтеровирусных изолятов, полученных из 4 стран, в 2007 году идентифицированы как принадлежащие к 13 новым типам HEV-B, в том числе и EV-B79 (типы 79–88, 97, 100–101) [29]. Штаммы, относящиеся к каждому из этих типов, имели аминокислотную идентичность не менее 91%. Штаммы разных типов по нуклеотидной последовательности региона VP1 отличались не менее на 27%, а по аминокислотной — на 26%. В целом по нуклеотидной последовательности региона P1 штаммы разных типов отличались не меньше, чем на 17%, по аминокислотной — на 14,5%, в то время, как внутри типа последний показатель характеризовался выраженной консервативностью и не превышал 8%. По регионам P2 и P3 у изучаемых штаммов аминокислотная идентичность с другими типами HEV-B превышала 93%.

Прототипный штамм EV-B79 (USA/CA79–10384) выделен в 1979 г. в Калифорнии [59]. 2 штамма энтеровирусов (TS94-0534 и NH95-0601), изолированных от японских туристов, путешествовавших по Азиатским странам, впоследствии также были идентифицированы как EV-B79. По нуклеотидной последовательности VP1 оба изолята оказались соответственно на 86,7% и 92,6% идентичными прототипному штамму (по аминокислотной последовательности — на 94,6% и 99,1%).

Энтеровирус типа 80. Прототипным считается штамм CA67-10387, выделенный в 1967 г. в Калифорнии [59]. В дальнейшем несколько штаммов изолировали от больных с ОВП и здоровых детей

в Омане, Кении и Индии [48]. В Китае EV-B80 был впервые выделен от больного с ОВП в 2004 г. (штамм HZ01/SD/CHN/2004). Его геном оказался на 79,5% идентичным прототипному штамму и имел вставку из 36 нуклеотидов в 3'-конце VP1 региона. По полипептидному кодирующему региону идентичность составляла 78,6%. В этом геномном регионе не наблюдались внутритиповые рекомбинации этого штамма с энтеровирусами других типов. В то же время, множественные изменения за счет рекомбинации с прототипным вирусом E-19 обнаружены на участке нуклеотидного фрагмента 3980–4160 некодирующего региона и с прототипным вирусом E-27 — на участке 4820–4960.

EV-B80 выделили от 5 детей с ОВП в 3 индийских штатах (2007–2009 гг.) на фоне интенсивной циркуляции энтеровирусов других типов [36]. По нуклеотидной последовательности штаммы оказались идентичными на 75–79%, по аминокислотной — на 89–96%.

Энтеровирус типа 81. Прототипным является штамм CA68-10389, выделенный в 1968 г. в Калифорнии [59]. Этот вирус изолирован в 2008 г. от больного с ОВП в Индии [36]. В European Nucleotide Archive находится информация о секвенировании геномного участка длиной 613 нуклеотидных последовательностей штамма HEV/EV-81/PAK/RRL-22-2009, изолированного от больного с ОВП в Пакистане. Таким образом, в настоящее время нет сведений об эпидемическом распространении этого вируса. Его обнаруживают спорадически при осуществлении эпидемиологического надзора за ОВП. Кроме того, как и для большинства энтеровирусов новых типов далеко не во всех странах доступны методы идентификации, поэтому большинство из них классифицируются как нетипированные агенты.

Энтеровирус типа 82. Прототипным является штамм CA64-10390, выделенный в 1964 г. в Калифорнии [59]. Описаны случаи ОВП, связанные с этим вирусом [1].

Энтеровирус типа 83. Прототипным является штамм CA76-10392. В Индии на протяжении 2007–2009 гг. этот вирус был этиологическим агентом ОВП у 6 детей [36].

Энтеровирус типа 84. Прототипным является штамм CIV2003-10603. В 2008 г. этот вирус наряду с преобладающими в этой патологии вирусами EV-A71 и CV-A16 был этиологическим агентом болезни рук, ног и рта в Хучжоу (Китай), а также 4 случаев ОВП в Индии [36, 62].

Энтеровирус типа 85. EV-B85 (Прототип штамма BAN00-10353/BAN/2000) впервые изолирован в Бангладеш в 2000 году. При изучении генетической характеристики 33 штаммов этого вируса, циркулировавшего в Китае (2011 г.), показана их принадлежность к 2 генетическим линиям, а также наличие рекомбинации с энтеровирусом неизвестного серотипа, который относится к HEV-B. Два штамма, выделенные от пациентов с ОВП, и 1 — от контактного, были нечувствительными к температуре и имели некоторые нуклеотидные замены в некодирующем регионе и в кодирующих регионах 2С или 3D в отличие от прототипного штамма [45, 46].

Энтеровирус типа 86. Прототипным является штамм BAN00-10354, выделенный в Бангладеш в 2000 г. В 2008 г. этот вирус изолирован от больного с ОВП в Индии [36].

Энтеровирус типа 88. Прототипным является штамм BAN01-10398, выделенный в Бангладеш в 2001 году. В 2008 г. этот вирус изолирован от больного с ОВП в Индии [36].

Энтеровирусы типов 89, 90 и 91. EV-A89, EV-A90 и EV-A91 первоначально были изолированы от больных с ОВП в Бангладеш [11]. Позже EV-A90 (штамм LVA02-10337) выявлен у здорового ребенка в Латвии [27]. На протяжении 2007–2009 гг. EV-A89 и EV-A90 в единичных случаях выделяли от больных с ОВП в Индии [36].

Энтеровирус типа 93. EV-B93 впервые изолирован от больного с ОВП в Демократической республике Конго [14]. В 2008–2009 гг. этот вирус изолировали от больных с ОВП в Индии (4 случая) [36].

Энтеровирус типа 94. EV-D94 идентифицирован финскими учеными (2007 г.) при молекулярно-генетическом изучении 4 штаммов энтеровирусов, выделенных из сточных вод Египта, и 1 штамма от пациента с ОВП в Демократической республике Конго [44]. По нуклеотидным последовательностям геномного региона VP1 эти штаммы на 66,6–69,4% оказались подобными вирусу EV-D70, а по аминокислотным последовательностям — на 74,7–76,6%. Вирус обладал широким клеточным тропизмом. Использование антител к известным энтеровирусным рецепторам не оказывало влияния на его репродукцию. На основании ретроспективных серологических исследований сделано заключение о том, что вирус широко циркулировал в Финляндии на протяжении 2 последних десятилетий. В дальнейшем в эксперименте показана тропность этого

вируса к островковым β -клеткам поджелудочной железы, что свидетельствует о его диабетогенном потенциале [15].

Энтеровирус типа 96. EV-C96 впервые был выделен от детей с ОВП и от здоровых [43]. По результатами частичного секвенирования геномной области 3D штаммы EV-C96 оказались немонотипными, с достаточно выраженным потенциалом к рекомбинациям с такими представителями HEV-C, как PV1, CV-A1, CV-A19 и CV-A22. Данные полного секвенирования генома 2 изолятов EV-C96, выделенных от здоровых детей в Финляндии, подтвердили существенные нуклеотидные отличия между штаммами за счет рекомбинаций с другими представителями HEV-C [42]. Аналогичные данные получены и при изучении 2 штаммов, выделенных от больных с ОВП в Китае в 2005 г. и 2009 г. [58]. По VP1 региону эти штаммы на 82,7% оказались идентичными между собой и на 77,6–86,6% — с 3 штаммами, сведения о которых представлены в GenBank.

Энтеровирус типа 97. Этот вирус выделяют как от здоровых детей, так и от пациентов с ОВП [43, 50]. В 2007–2009 гг. он был причиной 4 случаев ОВП в Индии [36]. Прототипным является штамм BAN99-10355. При изучении штамма EV-B97 (99188/SD/CHN/1999/EV97), изолированного в Китае в 1999 г. при обследовании больного с ОВП, показано, что формирование генетических линий, отличающихся от прототипного варианта, происходит за счет повторных рекомбинаций, главным образом, с другими вирусами, принадлежащими к HEV-B, в P2 и P3 кодирующих регионах [49].

Энтеровирус типа 100. EV-B100 был причиной ОВП в Индии в 2007 г. и 2009 г. (по 2 случая) [36].

Энтеровирус типа 109. EV-C109 впервые изолирован от больного с респираторными симптомами в Никарагуа в 2010 году. [61]. В последующем, при проведении исследований с целью ретроспективной оценки возможности циркуляции этого вируса в предыдущие годы, он был обнаружен в назофарингеальном смыве, отобранном в Венгрии в январе 2007 г. от ребенка в возрасте 2,5 лет с острой респираторной инфекцией, бронхитом и пневмонией (1,1% от числа обследованных детей с острой респираторной инфекцией в возрасте до 10 лет). В пробах материала от детей в возрасте до 2 лет с острым поражением нижних дыхательных путей (2 случая, 0,2% от числа обследованных) и у 1 пациента (0,6%) после пересадки костного мозга с острой инфекцией верхнего отдела респиратор-

ного тракта (Италия) [10, 34]. По нуклеотидной последовательности гена VP1 эти штаммы оказались близкородственными к прототипному. Эти данные свидетельствуют о достаточно широком распространении EV-C109, в том числе и в период, предшествовавший его открытию.

Некоторые новые энтеровирусы человека и обезьян. В настоящее время глубоко исследуется вопрос генетического родства энтеровирусов человека и обезьян, особенно шимпанзе, возможности передачи некоторых перекрестных разновидностей между человеком и обезьянами с последующей циркуляцией в обеих популяциях, а также риска этих животных как источника новых для человека энтеровирусов с эпидемическим потенциалом. Опасность такого сценария подтверждается тем фактом, что некоторые энтеровирусы, изолированные от обезьян, по данным молекулярно-генетического изучения генома отнесены к HEV (SV19, SV43, SV46, EV бабуинов A13 и др.).

EV-92 и EV-103 впервые выделены при вспышке диареи в обезьяньем питомнике в США, где они были этиологическими агентами заболевания вместе с обезьяньими энтеровирусами SV6, SV19 и SV46 [24]. В последствии на основании молекулярно-генетических исследований генома (RT-PCR и секвенирование части генома) было показано, что EV-92 и SV46 являются обезьяньими энтеровирусами, которые отнесены к виду HEV-A, EV-103 остается пока еще неклассифицированным [28]. Это свидетельствует о роли энтеровирусов обезьян в эволюции HEV, хотя в современных условиях урбанизации, которая сопровождается повсеместным загрязнением водоемов бытовыми сточными водами, созданием питомников животных, зоопарков, сафари-парков, нельзя исключить возможности обратного процесса — адаптации HEV к циркуляции в обезьяньей популяции.

Хотя полные последовательности капсидов для энтеровирусов обезьян A13, SV19, SV43 или SV46 пока недоступны, филогенетический анализ по белку VP1 свидетельствует, что EV-A76, EV-A89, EV-A90 и EV-A91, возможно ближе всего связаны с энтеровирусами обезьян вида HEV-A [27]. Что является подтверждением гипотезы их обезьяньего происхождения. Эти вирусы по структуре генома несколько обособлены от других вирусов этого вида. Они способны образовывать между собой межвидовые рекомбинанты, но не с вирусами других типов. При вирусологическом исследовании проб фекалий шимпанзе, обитающих в джунглях Камеруна, идентифицированы EV-A76, EV-B110 и

EV-D111 [11]. Первый человеческий изолят EV-D111 был получен в 2001 году в Демократической Республике Конго и первоначально классифицирован как EV-70. EV-B110 оказался генетически очень близким к энтеровирусу SA5 обезьян *vervet*. Полученные данные свидетельствуют о возможности перекрестно-видовой передачи энтеровирусов. Кроме того, наличие среди приматов источников зоонозных энтеровирусных инфекций требует дальнейшего изучения распространения среди обезьян энтеровирусов человека.

Таким образом, стремительное развитие вирусологии на протяжении последних десятилетий позволило пересмотреть таксономию пикорнавирусов, в том числе энтеровирусов, число идентифицированных типов которых увеличилось почти

2 раза. Появились новые данные относительно их роли в инфекционной и соматической патологии. Молекулярно-эпидемиологические исследования позволяют проследить формирование и эволюцию как новых, так и известных типов HEV.

Исходя из анализа вышеизложенного материала, можно говорить о постоянной перспективе идентификации новых энтеровирусов. Это связано как с развитием молекулярно-генетических методов диагностики, так и, в больше мере, с эволюционными изменениями, обусловленными биологическими свойствами этих вирусов, их высоким потенциалом к рекомбинации, делециям и инсерциям на фоне интенсивных миграционных процессов в человеческой популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abbasian F.* Role of non-polioviruses in acute flaccid paralysis (AFP) / F. Abbasian, T. Saberbaghi, A. Moosapour // *J. Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 1, № 4. — P. 44–48.
2. *Anderson B.* Encyclopedia of Toxicology, Four-Volume Set: ENCYCLOPEDIA OF TOXICOLOGY, Second Edition / B. Anderson, A. Peyster, S.C. Gad [et al.]. — 2005. — 2000 p. — Режим доступу: <http://books.google.com.ua/books?id>.
3. *Avellón A.* Enterovirus 75 and aseptic meningitis, Spain, 2005 / A. Avellón, G. Rubio, G. Palacios, I. Casas, N. Rabella, G. Reina, C. Pérez, W.I. Lipkin, G. Trallero // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 10. — P. 1609–1611. — Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17176588&dopt=Abstract
4. *Bailly J.L.* Isolation and identification of an enterovirus 77 recovered from a refugee child from Kosovo, and characterization of the complete virus genome / J.L. Bailly, M.C. Cardoso, H. Peigue-Lafeuille [et al.] // *Virus. Research*. — 2004. — Vol. 99, № 2. — P. 147–155.
5. *Bek E.J.* Recent advances in research on human enterovirus 71 / E.J. Bek, P.C. McMinn // *Future Virology*. — 2010. — 5, № 4. — P. 453–468.
6. *Blomqvist S.* Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus properties / S. Blomqvist, C. Savolainen, L. Raman, M. Roivainen, T. Hovi // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — V. 40, № 11 — P. 4218–4223.
7. *Cabrerizo M.* Molecular epidemiological study of HEV-B enteroviruses involved in the increase in meningitis cases occurred in Spain during 2006 / M. Cabrerizo, J.E. Echevarria, I. Gonzalez [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80. — P. 1018–1124.
8. Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 — Asia, Europe, and United States, 2008–2010 // *MMWR*. — 2011. — Vol. 60, № 38. — P. 1301–1304.
9. *Cordey S.* Identification of site-specific adaptations conferring increased neural cell tropism during human enterovirus 71 infection / S. Cordey, T.J. Petty, M. Schibler [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2012
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910880
10. *Debiaggi M.* Epidemiological, molecular and clinical features of enterovirus 109 infection in children and in adult stem cell transplant recipients / M. Debiaggi, E.R. Ceresola, M. Sampaolo [et al.] // *Virol. J.* — 2012. — Vol. 9. — P. 183.
11. *Harvala H.* Detection and genetic characterization of enteroviruses circulating among wild populations of chimpanzees in Cameroon: relationship with human and simian enteroviruses / H. Harvala, C.P. Sharp, E.M. Ngole [et al.] // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85. — P. 4480–4486. — Режим доступу: <http://jvi.asm.org/content/85/9/4480.full> — aff-3
12. HEV-C Segs. — Режим доступу: http://www.picornaviridae.com/enterovirus/hev-c/hev-c_seqs.htm
13. *Huang H.I.* Viral and host factors that contribute to pathogenicity of enterovirus 71 / H.I. Huang, K.F. Weng, S.R. Shih // *Future Microbiol.* — 2012. — Vol. 7, № 4. — P. 467–479.
14. *Junttila N.* New enteroviruses, EV-93 and EV-94, associated with acute flaccid paralysis in the Democratic Republic of the Congo / N. Junttila, N. Lavaque, J.P. Kabue [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79, № 4. — P. 393–400.
15. *Kaida A.* Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan / A. Kaida, H. Kubo, J. Sekiguchi [et al.] // *Emerging Infectious Disease*. — 2011. — Vol. 17, № 8. — Режим доступу: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/8/11-0028_article.htm
16. *Kim M.S.* Enterovirus 70 receptor utilization controlled by capsid residues that also regulate host range and cytopathogenicity / M.S. Kim, V.R. Racaniello // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81, № 16. — P. 8648–8655.
17. *Koike S.* Identification of an enterovirus 71 receptor; SCARB2 / S. Koike // *Virus*. — 2009. — Vol. 59, № 2. — P. 189–194.
18. *Landsteiner K.* Abertragung der poliomyelitis acuta auf affen / K. Landsteiner, E. Popper // *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*. — 1909. — Vol. 2. — P. 377–390.
19. *Lauinger I.L.* Lineages, sub-lineages and variants of enterovirus 68 in recent outbreaks / I.L. Lauinger, J.M. Bible, E.P. Halligan [et al.] // *PLoS ONE*. — Vol. 7, № 4. — Режим доступу: <http://www.plosone.org/article/info%3E6005>. doi:10.1371

20. *Lewthwaite P.* Enterovirus 75 encephalitis in Children, Southern India / P. Lewthwaite, D. Perera, M.H. Ooi [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 16, № 11. — Режим доступу: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/11/10-0672_article.htm
21. *Li R.* Molecular analysis of virulent determinants of enterovirus 71 / R. Li, Q. Zou, L. Che H. Zhang, Y. Wang // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 10. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039449> e26237.
22. *Miyamura K.* Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1 / K. Miyamura, Y. Nishimura, M. Abo [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2011. — Vol. 92, № 2. — P. 287–291.
23. *Nishimura Y.* Identification of P-selectin glycoprotein ligand-1 as one of the cellular receptors for enterovirus 71 / Y. Nishimura, H. Shimizu // *Uirusu.* — 2009. — Vol. 59, № 2. — P. 195–203.
24. *Nix W.A.* Identification of enteroviruses in naturally infected captive primates / W.A. Nix, B. Jiang, K. Maher [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 2874–2878.
25. *Norder H.* Sequencing of 'untypable' enteroviruses reveals two new types, EV-77 and EV-78, within human enterovirus type B and substitutions in the BC loop of the VP1 protein for known types / H. Norder, L. Bjerregaard, L. J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84. — P. 827–836.
26. *Norder H.* Open reading frame sequence of an Asian enterovirus 73 strain reveals that the prototype from California is recombinant / H. Norder, L. Bjerregaard, L.O. Magnus // *J. General Virology.* — 2002. — Vol. 83. — P. 1721–1728.
27. *Oberste M.S.* Enteroviruses 76, 89, 90 and 91 represent a novel group within the species human enterovirus A / M.S. Oberste, K. Maher, S.M. Michele [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2005. — Vol. 86, № 2. — P. 445–451.
28. *Oberste M.S.* The complete genome sequences for three simian enteroviruses isolated from captive primates / M.S. Oberste, X. Jiang, K. Maher, W.A. Nix, B. Jiang // *Arch. Virol.* — 2008. — Vol. 153, № 11. — P. 2117–2122.
29. *Oberste M.S.* Molecular identification of 13 new enterovirus types, EV79–88, EV97, and EV100–101, members of the species Human Enterovirus B / M.S. Oberste, K. Maher, W.A. Nix [et al.] // *Virus Research.* — 2007. — Vol. 128, № 1–2. — P. 34–42.
30. *Oberste M.S.* The complete genome sequence for an American isolate of enterovirus 77 / M.S. Oberste, K. Maher, M.A. Tersson, M.A. Pallansch // *Arch. Virol.* — 2007. — Vol. 152, № 8. — P. 1587–1591.
31. *Oberste M.S.* Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses / M.S. Oberste, K. Maher, D. Schnurr [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85, № 9. — P. 2577–2584.
32. *Oberste M.S.* Molecular identification and characterization of two proposed new enterovirus serotypes, EV74 and EV75 / M.S. Oberste, S.M. Michele, K. Maher [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85, № 11. — P. 3205–3212.
33. *Oberste M.S.* Molecular identification of new picornaviruses and characterization of a proposed enterovirus 73 serotype / M.S. Oberste, D. Schnurr, K. Maher [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2001. — Vol. 82, № 2. — P. 409–416. — Режим доступу: <http://vir.sgmjournals.org/content/82/2/409.abstract> — aff-1
34. *Pankovics P.* Human enterovirus 109 (EV109) in acute paediatric respiratory disease in Hungary / P. Pankovics, A. Boros, H. Szabe [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 285 — 290.
35. *Phan T.G.* Identification of enteroviral infection among infants and children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam / T.G. Phan, T.A. Nguyen, H. Shimizu [et al.] // *J. Med. Virology.* — Vol. 77, № 2. — P. 257–264.
36. *Rao C.D.* Antigenic diversity of enteroviruses associated with nonpolio acute flaccid paralysis, India, 2007–2009. / C.D. Rao, P. Yergolkar, K.S. Shankarappa // *Emerg. Infect. Dis.* [Internet]. — 2012. — Vol. 18. [date cited]. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1811.111457>
37. *Reina-Gonzalez G.* Enterovirus 75, a new pathogenic virus in Granada province (Spain) / Reina-Gonzalez G., Perez-Ruiz M., Avellan A. [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 566–569.
38. *Roh E.J.* Molecular identification and clinical features of enteroviral infection in children of central Korea: An overview of enteroviral epidemiology between spring 2005 and autumn 2006 / E.J. Roh, Y.M. Jin, E.H. Chung [et al.] // *Korean J. Pediatrics.* — 2009. — V. 52, № 11. — P. 1234–1240.
39. *Ryan M.D.* The complete nucleotide sequence of enterovirus type 70: relationships with other members of the picornaviridae / M.D. Ryan, O. Jenkins, P.J. Hughes [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 2291–2299.
40. *Sane F.* Fruit of the emergence of an enterovirus: acute haemorrhagic conjunctivitis / F. Sane, P. Saut S. Fronval [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* — 2008. — Vol. 66, № 5. — P. 485–492.
41. *Sapkal G.N.* Enteroviruses in patients with acute encephalitis, Uttar Pradesh, India / G.N. Sapkal, V.P. Bondre, P.V. Fulmali [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 295–298.
42. *Smura T.* The complete genome sequences for a novel enterovirus type, enterovirus 96, reflect multiple recombinations / T. Smura, S. Blomqvist, T. Hovi, M. Roivainen // *Arch. Virol.* — 2009. — Vol. 154, № 7. — P. 1157–1161.
43. *Smura T.* Enterovirus surveillance reveals proposed new serotypes and provides new insight into enterovirus 5'-untranslated region evolution // T. Smura, S. Blomqvist, A. Paananen [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88, № 9. — P. 2520–2526. — Режим доступу: <http://vir.sgmjournals.org/content/88/9/2520.full> — aff-1
44. *Smura T.* Enterovirus 94, a proposed new serotype in human enterovirus species D / T. Smura, N. Junttila, Blomqvist S. [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88, № 3. — P. 849–858.
45. *Sun Q.* Complete genome sequence of a novel human enterovirus 85 (HEV85) recombinant with an unknown new serotype HEV-B donor sequence isolated from a child with acute flaccid paralysis / Sun Q., Zhang Y., Cui H. et al. // *Genome Announc.* — 2013. — Vol. 1, № 1. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23405286> pii: e00015–12. doi: 10.1128/genomeA.00015–12.
46. *Sun Q.* Transmission of human enterovirus 85 recombinants containing new unknown serotype HEV-B donor sequences in Xinjiang Uighur Autonomous Region, China / Q. Sun, Y. Zhang, S. Zhu [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 1 — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23383202> e55480. doi: 10.1371/journal.pone.0055480.
47. *Tang J.J.* Molecular identification of human enterovirus 73 in Yunnan Province, the People's Republic of China / J.J. Tang, Z.R. Ding, B.J. Tian [et al.] // *Bing Du Xue Bao.* — 2009. — Vol. 25, № 6. — P. 407–409.

48. *Tao Z.* Complete genome sequence of an enterovirus 80 strain isolated in China / Z. Tao, N. Cui, G. Liu [et al.] // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86, № 23. — P. 13129–13130.
49. *Tao Z.* Genomic characterization of an enterovirus 97 strain isolated in Shandong, China / Z. Tao, N. Cui, A. Xu [et al.] // *Virus Genes.* — 2010. — Vol. 41, № 2. — P. 158–164.
50. *Tao Z.X.* Identification and genetic characterization of human enterovirus type 73, 75, and 97 strains of specie B isolated in Shandong province / Z.X. Tao, H.Y. Wang, A.Q. Xu [et al.] // *Bing Du Xue Bao.* — 2010. — Vol. 26, № 1. — P. 16–19.
51. *Tokarz R.* Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68 / R. Tokarz, C. S.A. Madhi [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2012. — Vol. 93, № 9. — P. 1952–1958. Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Howie%20SR-%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22694903.
52. *Virus Taxonomy: 2011 Release.* Режим доступу: <http://www.ictvonline.org/virus/Taxonomy.asp?version=2011&bhcp=1> Enterovirus // From Wikipedia, the free encyclopedia. — <http://en.wikipedia.org/wiki/Enterovirus>
53. *Wang J.* Isolation and characterization of a Chinese strain of human enterovirus 74 from a healthy child in the Tibet Autonomous Region of China / J. Wang, Y. Zhang, M. Hong [et al.] // *Archives of Virology.* — 2012. — Vol. 157, № 8. — P. 1593
54. *Wright P.W.* Acute hemorrhagic conjunctivitis / P.W. Wright, G.H. Strauss, M.P. Langford // *Am. Fam. Physician.* — 1992. — Vol. 45. — P. 173–178.
55. *Xiang Z.* Coxsackievirus A21, enterovirus 68, and acute respiratory tract infection, China / Z. Xiang, R. Gonzalez, Z. Wang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* [serial on the Internet]. — № 5. — 2012. — <http://dx.doi.org/10.3201/eid1805.111376>
56. *Xin K.W.* Enterovirus 71: pathogenesis, control and models of disease / K.W. Xin, Y. Huimin, S. Alonso // *Future Virology.* — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. 989–1004.
57. *Xu A.* The complete genome sequence of an enterovirus 76 isolate in China reveals a recombination event / A. Xu, Z. Tao, X. Lin [et al.] // *Arch. Virol.* — 2011. — Vol. 156, № 9. — P. 1685–1689.
58. *Xu A.* The complete genome analysis of two enterovirus 96 strains isolated in China in 2005 and 2009 / A. Xu, Z. Tao, H. Wang [et al.] // *Virus Genes.* — 2011. — Vol. 42, № 3. — P. 323–330.
59. *Yamashita T.* Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries / T. Yamashita, M. Ito, H. Tsuzuki [et al.] // *J. General Virology.* — 2010. — Vol. 91. — P. 1063–1066.
60. *Yamayoshi S.* Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71 / S. Yamayoshi, Y. Yamashita, J. Li [et al.] // *Nat. Med.* — 2009. — Vol. 15, № 7. — P. 798–801.
61. *Yozwiak N.L.* Human enterovirus 109: a novel interspecies recombinant enterovirus isolated from a case of acute pediatric respiratory illness in Nicaragua / N.L. Yozwiak, P. A. Gordon [et al.] // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 18. — P. 9047–9058.
62. *Zhu B.* Etiology of hand, foot and mouth disease in Guangzhou in 2008 / B. Zhu, J.Y. Zhong, H.M. Xia [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chines Journal of pediatric* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 127–130.

ПИТАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ЕНТЕРОВІРУСІВ ЛЮДИНИ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ЇХ ДЕЯКИХ “НОВИХ” ТИПІВ

В.І. Задорожна

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, Київ. Стрімкий розвиток вірусології впродовж останніх десятиліть дозволив переглянути таксономію пікорнавірусів, зокрема ентеровірусів, число ідентифікованих типів яких збільшилося майже в 2 рази. З’явилися нові дані відносно їх ролі в інфекційній і соматичній патології. Молекулярно-епідеміологічні дослідження дозволяють простежити формування і еволюцію як нових, так і відомих типів ентеровірусів людини.

Ключові слова: ентеровіруси людини, вірус Коксакі А, вірус Коксакі В, ECHO, нові типи ентеровірусів.

QUESTIONS OF CLASSIFICATION OF HUMAN ENTEROVIRUSES AND DESCRIPTION OF SOME “NEW” ENTEROVIRUS TYPES

V.I. Zadorozhna

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv Swift development of virology during the last decades allowed to revise taxonomy of picornaviruses, including enteroviruses. The number of the identified types of enteroviruses increased almost in 2 times. New data appeared in relation to their role in infectious and somatic pathology. Molecular epidemiology research allow to trace forming and evolution of both new and well-known types of human enteroviruses.

Key words: human enteroviruses, Coxsackievirus A, Coxsackievirus B, ECHO, new types of enteroviruses.

А.В. Мокиенко

БИОПЛЕНКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ЭКОСИСТЕМ: ОТ ИНФЕКЦИИ ДО БАКТЕРИОЦИНОГЕНИИ

ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

*Обзор посвящен актуальной проблеме биопленок госпитальных экосистем как фактора возникновения и распространения возбудителей нозокомиальных инфекций. Приведены данные литературы, согласно которым внесение бактериоцинов приводит к уменьшению процента покрытия образцов биопленкой в 3–10 раз на протяжении всего периода наблюдения. Поэтому бактериоцины можно рассматривать как эффективное средство влияния на планктонную и биопленочную формы *P. aeruginosa*, которое позволяет регулировать численность микроорганизмов в бактериальных популяциях независимо от формы их существования. Представлены результаты исследований по оценке бактерицидности подземных природных минеральных вод. Высказано предположение о возможности создания искусственных биопленок из бактерицидных штаммов бактерий, которые либо будут создавать защитную биопленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, либо замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме.*

Ключевые слова: биопленки, госпитальные экосистемы, бактерицидность, бактериоциногенез.

Характерным признаком эпидемического процесса в современных условиях является принципиальное изменение взаимодействия патогенов с организмом хозяина, поскольку преобладающими возбудителями являются условно-патогенные, убиквитарные (повсеместные, вездесущие) микроорганизмы. Особенность этой микробиоты состоит в оппортунизме и длительной персистенции в организме хозяина и в объектах окружающей среды, куда с полным правом следует отнести госпитальные экосистемы. Следует отметить, что в определенных условиях стресса (метаболического при дефиците питательных веществ, окислительного при воздействии антибиотиков и биоцидов) такие бактерии могут входить в *VBNC*-состояние (*Viable, But Non Culturable* — жизнеспособные, но не культивирующиеся). В этом случае бактерии не растут на стандартных культуральных средах, но сохраняют определенные признаки живых клеток, в частности, дыхательную активность

и поглощение субстрата. Результатом этих метаморфоз является появление стертых, атипичных, вялотекущих, хронических патологических процессов или бессимптомных форм заболеваний, частота которых оказывается неизмеримо выше, чем острых инфекций. Превалирующей становится спорадическая (нерегистрируемая) заболеваемость, а не вспышечная, которая традиционно фиксируется.

В недавно опубликованной работе [4] мы попытались обобщить данные литературы и результаты собственных исследований по оценке значимости биопленок госпитальных экосистем как факторов возникновения и распространения нозокомиальных инфекций. Центральное место в нашем анализе заняли работы R.M. Donlan и J.W. Costerton [33], мнение которых разделяют все исследователи этой проблемы: основным источником нозокомиальных инфекций и фактором персистенции их возбудителей в госпитальных экосистемах, от воздуха и воды до внутренней поверхности катетеров и систем организма, являются биопленки.

Анализ показывает: биопленка — это не хаотичный конгломерат микробов, не связанных между собой, а самоорганизующаяся, самодостаточная, регулируемая система, которую по праву можно назвать самостоятельной формой биоты и важнейшей биотической составляющей биосферы.

Фундаментальные принципы организации биопленок состоят в следующем.

1. Убиквитарность биопленок как основной доминанты существования бактерий в окружающей среде (более чем 99,9% бактерий растут в биопленках на широком разнообразии поверхностей) [40].

2. Оппортунизм бактерий биопленки, которые с удобством и выгодой используют возможность пребывать в организме как бессимптомно (*Staphylococcus aureus* как условно — патогенный микроорганизм обнаруживается в носоглотке 20–30% здоровых взрослых лиц), так и вызывать острые

и хронические инфекции, вплоть до септических состояний, при иммунодефицитах различного генеза.

3. Наличие высокорезистентных к антибиотикам клеток — персистеров: выжившие персистеры восстанавливают исходную популяцию биопленки. Персистеры — это альтруистические клетки, жертвующие быстрым размножением ради выживания популяции родственных клеток в присутствии летальных факторов. Исследования показали, что проблемы лечения инфекций, связанных с бактериальными биопленками, в значительной степени определяются наличием в них персистеров [12].

4. Наличие экзополисахаридного матрикса, который на 95% состоит из воды [31] и представляет собой одновременно “тело” биопленки и субстрат для обмена генетической информацией и сигнальными молекулами.

5. Множественная антибиотикорезистентность бактерий биопленки — такой термин ранее не применялся, но необходимость в нем давно назрела.

Здесь позволим некоторую ремарку, поскольку мы внесли свой скромный вклад в анализ этой проблемы, предложив единство природы резистентности как ядро концепции персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды, центральное место в которой занимают биопленки систем питьевой и сточной вод как идеальный субстрат для горизонтальной передачи генов на плазидах между микроорганизмами различных форм резистентности [8, 16, 17, 24]. Наша гипотеза корреспондируется с точками зрения S.B. Levy [37] и A.P. Fraise [35] об активном выведении (active efflux), как общем механизме резистентности к биоцидам и антибиотикам.

Мы также предложили гипотетический механизм формирования резистентности [18] на основе фундаментальных принципов супрамолекулярной химии [25], суть которого состоит в двухстадийном процессе информационно-пространственного взаимодействия рецептора и субстрата на основе распознавания и комплементарности.

Основываясь на фундаментальной биомедицинской парадигме гормезиса (стимулирующего действия умеренных доз стрессоров), согласно которой малые дозы вызывают стимуляцию, а большие — ингибирование биологических показателей, в том числе у вирусов и бактерий [10], мы предположили, что хлор в остаточных концентрациях в комплексе с другими факторами

оказывает горметическое стимулирующее влияние на рост водных патогенов, внося свой вклад в персистенцию их циркуляции в водной среде и питьевой воде [19]. Это согласовывается с данными литературы об экспрессии синтеза белков, вовлеченных в клеточные механизмы защиты против окислительного стресса, в результате чего формируется адаптация или резистентность к хлору у *Legionella pneumophila* [38], *Escherichia coli* O157:H7 [44] и *Salmonella enterica, enteritidis* и *typhimurium* [45].

Таким образом, гормезис, как результат сублетального стресса, есть не что иное, как универсальный механизм формирования устойчивых к внешним воздействиям бактерий, которые в биопленке находят свою экологическую нишу для дальнейшего возрастания устойчивости к этому стрессу. Это своего рода известный в патологической физиологии “порочный круг”, когда причина и следствие в формировании патологии постоянно меняются, усугубляя патологический процесс.

6. Устойчивость биопленок к внешним физическим воздействиям, например, парадоксальная способность формироваться с большей скоростью в турбулентных (образовавшаяся структура является очень вязкоупругой и эластичной [42]), а не в ламинарных потоках (биопленки имеют низкий предел прочности и легко деформируются [33]).

7. Наличие quorum-sensing — ощущения кворума — способности бактерий общаться сигнальными молекулами (автоиндукторами) от каждой индивидуальной бактерии, что позволяет их колониям в биопленке регулировать коллективное поведение и функционировать как единый организм с самостоятельными системами регуляции движения, роста, защиты, размножения, токсичности и вирулентности [43].

8. Ассоциация со свободно — живущими амебами (FLA), например *Hartmannella vermiformis* и *Acanthamoeba castellanii*, амебо-резистентных бактерий (ARB), чаще всего *Legionella spp.* и нетуберкулезных *Mycobacterium spp.*, подтверждением чему является работа [31] и наши предыдущие публикации [14, 15], согласно которым FLA являются резервуаром для этих ARB, что подчеркивает важность учета амеб при контроле качества воды в больницах. Показано, что биопленки не только обеспечивают защиту бактерий, но и дают возможность активно обороняться от клеток, пытающихся фагоцитировать биопленку.

По разным оценкам, с биопленками связаны от 60% [12] до 80% [33] заболеваний человека.

Мы схематично очертили значимость биопленок в наиболее манифестных патологиях. Однако, не будет преувеличением сказать, что это только верхушка айсберга. В настоящее время очевидно существование ассоциации между возникновением биопленок и инфекцией при определенных патологиях. Микроорганизмы, внеклеточные компоненты биопленки, ее природа и характер патогенности изменяются от одних условий болезни к следующим. Однако, в каждом конкретном случае существуют определенные общие неизменные закономерности: продукция внеклеточного матричного полимера, устойчивость к антимикробным средствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной защиты [33].

Результаты эпидемиологических исследований неопровержимо свидетельствуют о роли биопленок в инфекционных болезнях и в результате медицинского вмешательства. Это может быть особенно важным для пациентов с теми или иными явлениями иммунодефицита. Предложенные механизмы такой взаимосвязи, по данным [33] следующие:

- отделение клеток или их скоплений из биопленок медицинских устройств в кровотоки или в мочевыводящие пути;
- продукция эндотоксинов,
- устойчивость к иммунной системе организма,
- образование ниши для генерирования устойчивых микроорганизмов (при обмене плазмидами, несущими гены резистентности).

В связи с изложенным возникает вполне справедливый вопрос: как гарантированно удалить биопленки. Именно так, а не иначе, поскольку минимальное их количество всегда и при всех адекватных условиях обеспечит прежний (а может и более бурный) рост и выживание.

Здесь уместно вспомнить мнение Rodney M. Donlan и J. William Costerton [33]: “Все попытки контроля за формированием биопленки в промышленных системах потерпели неудачу. Следует ожидать равную нехватку успеха при таком же подходе к медицинским устройствам”. Заканчивая этот обзор, авторы акцентируют: необходимо исследовать любую инфекцию, возбудитель которой резистентен к антибиотикам и к системам иммунной защиты, с экспрессией соответствующих генов, кодирующих невосприимчивый бактериальный фенотип. Кроме того, необходимо рассматривать фенотип биопленки каждого возбудителя хронической инфекции для получения новых вакцин и антибиотиков, направленных на инактивацию биопленок как источника многих болезней.

Здесь следует упомянуть о новых стратегиях борьбы с биопленками. Например, препараты с наночастицами Ag, Cu, Ag+Cu при внесении в биосистему со сформированными за 48 часов биопленками штаммов *P. aeruginosa* приводили к значительному их уменьшению при всех исследованных концентрациях [21]; ферментный препарат “Циторецифен-М” при внесении в концентрации 25 мг/мл в биосистему из уже сформированной штаммами *P. aeruginosa* биопленкой приводил к ее существенному уменьшению [22]; после примененного лазерного облучения установлено изменение структуры сформированной на протяжении 24 часов штаммами *P. aeruginosa* биопленки, которое проявляется в нарушении многоэтажной конструкции биопленки, уменьшении плотности бактериальных клеток и разрывах в пленкоподобной матрице [9].

Анализ значимости актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций *S. aureus*, *P. aeruginosa* в формировании биопленок показал, что эти возбудители наиболее часто поражают пациентов, а их выделение из всевозможных объектов внутрибольничной среды дает все основания рассматривать их как наиболее частых и опасных причин нозокомиальных инфекций. Здесь следует обратить внимание на ряд обстоятельств, которые лежат в основе чрезвычайно тяжело поддающейся терапии инфекционных патологий, вызванных этими бактериями. Первое — это многофакторность формирования стафилококками биопленок за счет автоиндукторов в системе quorum sensing, что определяет способность этого микроорганизма к высокой адаптации к факторам окружающей среды и иммунной системы, состоящей, в том числе, миграции свободных микроорганизмов из биопленок и обратно в процессе персистенции в макроорганизме [36]. Второе — механизм взаимосвязи апоптоза определенных бактерий *P. aeruginosa* в биопленке с освобождением *Psl* на поверхности этих клеток, разрушением существующей матрицы и выходом бактерий за пределы биопленки [41].

Вместе с тем, следует учитывать способность *P. aeruginosa* к бактерициногении. Бактериоцины — это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ, преимущественно белковой природы, которые синтезируются большинством бактерий и характеризуются бактерицидным действием относительно представителей филогенетически близких видов [2]. К данной группе относятся киллерные факторы с разными морфологическими

и биохимическими свойствами: пептиды, низкомолекулярные белки, ферменты, фагоподобные структуры [28]. Узкая специфичность действия и белковая природа бактериоцинов отличает их от классических антибиотиков [34]. Ранее было показано, что бактериоцины отдельных штаммов *P. aeruginosa* характеризуются высокими показателями киллерной активности, которая может достигать 26 млн ЕА/мл [3, 6] и, при этом, способны угнетать рост более чем 75% использованных в работе культур того же вида [1].

Установлено, что внесение бактериоцинов штамма *P. aeruginosa* УКМ В-330 к индикаторной культуре *P. aeruginosa* УКМ В-12 приводит к снижению количества клеток в биопленочной форме на 2 порядка по сравнению с таким в контрольных вариантах на 1 сутки культивирования [7]. В дальнейшем, а также относительно микроорганизмов в планктонной форме, антимикробного действия данных веществ не наблюдалось. Бактериоцины, выделенные из культуры *P. aeruginosa* УКМ В-333, действовали на клетки в обеих формах. При этом, в опытном варианте наблюдалось уменьшение количества микроорганизмов в составе биопленки в 60 и в 5 раз, а в планктонной форме — в 1200 и в 4 раза на 1 и 2 сутки, соответственно [7]. Возможность воздействия на биопленочную форму бактерий очевидно связана с нуклеазными свойствами, которые были показаны у описанных бактериоцинов [29]. Вещества *P. aeruginosa* УКМ В-353 такими свойствами не обладали и действовали исключительно на микроорганизмы в планктонной форме, приводя к снижению их численности в опытных вариантах в 2 и 8 раз в течение первых двух суток культивирования. Также необходимо отметить, что внесение исследуемых бактериоцинов приводило к уменьшению процента покрытия образцов биопленкой в 3–10 раз на протяжении всего периода наблюдения [7]. Таким образом, бактериоцины можно рассматривать как эффективное средство влияния на планктонную и биопленочную формы *P. aeruginosa*, которое позволяют регулировать численность микроорганизмов в бактериальных популяциях независимо от формы их существования.

Полученные результаты согласовываются с данными [39], согласно которым значительная часть известных вторичных метаболитов, произведенных штаммами флуоресцирующих псевдомонад, обладают антибиотической или фитотоксической активностью. Большинство антибиотиков, изолированных из фильтратов культур *Pseudomonas spp.*,

являются феназинами, пирролнитрил-типичными антибиотиками, пиокомпонентами и производными индола, которые относятся к классу азотсодержащих гетероциклов. Другой класс вторичных продуктов метаболизма бактерий рода *Pseudomonas* включает необычные аминокислоты и пептиды. В дополнение к этим двум главным группам вторичных метаболитов относятся некоторые гликолипиды, липиды и алифатические соединения. Bergstrom и соавт. [30] сообщали об экстракции пиожирной кислоты, антибиотика, эффективного по отношению к *M. tuberculosis*, из клеток *P. aeruginosa*.

В настоящее время образование антибиотиков некоторыми флуоресцирующими видами *Pseudomonas spp.* считается важным фактором в конкурентовании микроорганизмов, причем признается многообразие антибиотиков, продуцируемых разными видами. Флуоресцирующие виды *Pseudomonas spp.* являются самой крупной и, вероятно, наиболее многообещающей группой бактерий из-за их способности к быстрой и активной колонизации и к предотвращению инфицирования патогенными микроорганизмами [40].

В этом плане представляет интерес бактерицидное действие минеральных вод, которое подробно изучено в диссертационной работе [20], обосновано методически [13, 23] и получило дальнейшее развитие в исследованиях по гигиеническому обоснованию улучшения качества фасованной минеральной природной лечебно-столовой воды [26].

Среди общего числа сапрофитных микроорганизмов из фасованной негазированной минеральной воды (МВ) до и после фильтрации и сатурации выделены пять штаммов, которые исследованы на биологические свойства и идентифицированы в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины.

Установлено, что полученные штаммы являются представителями 4 родов: *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Kryptococcus* и *Flavobacterium*. Изолят 1 был классифицирован как *P. libanensis*, изолят 2 отнесен к виду *V. metschnikovii*, изолят 3 идентифицирован как *P. veronii*, изолят 5 принадлежал к *Kryptococcus sedentarius*, изолят 6 являлся представителем *Flavobacterium saliperosum*.

Идентифицированные микроорганизмы проверены на способность влиять на развитие условно-патогенных микроорганизмов.

Установлено антагонистическое действие штаммов *P. libanensis* на развитие *Enterococcus*

faecalis и *P. aeruginosa*; *V. metschnikovii* — на *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *E. coli*; *K. sedentarius* — на *S. epidermidis*, *S. aureus* и *E. faecalis*; *F. saliperosum* — на *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*; *E. coli*. Только один штамм *P. veronii*, в отличие от других видов бактерий, стимулировал развитие *E. coli* [26].

Это подтверждает результаты предшествующих наблюдений о бактерицидном действии микрофлоры минеральной воды “Нафтуса” на некоторые условно-патогенные бактерии, выделенные у больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей [11]. Среди 326 испытанных штаммов 112 подавляли рост *S. pyogenes*, 43 — *E. coli*, 39 — *Candida albicans*, 9 — *P. aeruginosa*.

Вышеизложенное согласуется с недавней работой по антибиопленковой активности морских бактерий *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 [27] по отношению к смешанной биопленке, сформированной из *Bacillus sp.* штамм 4J6, но в которой доминировали штаммы *Paracoccus sp.* (4M6) и *Vibrio sp.* (D01). Супернатант *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 (жидкая культура SN3J6) обладал антибактериальной активностью против свободно живущих *Paracoccus sp.* (4M6) и *Vibrio sp.* (D01), ингибировал их способность размножаться на биопленках отдельных штаммов и вызывал рост числа нежизнеспособных клеток в 48-часовых

биопленках. Биопленка чувствительных штаммов была уменьшена 3–530-кратно, проценты нежизнеспособных клеток увеличены 3–225-кратно. Что особенно важно, *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 — жидкая культура SN3J6 ингибировал формирование биопленки, сформированной тремя штаммами *P. aeruginosa*, *S. enterica* и *E. coli*. Такая активность антибиопленки обнаружена впервые и открывает множество применений для *Pseudoalteromonas sp.* 3J6 и/или ее активных экзопродуктов в стратегиях профилактики биопленки.

Такое сопоставление дает нам право на совершенно парадоксальное, на первый взгляд, суждение, которое можно рассматривать как вывод из предшествующего анализа: если биопленку невозможно удалить биоцидами и антибиотиками, то почему человеку не переформатировать свои отношения с ней из антагонистических в симбиотические, создавая искусственные биопленки из бактерицидных штаммов бактерий, которые либо будут создавать защитную пленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, либо замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме. Последнее открывает совершенно иные перспективы изучения биопленок для обоснования разумного их сосуществования с человеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балко А.Б. Антисинегнойная активность бактериоцинодобных веществ бактерий рода *Pseudomonas* / А.Б. Балко, Л.В. Авдеева // Биология — наука XXI века: Материалы 15-ой Международной Пушинской школы-конференции молодых ученых (18–22 апреля 2011 г.). — Пушино, Россия, 2011. — С. 193–194.
2. Балко А.Б. Характеристика, свойства, перспектива применения бактериоцинов / А.Б. Балко // Микробиол. журн. — 2012. — Т. 74, № 6. — С. 54–61.
3. Балко А.Б. Оптимизация условий индукции бактериоцинов *Pseudomonas aeruginosa* / А.Б. Балко, В.В. Видасов, Л.В. Авдеева // Микробиол. журн. — 2013. — Т. 75, № 1. — С. 58–64.
4. Биопленки госпитальных экосистем: состояние проблемы и современные подходы к ее решению / Под ред. А.В. Мокиенко, В.А. Пушкиной, А.И. Гоженко. — Одесса: ТОВ ВНП “Интерсервис”, 2014. — 578 с.
5. Бутилированная вода: типы, состав, нормативы / под ред. Д. Сениор, Н. Деге; пер. с англ. Е. Бровниковой, Т. Зверевич. — С-Пб.: Профессия, 2006. — 424 с.
6. Видасов В.В. Особливості отримання окремих типів бактеріоцинів *Pseudomonas aeruginosa* / В.В. Видасов, О.Б. Балко, Л.В. Авдеева // Naukowa przestrzeń Europy — 2013: Materiały IX międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji (07–15 kwietnia 2013). — Vol. 30. Nauk biologicznych. Chemia i chemiczne technologie. Geografia i geologia. — Przemysł: Nauka i studia, 2013. — С. 23–25.
7. Влияние бактериоцинов на планктонную и биопленочную формы *Pseudomonas aeruginosa* / О.И. Балко, А.Б. Балко, Л.В. Авдеева [и др.] // Тези доповідей XIII з'їзду Товариства мікробіологів ім. С.М. Виноградського, Ялта, 01–06 жовтня 2013 р., “Патент”, 2013. — С. 312.
8. Вода и водно — обусловленные инфекции / А.В. Мокиенко, А.И. Гоженко, Н. Ф. Петренко [и др.] / Одесса: ООО “РА “АРТ-В”. — 2008. — Т. 2. — 288 с.
9. Вплив лазерного опромінення на структуру біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, В.О. Каневський [та ін.] Профілактична медицина. — 2012. — № 2 (18). — С. 36–41.
10. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 2 — 3. — С. 13–23.
11. Конотоп Г.И. Изучение микрофлоры минеральной воды “Нафтуса” в процессе эксплуатации трускавецкого месторождения : автореф. дис. к. б. н.: 03.00.07 / Г.И. Конотоп; Ордена Трудового Красного Знамени Институт микробиологии и вирусологии им. ак. Д.К. Заболотного. — Киев, 1983. — 22 с.

12. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок / К. Льюис // Биохимия. — 2005. — Т. 70, Вып. 2. — С. 327–336.
13. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 25. 08. 2010 р., № 717.
14. Мокиенко А.В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение третье). Нетуберкулезные микобактерии в воде как фактор риска заболеваемости населения / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Вода і водоочисні технології. — 2007. — № 3 (23). — С. 41–51.
15. Мокиенко А.В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение второе) Legionella pneumophila как опасный загрязнитель воды / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Вода і водоочисні технології. — 2007. — № 2 (22). — С. 43–45.
16. Мокиенко А.В. Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды / А. В. Мокиенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 40–50.
17. Мокиенко А.В. Эколого-гигиенические основы безопасности воды, обеззараженной диоксидом хлора: дис.... д. мед. н.: 14.02.01 / А.В. Мокиенко; ГУ“Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева АМН Украины”. — К., 2009. — 348 с.
18. Мокієнко А.В. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. — 2010. — № 8. — С. 49–56.
19. Мокієнко А.В. Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? / А.В. Мокієнко, А.І. Гоженко, Н.Ф. Петренко // Вісник національної академії наук України. — 2012. — № 11. — С. 32–40.
20. Николенко С.И. Микрофлора слабоминерализованных вод типа “Нафтуса” и ее влияние на их бальнеологические свойства: дис. к. б. н.: 03.00.07, 145.00.34 / С.И. Николенко; Одесский научно-исследовательский институт курортологии. — Одесса, 1988. — 180 с.
21. Покас О.В. Вивчення дії препаратів з наночастинками на здатність до утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас // Профілактична медицина. — 2012. — № 1 (17). — С. 37–42.
22. Покас О.В. Дія ферментного препарату “Циторецифен-М” на здатність до утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, Т.С. Тодосійчук // Профілактична медицина. — 2011. — № 2 (14). — С. 81–85.
23. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів — Ч. 2. Мікробіологічні дослідження / С.І. Николенко, С.М. Глуховська, О.М. Хмелєвська [та ін.] — Київ: “КІМ”, 2011. — 52 с.
24. Сердюк А.М. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) / А.М. Сердюк, А.І. Гоженко, А.В. Мокієнко [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 705–718.
25. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж. — М. Лен; Пер. с англ. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
26. Хмелєвська О.М. Гігієнічне обґрунтування покращення якості фасованої природної мінеральної лікувально-столової води: автореф. дис. к. б. н.: 14.02.01 / О.М. Хмелєвська; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. — Київ, 2013. — 24 с.
27. Antibiofilm Activity of the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas* sp. Strain 3J6 / A. Dheilly, E. Soum-Soutéra, G.L. Klein [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 3452–3461.
28. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic / F. Desriac, D. Defer, N. Bourgougnon [et al.] // Mar. Drugs. — 2010. — Vol. 8, № 4. — P. 1153–1177.
29. Balko O.B. Pyocins as effective means against *Pseudomonas aeruginosa* / O.B. Balko, O.I. Balko, L.V. Avdeeva // Пути развития биотехнологии в Туркменистане: Материалы международной научной конференции (20–21 ноября 2013 г.). — г. Туркменбаши, Туркменистан, 2013. — С. 301–303.
30. Bergstrom S. On a metabolic product of *Pseudomonas pyocyanea*. Pyolipic acid, active against *Mycobacterium tuberculosis* / S. Bergstrom, H. Theorell, H. Davide // Ark. Kemi Mineral. Geol. — 1947. — Vol. 23A. — P. 1–12.
31. Biodiversity of Amoebae and Amoeba-Resisting Bacteria in a Hospital Water Network / V. Thomas, K. Herrera-Rimann, D.S. Blanc [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. — 2006. — Vol. 72, № 4. — P. 2428–2438.
32. Characklis W.G. Biofilms: a basis for an interdisciplinary approach / W.G. Characklis, K.C. Marshall // In W.G. Characklis and K. C. Marshall (ed.), Biofilms. John Wiley & Sons, New York, N.Y. — 1990. — P. 3–15.
33. Donlan R.M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clinical Microbiology Reviews. — 2002. — Vol. 15, № 2. — P. 167–193.
34. Daw M.A. Bacteriocins: Nature, Function and Structure / M.A. Daw, F.R. Falkner // Micron. — 1996. — Vol. 27, № 6. — P. 467–479.
35. Fraise A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance — a cause for concern? / A.P. Fraise // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2002. — Vol. 49. — P. 11–12.
36. Gotz F. Staphylococcus and biofilms / F. Gotz // Mol. Microbiol. — 2002. — Vol. 43. — P. 1367–1378.
37. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance / S.B. Levy // J. Appl. Microbiol. — 2002. — Vol. 92. — P. 65S–71S.
38. Legionella pneumophila transcriptional response to chlorine treatment / C. Bodet, T. Sahr, M. Dupuy [et al.] // Water Research. — 2012. — Vol. 46, № 3. — P. 808–816.
39. Leisinger T. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads / T. Leisinger, R. Margraff // Microbiological Reviews. — 1979. — Vol. 43. — P. 422–442.
40. Microbial biofilms / J.W. Costerton, Z. Lewandowski, D.E. Caldwell [et al.] // Annu. Rev. Microbiol. — 1995. — Vol. 49. — P. 711–745.
41. Mulcahy H. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / H. Mulcahy, L. Charron-Mazenod, S. Lewenza // PLoS Pathogs. — 2008. — V. 4. — P. e1000213.
42. Oscillation characteristics of biofilm streamers in turbulent flowing water as related to drag and pressure drop / P. Stoodley, Z. Lewandowski, J.D. Boyle [et al.] // Biotechnol. Bioeng. — 1998. — Vol. 57. — P. 536–544.

43. *Rumbaugh K.P.* The role of quorum sensing in the in vivo virulence of *Pseudomonas aeruginosa* / K.P. Rumbaugh, J.A. Griswold, A.N. Hamood // *Microbes Infect.* — 2000. — Vol. 2. — P. 1721–1731.
44. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress / S. Wang, K. Deng, S. Zaremba [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* — 2009. — Vol. 75, № 19. — P. 6110–6123.
45. Transcriptomic responses of *Salmonella enterica* serovars enteritidis and typhimurium to chlorine-based oxidative stress / S. Wang, A.M. Phillippy, K. Deng [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* — 2010. — Vol. 76, № 15. — P. 5013–5024.

БІОПЛІВКИ ШПИТАЛЬНИХ ЕКОСИСТЕМ: ВІД ІНФЕКЦІЇ ДО БАКТЕРІОЦИНОГЕНІЇ

А.В. Мокієнко

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, Одеса, Україна
Огляд присвячений актуальній проблемі біоплівки шпитальних екосистем як фактора виникнення і поширення збудників нозокоміальних інфекцій. Наведені дані літератури, згідно з якими внесення бактеріоцинів приводить до зменшення відсотка покриття зразків біоплівкою в 3–10 раз протягом усього періоду спостереження. Тому бактеріоцини можна розглядати як ефективний засіб впливу на планктонну і біоплівову форми *P. aeruginosa*, який дозволяє регулювати чисельність мікроорганізмів у бактеріальних популяціях незалежно від форми їх існування. Представлені результати досліджень по оцінці бактерицидності підземних природних мінеральних вод. Висловлено припущення про можливість створення штучних біоплівок з бактерицидних штамів бактерій, які або будуть створювати захисну біоплівку на епідемічно значимих медичних пристроях і поверхнях, або заміщати інфектні біоплівки на бактерицидні в живому організмі.

Ключові слова: біоплівки, шпитальні екосистеми, бактерицидність, бактеріоциногенія.

BIOFILM HOSPITAL ECOSYSTEM: FROM INFECTION TO THE BACTERIOTSINOGENII

A.V. Mokiienko

SE “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health”, Odessa, Ukraine
The review is devoted to the actual problem of hospital biofilm ecosystems as a factor in the emergence and spread of nosocomial infections. The data of literature, according to which the application of bacteriocins reduces the percent coverage biofilm samples 3–10 times throughout the observation period. Therefore, bacteriocins can be regarded as an effective means of influence on planktonic and biofilm forms of *P. aeruginosa*, which allows you to adjust the number of bacteria in bacterial populations regardless of their existence. The results of studies assessing the bactericidal underground natural mineral waters. Suggested the possibility of creating artificial biofilms from bactericidal strains of bacteria that will either create a protective biofilm on epidemiologically significant medical devices and surfaces or replace infective biofilm bactericidal in vivo.

Key words: biofilm, hospital ecosystems, bactericidal, bacteriotsinogeniya.

УДК 615.326

Д.С. Янковский¹, В.П. Ширококов², Г.С. Дымент¹

СОЗДАНИЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ И ГЕЛЯ СМЕКТИТА

¹Научно-производственная компания “О.Д. Пролисок”, Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Разработана технология получения геля смектита глубокой очистки. Установлено его позитивное воздействие на рост и биологическую активность анаэробных сахаролитических бактерий.

Созданы новые мультипробиотики на основе концентрированной биомассы мультикомпонентного симбиоза пробиотических бактерий и геля смектита.
Ключевые слова: смектит, пробиотики, сахаролитические анаэробы, энтеросорбент, “Симбитер®форте”.

© Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Дымент

В области создания средств пробиотического действия возрастающий интерес вызывает направление, основанное на конструировании комплексных препаратов, состоящих из пробиотической микрофлоры и энтеросорбентов различной природы. Большая часть пробиотиков этой группы представляет собой микробную биомассу, иммобилизованную на частицах сорбирующего вещества. По мнению специалистов, иммобилизованные пробиотики лучше выживают в условиях желудочно-кишечного тракта, в связи с чем, более эффективно устраняют дисбиотические расстройства [5, 15]. Однако энтеросорбенты с крупными частицами, которые используются для иммобилизации бактериальных клеток, не всегда способствуют повышению эффективности пробиотического лечения. Крупнодисперсные сорбенты могут нарушать баланс жизненно важных элементов в организме или сопровождаться побочными реакциями [1]. В связи с этим курсы применения угольных сорбентов, которые наиболее часто используются при создании иммобилизованных пробиотиков, не могут быть продолжительными. Активированный уголь не обладает выраженной селективностью связывания и при длительном его применении возможны функциональные расстройства пищеварения. За счет неселективной сорбции в организме снижается уровень витаминов, гормонов, некоторых микроэлементов, что может повлечь за собой серьезные метаболические нарушения, а способность сорбента связывать микробные клетки может приводить к дополнительному повреждению ценозных биопленок и углублению дисбиотических расстройств. Применение активированного угля особенно противопоказано при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода, желудка, кишечника, а также при желудочно-кишечных кровотечениях, то есть заболеваниях, ассоциированных с наиболее тяжелыми повреждениями микробиологической системы [1, 2, 15].

Поэтому при создании средств комплексной пробиотически-эфферентной терапии важным вопросом является выбор оптимального носителя бактериальных клеток. Используемое для этих целей вещество должно обладать свойствами эффективного энтеросорбента, а также способствовать созданию условий для сохранения жизнедеятельности и метаболической активности пробиотических микроорганизмов при транзите через агрессивные отделы пищеварительного тракта. Кроме того, используемый сорбент должен

оказывать позитивное воздействие на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта человека и не нарушать состав индигенной микрофлоры.

Одним из перспективных видов энтеросорбентов, прошедших многовековые клинические исследования, является смектит (бентонит). Смектит — это природный глинистый материал, обладающий высокими гидратационными, ионообменными и адсорбционными свойствами. Способность смектита к набуханию и адсорбции послужила основанием для использования его в фармацевтической промышленности в качестве основы для мазей, различных средств для косметологии, бальнеологии и других схем оздоровления, объединенных под термином “глинотерапия”. В последние годы смектит привлекает к себе возрастающее внимание клиницистов как эффективный энтеросорбент, удачно сочетающий высокие адсорбционные и ионообменные свойства с мягким воздействием на слизистые оболочки, исключающим возможность их повреждения [30–33].

Состав глин обычно отражает их естественное происхождение и представляет сложную смесь, в которой чистая глина составляет только 30–60% всей породы. Мощные сорбционные свойства глин приводят к тому, что глинистые месторождения часто загрязнены тяжелыми металлами, радионуклидами и другими опасными соединениями [1, 30]. Поэтому степень очистки глины от сопутствующих примесей, среди которых есть вредные для здоровья, имеет огромное значение при использовании минерала в оздоровительных целях.

Традиционные подходы к очистке смектитов приводят к разрушению уникальной природной структуры глинистого минерала и ухудшению его сорбционных, ионообменных и гелеобразующих свойств. В результате, получают “мертвый” минерал, лишенный наиболее важных природных качеств, утративший жизнеобеспечивающий смысл, который был заложен в глинах эволюцией. Поэтому работы в направлении разработки новых препаратов на основе смектитов, отличающихся высокой эффективностью и безопасностью для широкого круга пациентов, является достаточно актуальным и перспективным вопросом.

Авторами разработан метод получения геля смектита высокой очистки [6, 7]. Гель смектита, получаемый разработанным методом, представляет собой натриевую форму мелкодисперсной фракции смектита, которую извлекают из сухого природного глинистого минерала с использованием специальной запатентованной технологии,

позволяющей эффективно очистить глинистый минерал от загрязняющих минералов, тяжелых металлов, радионуклидов, микроорганизмов и при этом не только сохранить структуру минерала, но и наделить ее дополнительными полезными характеристиками [4, 7, 16].

Гель смектита может использоваться самостоятельно в качестве энтеросорбента, который эффективно связывает и выводит из организма микробные и пищевые токсины, продукты гниения, вирусы, тяжелые металлы, холестерин, защищает слизистую оболочку от агрессивного действия желчи и желудочного сока. В результате сорбции токсических продуктов микробной жизнедеятельности, повреждающих эпителий пищеварительного тракта, продуктов незавершенного метаболизма, а также благодаря обволакивающему и регене-

ракторному действию, сорбент способствует восстановлению слизистой оболочки [4, 6, 17].

Кроме того, смектиновый гель является важным компонентом новых комплексных средств пробиотической терапии — мультипробиотиков серии “Симбитер® форте” (табл. 1, рис. 1).

Мультипробиотики данной серии представляют собой полифункциональные препараты, в которых оздоровительный потенциал живой биомассы пробиотических бактерий рационально дополнен полезными свойствами геля смектита глубокой очистки и других биологически активных продуктов природного происхождения [9–12, 17].

Полезные свойства минерала в составе мультипробиотиков не ограничиваются наделением пробиотического средства адсорбционными и ионообменными характеристиками. Весьма

Таблица 1. Характеристика мультипробиотиков серии “Симбитер® форте”

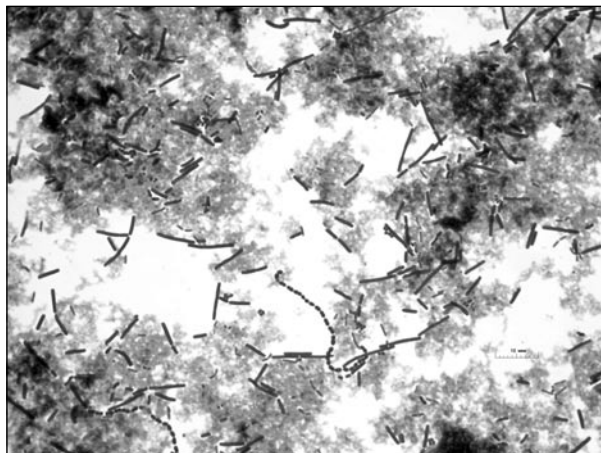
Вид диетической добавки	Состав одной дозы (10 см ³)	Показания для применения (в качестве компонента комплексной терапии)
“Симбитер® форте-М”	Биомасса пробиотических бактерий, накопленная в молочно-смектиновой среде (не менее 2×10^{10} КОЕ/дозе), 200 мг зародышей пшеницы и 200 мг смектита	Дисбиоз, интоксикация, функциональные нарушения органов пищеварительной системы, энтеровирусные инфекции, иммунодефицит, гиперхолестеринемия [4, 17, 13, 26]
“Симбитер® форте детский”	Биомасса пробиотических бактерий, накопленная в молочно-смектиновой среде (не менее 2×10^9 КОЕ/дозе), 200 мг смектита	Микроэкологические и иммунные нарушения, энтеровирусные инфекции, метаболические расстройства [12, 23, 27, 28]
“Симбитер® форте злаковый”	Биомасса пробиотических бактерий, накопленная в молочно-смектиновой среде (не менее 2×10^{10} КОЕ/дозе), 500 мг зародышей пшеницы и 200 мг смектита	Дисбиоз, интоксикация, функциональные нарушения органов пищеварительной системы, энтеровирусные инфекции, иммунодефицит, метаболические расстройства [24, 25]
“Симбитер® омега”	Биомасса пробиотических бактерий, накопленная в молочно-смектиновой среде (не менее 2×10^{10} КОЕ/дозе), 200 мг зародышей пшеницы и 200 мг смектита, 250 мг масла льна и 250 мг масла зародышей пшеницы	Сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания кишечника, колиты, гастриты, пародонтоз, метаболические и иммунные нарушения, аллергия, гиперхолестеринемия, ожирение, алкогольная интоксикация [16, 27]
“Симбитер® форте с прополисом”	Биомасса пробиотических бактерий, накопленная в молочно-смектиновой среде (не менее 2×10^{10} КОЕ/дозе), 200 мг смектита, 35 мг прополиса	Дисбиоз, интоксикация, нарушение механизмов антиоксидантной защиты, иммунодефицит, стоматологические заболевания, вирусные инфекции, интоксикации, воспалительные заболевания слизистых оболочек [11, 29]

интересным оказалось влияние геля смектита на жизнедеятельность пробиотических бактерий.

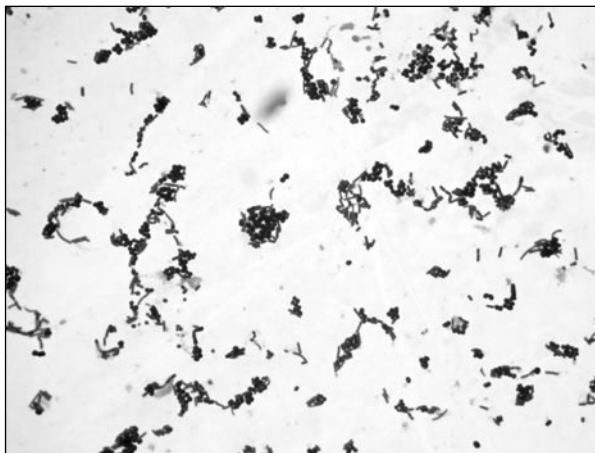
Цикл проведенных исследований выявил выраженную стимуляцию роста популяций сахаролитических анаэробов родов *Bifidobacterium*,

Lactocobacillus, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Streptococcus*.

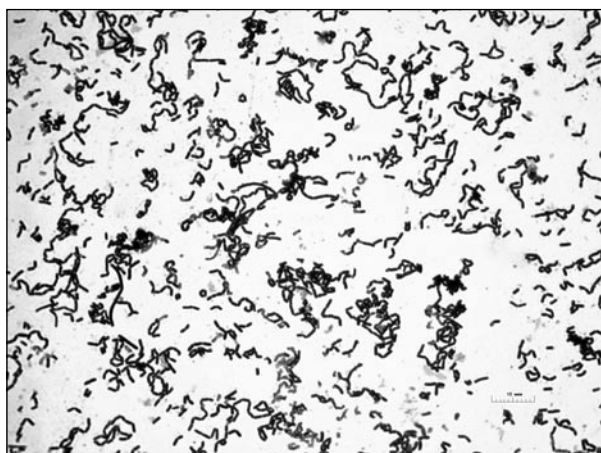
В частности, на рисунке 2 показано влияние 5%-го водного геля смектита на рост популяций двух штаммов пробиотических бактерий: *Bifidoba-*



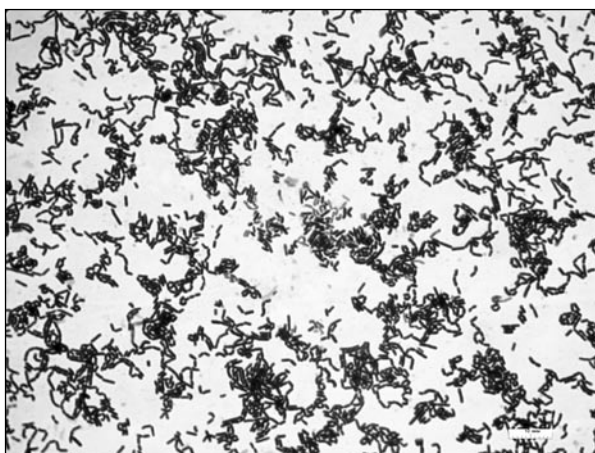
А — “Симбитер-форте”



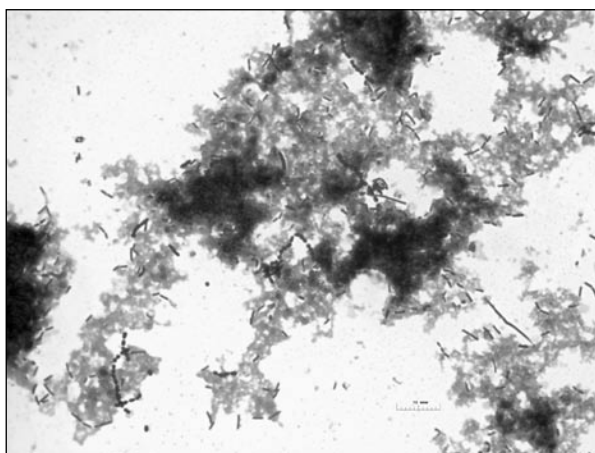
Б — “Симбитер форте с прополисом”



В — “Симбитер форте злаковый”



Г — “Симбитер форте детский”



Д — “Симбитер омега”

Рисунок 1. Микрофотографии мультипробиотиков серии “Симбитер® форте” (x1000)

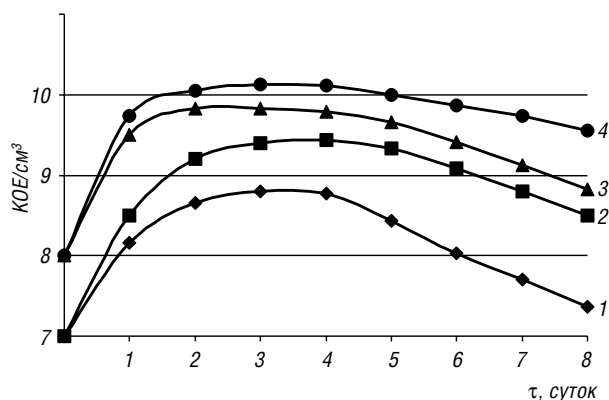


Рисунок 2. Влияние 5%-го геля смектита на развитие популяций сахаролитических пробиотических бактерий. (1 — *Bifidobacterium bifidum* IMB B-7113 в молоке; 2 — *Bifidobacterium bifidum* IMB B-7113 в молоке, разбавленном в два раза 5%-м гелем смектита; 3 — *Lactocobacillus casei* ВКПМ B-3960 в молоке; 4 — *Lactocobacillus casei* ВКПМ B-3960 в молоке, разбавленном в два раза 5%-м гелем смектита)

cterium bifidum IMB B-7113 и *Lactocobacillus casei* ВКПМ B-3960.

Как видно из рисунка, в среде, состоящей из равных количеств обезжиренного молока и 5%-го водного геля смектита, развитие культур, по сравнению со средой на основе неразбавленного молока, заметно активизируется и, кроме того, увеличивается продолжительность жизни популяций, что представляет большой практический интерес.

Очевидно, что 2-х-кратное разбавление питательной среды минеральным гелем значительно обедняет среду культивирования органическими питательными компонентами. Вместе с тем это не приводит к снижению темпа развития культуры и уровня клеточной популяции. Напротив, прослеживается заметная активизация роста популяции и продление срока ее жизнедеятельности.

Интересно, что даже при десятикратном разведении молока 5%-м гелем смектита, несмотря на некоторое снижение скорости роста культуры, уровень клеточной популяции анаэробов в стационарной фазе не уступает концентрации клеток в неразбавленном молоке [17].

Одним механизмом стимуляции сахаролитических бактерий является связывание смектитом кислорода и формирование благоприятных для этих микроорганизмов анаэробных условий. Кроме того, смектит активизирует развитие пробиотических бактерий за счет содержащихся в нем ценных для минеральных соединений, необходимых для жизненных процессов. Вероятно, существуют и другие механизмы стимуляции, сформированные

эволюционно, но еще недостаточно изученные. Известно, что бактерии являются активными и массовыми участниками геохимического круговорота глинистых минералов. При этом они выполняют функцию биогенных катализаторов природных процессов. Бактерии могут использовать минеральный субстрат в качестве донора или акцептора электронов, переводя энергию химических связей в энергию АТФ. Отдельные химические элементы глины могут использоваться в метаболических реакциях [3].

Наши исследования показали, что природные глинистые экосистемы заселены разнообразными микробными сообществами. Их микробные компоненты способны оптимизировать условия для своей жизнедеятельности, используя при этом как собственный биосинтетический потенциал, синергетически возрастающий в консорциуме, так и энергетический и химический потенциалы глинистой матрицы [18–22]. Поэтому стимулирующий эффект смектита на различные микробные системы является логически объяснимым.

Показано также заметное положительное влияние геля смектита на сохранение жизнедеятельных клеток в процессе хранения пробиотической биомассы. В то время как биомасса клеток сахаролитических анаэробов, полученная при культивировании их клеток в молоке, через 4 месяца выдержки при температуре 4–6°C снижается в 30–40 раз, то при использовании геля смектита всего лишь в 1,5–4 раза [17].

Гель смектита значительно улучшает ростовые показатели клеточных популяций и увеличивает резистентность пробиотических бактерий к желудочному соку и желчи. Особо выражена протекторная функция смектита относительно бактерицидных свойств желчи. Как показали наши исследования, в среде, содержащей смектит, бифидобактерии и лактобациллы сохраняют жизнеспособность в присутствии 30% желчи даже после 7-суточной инкубации при температуре 37°C.

Известно, что желчь изменяет свойства муцина и растворяет поверхностный слой слизи. За счет этого она может повреждать слизистую оболочку кишечника. При дуоденогастральном рефлюксе может также травмироваться слизистая оболочка желудка. Кроме того, в присутствии соляной кислоты желчные кислоты могут проникать через клеточные мембраны и повреждают клетки поверхностного эпителия (табл. 2).

Таблица 2. Влияние геля бентонита на рост пробиотического симбиоза и резистентность к желудочному соку и желчи

Показатель	Обезжиренное молоко	Обезжиренное молоко +5% гель бентонита (1:1)
Продолжительность lag-фазы, ч.	1,2±0,23	0,8±0,04
Концентрация клеток в конце экспоненциальной фазы развития симбиотической культуры, КОЕ/см ³	5,4±1,36×10 ⁸	19,4±2,78×10 ⁸
Сохранение жизнеспособности экспоненциальной культуры в желудочном соке (рН 2,0),% выживших клеток после двухчасовой выдержки	39,8±3,51	66,1±2,44
Сохранение жизнеспособности экспоненциальной культуры в среде с 30% желчи,% выживших клеток после 24-часовой выдержки	33,7±3,90	88,9±3,76

Поэтому способность геля смектита связывать желчные кислоты не только является одним их механизмом оптимизации условий для реализации микрофлорой своих пробиотических свойств в кишечнике, но также снижает цитотоксическое воздействие желчных кислот на слизистую оболочку за счет восстановления их физиологической энтерогепатической циркуляции. Таким образом, введение геля смектита в состав мультипробиотика рационально дополняет арсенал его свойств новыми физиологическими активностями и значительно увеличивает срок хранения жидкого пробиотического препарата за счет протекторного воздействия на анаэробные бактерии.

Использование в качестве сорбента геля смектита не требует проведения операции по иммобилизации бактериальных клеток, при которой теряется значительная часть клеток. Гель смектита не связывает микроорганизмы. Мелкодисперсный сорбент прикрепляется к поверхностным структурам бактериальных клеток и покрывает их защитным слоем, защищая от воздействия ингибирующих факторов: желудочной кислоты, желчи, лизоцима, пищеварительных ферментов и др. [9, 13].

Смектит является ценным источником макро- и микроэлементов [22]. Благодаря способности активно связывать воду, набухать и формировать гели, смектит, в отличие от многих других сорбентов, не способен оказывать повреждающее воздействие на стенку кишки, а напротив, обладает обволакивающими свойствами и способствует укреплению слизистого барьера. За счет способности нормализовать кислотно-щелочной баланс

в организме, смектит оптимизирует протекание биохимических процессов [1, 21].

Выводы

Перечисленные особенности геля смектита позволяют использовать комплексный бактериально-смектитовый препарат длительными курсами, в том числе при лечении детей раннего возраста, без опасности развития отрицательных эффектов пробиотически-сорбционной терапии.

Способность геля смектита активно адсорбировать энтеровирусы позволяет получить пробиотик с высокой антивирусной активностью, что актуально с учетом неуклонного увеличения частоты заболеваемости, особенно детей раннего возраста вирусными энтероколитами. Высокоочищенный смектитовый гель, в частности, успешно используется для концентрирования энтеровирусов из объектов внешней среды и клинического материала [4, 16].

Таким образом, появление новой серии комплексных средств с пробиотическими и сорбционными свойствами расширяет возможности оздоровления детей и взрослых различных возрастных групп, способствует повышению эффективности профилактики и безопасной терапии заболеваний, ассоциированных с микробиологическими, иммунными и метаболическими расстройствами.

В настоящее время серия мультипробиотиков “Симбитер® форте” включает 5 видов: “Симбитер® форте-М”; “Симбитер® форте детский”; “Симбитер® форте злаковый”; “Симбитер® омега” и “Симбитер® форте с прополисом”.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артеменко П.Д.* Современные медико-биологические проблемы использования минеральных и органических энтеросорбентов в качестве компонентов биологически активных добавок к пище / П.Д. Артеменко, А.В. Посохова, Г.А. Тарасенко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 29–32.
2. *Мазанкова Л.Н.* Энтеросорбентные препараты / Л.Н. Мазанкова // Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1998. — С. 128–135.
3. *Наймарк Е.Б.* Взаимодействие глинистых минералов с микроорганизмами: обзор экспериментальных данных / Е.Б. Наймарк, В.А. Ерощев-Шак, Н.П. Чижикова, Е.И. Компанцева // Журнал общей биологии. — 2009. — Т. 70. — № 2. — С. 155–167.
4. Применение бентонита для выявления энтеровирусов у человека и во внешней среде: Методические рекомендации / В.П. Ширококов, В.Н. Гирич, А.И. Якименко, В.В. Землянский, О.Н. Корнюшенко, А.И. Евтушенко, О.В. Салата, Е.А. Тетенева, И.И. Бойко, Т.Б. Журба. — К., 1986. — 21 с.
5. Разработка и клиническая оценка пробиотика “Бифидумбактерин форте” / А.В. Григорьев, В.М. Бондаренко, Н.А. Абрамов, А.О. Мурашова, Л.В. Феклисова, Р.П. Чуприна // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1997. — № 3. — С. 92–96.
6. Спосіб одержання гелю бентоніту для медичних цілей. / Ширококов В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. — Патент № 45163 Україна (корисна модель) А 61 К 35/66, А 61 К 35/74. — Заявл. 02.06.2009.
7. Спосіб одержання дієтичної добавки “Смектовіт” / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 69655 Україна (корисна модель) А 61 К 35/74, А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 14.10.2011.
8. Спосіб одержання дієтичної добавки “Смектовіт омега”. / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 76112 Україна (корисна модель) А 61 К 35/74, А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 31.05.2012.
9. Спосіб одержання пробіотика “Симбітер-форте” / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 34782 Україна А61К35/74, А23С9/12, С12N1/20 — Заявл. 07.03.2008, опубл. — 26.08.2008, Бюл. № 16.
10. Спосіб одержання препарату “Йодобактерин” / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 46157 Україна (корисна модель) А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 17.06.2009.
11. Спосіб одержання препарату “Апібакт форте” / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 46790 Україна (корисна модель) А 61 К 35/74, А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 17.06.2009.
12. Спосіб одержання пробіотика “Симбітер-форте дитячий”. / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Патент № 42907 Україна (корисна модель) А61К35/74, С12N1/20 А23С9/12 — Заявл. 04.03.2009.
13. Спосіб одержання пробіотика “Симбітер форте-М” / Янковський Д.С., Ширококов В.П., Димент Г.С. — Патент № 69656 Україна (корисна модель) А 61 К 35/74, А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 14.10.2011.
14. Спосіб одержання пробіотика “Симбітер омега” / Д.С. Янковський, В.П. Ширококов, Г.С. Димент. — Патент № 76111 Україна (корисна модель) А 61 К 35/74, А 23 С 9/12, С 12 N 1/20 — Заявл. 31.05.2012.
15. *Учайкин В.Ф.* Энтеросорбция — эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшонова, Н.В. Соколова // Детские инфекции. — 2005. — № 3. — С. 39–43.
16. *Ширококов В.П.* Ліофілізація ентеровірусів та їх бентонітових варіантів / В.П. Ширококов, В.В. Бобир // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11. — № 2. — С. 377–381.
17. *Ширококов В.П.* Перспективы использования бентонита при создании нового вида мультипробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. — 2008. — № 4(21). — С. 143–154.
18. *Ширококов В.П.* Мікробний літопис біосфери. Частина 1 / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. — 2010. — № 3 (23). — С. 60–71.
19. *Ширококов В.П.* Мікробний літопис біосфери. Частина 2 / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. — 2010. — № 4 (24). — С. 26–32.
20. *Ширококов В.П.* Паралельні світи перетинаються / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. — 2010. — № 5 (25). — С. 18–28.
21. *Ширококов В.П.* Світ глини і здоров'я людини / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. — 2012. — № 2 (34). — С. 6–17.
22. *Ширококов В.П.* На зорі зародження життя: роль глинистих мінералів / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. — 2013. — № 1 (39). — С. 58–65.
23. *Ширококов В.П.* Пробиотики: биоэтические проблемы / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Дымент // Сб. трудов IV Национального конгресса по биоэтике, Киев. — 2010. — С. 139.
24. *Ширококов В.П.* Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармації. — 2010. — № 2. — С. 18–30.
25. *Ширококов В.П.* Микробная экологическая система человека: современная концепция / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Дымент // 36. праць науково-практичної конференції “Мікробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробіотиків”, Київ-2011. — С. 2–15.
26. *Янковский Д.С.* Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко, А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, Г.С. Дымент // Современная педиатрия. — 2010. — № 3 (31). — С. — 143–151.
27. *Янковский Д.С.* Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Дымент. — ТОВ “Червона Рута-Турс”, Киев, 2011. — 169 с.
28. *Янковский Д.С.* Современные возможности профилактики дисбиозов у детей и взрослых / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко, А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, Г.С. Дымент // Профілактична медицина. — 2010. — № 4. — С. 69–76.
29. *Bankova V.* Chemical composition of european propolis: expected and unexpected results / V. Bankova, M. Popova, S. Bogdanov, A. Sabatini // Z. Naturforsch/ — 2002. — № 57. — P. 530–533.
30. *Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea / C. Dupont // Pediatrics Clinical Digest Series — 1993. — Vol. 4(3). — P.13–14.*

31. Perturbations de la motricite intestinale par la toxine cholérique chez le chien et protection par la smectite / J. Fioramonti, L. Bueno // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1985. — Vol. 9(2). — P. 53A.
32. Tazi-Makhasassi L. Apport d'une argile naturelle, la Smectite, un complement de la rehydratation orale dans le traitement de l'diarrhee aiguë de l'enfant. / L. Tazi-Makhasassi // 16 eme Congres de l'Union des Societes de Pèdiatrie du Moyen-Orient et de la mediterraneë Marakech 21–23 nov., 1985.
33. Zissis G. Evaluation of the therapeutic effect of smectite rotavirus caused gastroenteritis. Saint Peter's Hospital, Bruxelles (paraitre). — 1985. — 276 p.

СТВОРЕННЯ НОВИХ КОМПЛЕКСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БІОМАСИ ПРОБІОТИЧНИХ БАКТЕРІЙ ТА ГЕЛЮ СМЕКТИТУ

Д.С. Янковський¹, В.П. Широбоков², Г.С. Димент¹

¹Науково — виробнича компанія “О.Д. Пролісок”

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Розроблено технологію одержання гелю смектиту глибокого очищення. Встановлено його позитивний вплив на рост та біологічну активність до анаеробних сахаролітичних бактерій. Створено нові мультипробіотики на основі концентрованої біомаси мультикомпонентного симбіозу пробіотичних бактерій і гелю смектиту.

Ключові слова: смектит, пробіотики, цукролітичні анаероби, ентеросорбент “Симбітер®форте”.

CREATION OF NEW COMPLEX DRUGS BIOMASS-BASED PROBIOTIC BACTERIA GEL AND SMECTITE

D.S. Yankowsky¹, V.P. Shyrobokov², G.S. Dyment¹

¹Scientific Production Company “O.D. Prolisok”, Kiev, Ukraine

²A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The technology of obtaining gel smectite deep cleaning. Established its positive impact on growth and the biological activity of anaerobic saccharolytic bacteria. Created new multiprobitotics based multicomponent concentrated biomass of probiotic bacteria symbiosis gel and smectite.

Key words: smectite, probiotics, saccharolytic anaerobes, enterosorbent, “Symbiter®forte.”

УДК 616.98:579

Д.Л. Кирик

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КАМПІЛОБАКТЕРІОЗУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Представлено аналітичний огляд літератури з проблеми молекулярної епідеміології кампілобактеріозної інфекції. Проаналізовано сучасні методи молекулярного генотипування кампілобактерій і його практичне використання у системі епідеміологічного моніторингу кампілобактеріозу. Зроблено висновок про актуальність вивчення генотипів регіональних штамів для розробки комплексної системи епідеміологічного нагляду.

Ключові слова: кампілобактерії, генотипи, маркування, плазмідні профілі, епідемічний процес, моніторинг.

Проведені у багатьох країнах дослідження показали, що серед гострих кишкових інфекцій (ГКІ) невизначеної етіології суттєве місце належить

кампілобактеріозу, етіологічними агентами якого є бактерії роду *Campylobacter* [3, 41]. В останні роки активно розвивається сучасний напрямок епідеміологічної науки, що використовує методи молекулярної біології для вивчення особливостей епідемічного процесу і їх використання у системі епідеміологічного нагляду [6]. Епідеміологічні висновки необхідно базувати у першу чергу на результатах отриманих класичними методами епідеміології. Використання молекулярно-генетичних методів типування збудників кампілобактеріозу повинно підтвердити ці висновки чи змінити попередню гіпотезу і направити дослідження у нове русло.

В Україні проблема вивчення молекулярної епідеміології кампілобактеріозу знаходиться у початковій стадії, тому аналітичний огляд літератури

© Д.Л. Кирик

із цієї проблеми є актуальним. Метою роботи було на основі сучасних літературних даних і результатах власних досліджень розкрити значення і місце молекулярно-генетичних методів типування збудників у системі епідеміологічного нагляду кампілобактеріозної інфекції.

На прикладі штаму *C. jejuni* NCTC 11168 проведено повне секвенування хромосоми кампілобактерій [35]. Бактерії роду *Campylobacter* у структурі ДНК містять пару азотистих основ Г-Ц в кількості 29–46%. У порівнянні із іншими прокаріотами вона має достатньо малий розмір—1,641,481 нуклеотидних пар (н.п.) і незвично велику частку послідовностей, що кодують протеїни. У геномі не було знайдено фагоасоційованих послідовностей, але він містив малу кількість послідовностей, що повторювались. Іншою властивістю є помітна відсутність у генів оперон організації. Важливою знахідкою була наявність гіперваріабельних послідовностей у генів відповідальних за біосинтез поверхневих структур бактеріальної клітини. Зроблено припущення про значення цих регіонів у адаптації і виживанні кампілобактерій в об'єктах зовнішнього середовища, а також їх патогенному потенціалі. Пізніше іншими дослідниками було визначено 87 специфічних генів у штаму *C. jejuni* 81–176 [18]. Також ними встановлено нуклеотидну послідовність у двох плазмід — *pVir* і *pTet*, що відповідають за інвазивність і ДНК трансфер. Вивчення питань генетичної організації кампілобактерій дозволить краще розуміти механізми патогенезу цієї інфекції, що забезпечить її ефективне лікування.

В Україні проведено комплексне епідеміологічне маркування циркулюючих штамів кампілобактерій на основі класичних фенотипічних методів і встановлено, що домінуючим в етіологічній структурі кампілобактеріозу є вид *C. jejuni* 32-го серовару за схемою Ліор і 1-го біовару [5]. Ліпіди кампілобактерій переважно складаються з насичених жирних кислот, основну частину яких становлять тетрадеканова й гексадеканова [1]. Види *C. jejuni* і *C. coli* мали подібні ліпідні профілі, що не дозволило використовувати цю фенотипову характеристику для епідеміологічного маркування бактерій роду *Campylobacter*. Виявлено наявність загальних R-спектрів резистентності у різних груп досліджених штамів, що вказує на одне джерело інфікування [2]. Необхідно відмітити, що можливості фенотипових методів обмежені внаслідок постійної зміни експресії генів у бактерій. Вони відбуваються спонтанно чи під впливом змін факторів навколишнього середовища. На відміну від фенотипових методів, генетичне типування базується на вивченні

відмінностей у структурі ДНК різних штамів за допомогою відповідних маркерів (таблиця).

Генотипування кампілобактерій дає можливість не тільки установити закономірності епідемічного процесу, але й асоціації між генотипом збудника та особливостями клінічного перебігу захворювання, що необхідно для оптимізації стратегії лікування. Методи молекулярної біології допомагають при встановленні родинних зв'язків між спорідненими патогенами та аналізі їх еволюції. Першим молекулярно-генетичним методом і “золотим стандартом” молекулярної епідеміології є метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ, restriction fragment length polymorphism, RFLP), що базується на аналізі інсерційних послідовностей (insertion sequence, IS). Ці послідовності представлено невеликими генетичними елементами розміром менш 2,5 тисяч пар нуклеотидів (т.п.н), які широко поширені в геномі бактерій і несуть тільки інформацію про їх транспозицію. В якості генетичних маркерів для кампілобактерій використовують дві інсерційні послідовності, пов'язаних із джгутиковою субодиницею — *flaA* і *flaB* [24]. Нами використано цей метод для аналізу плазмідної ДНК кампілобактерій і порівняння плазмідного профілю штамів різного походження [4]. Дослідження установили плазмідну детермінацію резистентності кампілобактерій відносно деяких антибіотиків. Наявність плазмід молекулярної маси порядку $(1,5-6) \times 10^6$ визначали стійкість штамів до канаміцину, а $(40-70) \times 10^6$ — до тетрацикліну та еритроміцину. Штами кампілобактерій, що були виділені від хворих, курей і об'єктів довкілля мали однакові плазмідні профілі, це обумовлює необхідність використання цього маркера для епідеміологічного аналізу.

В цілому метод ПДРФ має високу чутливість і 100% відтворюваність, а його стандартизація дозволила створити базу даних IS-генотипів кампілобактерій. В той же час метод має значну тривалість проведення, потребує великої кількості очищеної ДНК, що унеможливило безпосередню індикацію збудника у клінічному матеріалі і використання при широкомаштабних епідеміологічних дослідженнях [8].

Іншим методом, що використовує молекулярні маркери — нуклеотидні послідовності для ендонуклеаз рестрикції, є пульсуючий гель-електрофорез (ПГЕ, pulsed field gel electrophoresis, PFGE). Він використовує рестрикційні ферменти для розділення великих фрагментів ДНК у гелі. За допомогою рестриктази *SmaI* отримано шість фрагментів із середньою кількістю :48,5; 80; 110; 220; 280 і 980 тис. п.н., при використанні рестрик-

Таблиця. Характеристика молекулярно-генетичних методів типування бактерій

Молекулярний маркер	Метод типування	Примітки
I. Нуклеотидні послідовності(сайти) для ендонуклеаз рестрикції	1. Метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ, restriction fragment length polymorphism, RFLP); 2. Пульсуючий гель-електрофорез (ПГЕ, pulsed field gel electrophoresis, PFGE) 3. Метод типування мультилокусної послідовності (ТМЛП, multilocus sequence typing, MLST) 4. Поліморфізм довжин ампліфікованих фрагментів (ПДАФ, amplified fragment length polymorphism, AFLP) 5. Саузерн-блот (риботипування)	ПДРФ хромосомної чи плазмідної ДНК (плазмідний профіль). Створено банк фінгерпринтів бактерій — FoodNet і базу даних PulseNet націлено на визначення семи “домашніх” генів бактерій, створено базу даних eBurst селективна ампліфікація рестрикційних фрагментів без попереднього визначення їх первинної послідовності із використанням олігонуклеотидного адаптеру. Додатково використовують ДНК-зонди (16S; 23S rРНК)
II. Випадкові повтори	Швидкий метод випадково ампліфікованих поліморфних рестрикційних фрагментів ДНК (ВАПРФ, randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)	Використання коротких довільних олігонуклеотидних праймерів довжиною 9–10 н.п., які гібридизуються із ДНК-мішенню при низькій температурі віджигу
III. Нуклеотидні послідовності,що повторюються	1. Метод ампліфікації ентеробактеріальних внутрішньогенних конценсусних повторів (ЕВКП, enterobacterial repetitive intergenic consensus, ERIC) 2. Метод ампліфікації екстрагенних паліндромних послідовностей, що повторюються (ЕППП, repetitive extragenic palindrom, REP) 3. Мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція (МПЛР, multiplex polymerase chain reaction, PCR)	
IV. Специфічна нуклеотидна послідовність	Секвенування	Видоспецифічні генетичні локуси

тази *SmaI* виділено дев'ять фрагментів від 39 до 371 тис. п.н., а рестриктаза *KpnI* розділила ДНК кампілобактерій на 11 фрагментів від 35 до 387,5 тис. н.п. [9]. В мережі інтернету створено базу даних (PulseNet) для швидкого порівняльного аналізу фрагментів різного походження [12].

До цієї групи методів віднесено типування мультилокусної послідовності (ТМЛП, multilocus sequence typing, MLST). Воно націлено на визначення семи “домашніх” генів кампілобактерій із кількістю нуклеотидних пар від 477 до 507: *aspA*, *glnA*, *gltA*, *glyA*, *pgm*, *tkt*, *uncA*. Для обміну інформації створено міжнародну платформу бази даних eBurst. Враховуючи високу відтворюваність методу, запропоновано його використовувати як альтернативу методам секвенування геному *S. jejuni*

у цілому [30, 33]. Ще одним методом цієї групи є поліморфізм довжин ампліфікованих фрагментів (ПДАФ, amplified fragment length polymorphism, AFLP). Його оснований на селективній ампліфікації рестрикційних фрагментів без попереднього визначення їх первинної послідовності із використанням олігонуклеотидного адаптеру, який є мішенню для універсального праймеру. Метод потребує спеціального обладнання і програмного забезпечення [14]. Метод риботипування дозволяє суттєво зменшити кількість аналізованих фрагментів ДНК і має на меті визначення відмінностей у кількості рибосомальних оперонів, а також рестрикційного поліморфізму їх нуклеотидної послідовності [40]. Гібридизація ДНК-зондів із РНК-рибосомальними генами (16S; 23S) кампілобактерій і утворення

специфічного рибопатерну, дозволяє визначити видову належність штамів, а також їх риботип.

До другої групи відносять швидкий метод випадково ампліфікованих поліморфних рестрикційних фрагментів ДНК (ВАПРФ, amplified polymorphic DNA, RAPD). Він базується на використанні коротких довільних олігонуклеотидних праймерів довжиною 9–10 н.п., що гібридизуються із ДНК-мішенню при низькій температурі віджигу [23]. Різні частини геному кампілобактерій можуть бути гомологічні послідовностям праймеру, що при незначній зміні температури етапу віджигу процесу ампліфікації, призводить до зміни патерну ВАПРФ. Тому питання стандартизації цього методу залишається актуальним.

Одним із методів, що використовує у якості молекулярних маркерів — екстрагенні нуклеотидні послідовності що повторюються (ЕНПП, repetitive extragenic palindromic sequences, REP) є метод ампліфікації ентеробактеріальних внутрішньогенних конценсусних повторів (ЕВКП, enterobacterial repetitive intergenic consensus, ERIC). Його застосування дозволило диференціювати клінічні штам *Campylobacter spp.* від штамів виділених із продуктів птахівництва [10].

Мультиплексна полімеразна ланцюгова реакція (МПЛР, multiplex polymerase chain reaction, MPCR) базується на одночасній ампліфікації декількох генів кампілобактерій, що повторюються — *los*, *flag*, *cps* [13].

Високоспецифічні генетичні локуси визначає секвенування на основі субтипуювання коротких варіабельних регіонів (СКВР, sequence based subtyping of short variable region, SVR) націлений на визначення кінцевої нуклеотидної послідовності гену *flaA* [38]. Нуклеотидне секвенування називають “майбутнім молекулярної епідеміології”, але залишається не вирішеним одне питання — чи є секвенування єдиного локусу хромосомної ДНК бактерій, достатнім для диференціювання епідемічного штаму [7].

Технологія ДНК-мікрочіпу (DNA microarray) є ДНК-ДНК гібридаційним методом, що порівнює ДНК-зонду референт штаму адсорбованого на поверхні, із ДНК досліджуваного. Використовується для вивчення філогенезу *C. jejuni* і не рекомендовано для рутинних досліджень [37].

Використання методів генетичного типування у різних країнах світу дозволило установити регіональні особливості епідемічного процесу кампілобактеріозу і забезпечити ефективний моніторинг циркуляції його збудників. Типування методом ПДРФ, що націлений на визначення *fla* — послідовностей, виявило 29 генотипи серед 141 клінічних штамів. Домінуючим був генотип *flaA* —

15(30%), а серед штамів виділених з продуктів птахівництва-*flaA* — 3(23%). Повне співпадання генотипів серед цих двох груп було тільки у 5%. Клінічні штам (*flaA* — 15) були у 5–7 разів більш інвазивні для клітин Hep2 in vitro, ніж штам генотипу *flaA* — 3 [24]. Застосування ПГЕ-методу при епідеміологічному дослідженні водного спалаху кампілобактеріозного ентериту підтвердило наявність гомологічних бактеріофагоподібних паттернів (Mu-like bacteriophage) у штамів виділених із питної води і від хворих [34].

Порівняльне вивчення генетичних відмінностей методами ПДРФ і ПГЕ 315-ти штамів кампілобактерій виділених від сільськогосподарських тварин і птиці (велика рогата худоба, вівці, індики) із клінічними штамми, виявило серед них 48 *fla*-генотипи методом ПДРФ і 71 *mgrs*-генотипи ПГЕ методом. Ідентичними були 6 *fla*- і 29 *mgrs*-генотипи у всіх вивчених групах [39]. Наявність подібних ПГЕ-фінгерпринтів у 4,1% клінічних штамів і кампілобактерій виділених від домашніх тварин доведено іншими дослідниками [19]. Ідентичні *SmaI/KpnI*-фінгерпринти клінічним штамом *C. jejuni* статистично достовірно визначали у бактерій виділених від курей-бройлерів [11].

Застосування ТМЛП у паралельному дослідженні штамів від зразків продукції птахівництва і від хворих в окрему регіоні Нової Зеландії, дозволило визначити чотири епідемічно значущі генотипи *C. jejuni*, що мали однакові типи послідовностей — ST45, ST451, ST50 і ST520 (ТП, Sequence Types, Sts) [27]. Цю інформацію було внесено до міжнародної веб-бази даних eBurst. Методом ТМЛП також підтверджено епідеміологічну роль домашніх собак у розповсюдженні кампілобактеріозу серед людей. Превалуючим загальним ТП у *C. jejuni* був ST2772 [36]. Для аналізу спорадичної захворюваності кампілобактеріозу у провінції Квебек (Канада) проведено дослідження методом ТМЛП 289 штамів *C. jejuni* (163 — від хворих, 56 — від курей, 34 — із сирого молока і 36 — із води відкритих водойм) [31]. Визначено 96 ТП, із них 25% раніше не були задокументовані у міжнародній веб-базі даних. Частота нових ТП серед штамів із води відкритих водойм була статистично значущо більше ніж серед штамів виділених з інших джерел, відповідно 50 і 22% ($P < 0,001$).

ТМЛП метод при генетичному маркуванні 234 клінічних штамів *C. jejuni* виділених на острівній частині Нідерландів, установив переважання ендемічних генотипів ST-41, ST-508 і ST-657 [29]. У Люксембурзі серед штамів виділених від хворих кампілобактеріозом людей і від продуктів птахівництва домінував генотип із клональним комплек-

сом СС21 (ТМЛП), відповідно 21,8 і 41,6% [32]. Простежено епідеміологічний зв'язок між ростом спорадичної захворюваності дітей до 5-ти років у Новій Зеландії і міграцією перелітних птахів-шпаків із Великої Британії. Методом ТМЛП встановлено ідентичні генотипи ST-45, ST-682 і ST-177 у цих двох групах вивчених штамів *C. jejuni*.

Зроблено припущення, що реалізація фекально-орального механізму передачі відбувається під час перебування дітей на ігрових майданчиках із піском, де були відібрані проби пташиного посліду [28]. В період сезонного підвищення захворюваності на кампілобактеріоз (весняно-літній) у Шотландії проведено генотипування штамів (ТМЛП) виділених від хворих ГКІ, курей, великої рогатої, диких птахів і свиней. Провідні генотипи ST45, ST53 і ST2030 були відповідно визначені у 95; 35,5; 13,5; 5,5 і 1% серед усіх вивчених штамів [21].

Методи генотипування, що базуються на використанні ПЛР є технічно простішими, не потребують великої кількості ДНК (ідентифікація збудника безпосередньо у клінічному матеріалі), дозволяють представити результати у цифровому вигляді, що забезпечує відповідну статистичну обробку даних та їх внесення до міжнародних веб-баз у режимі on-line [25]. Мультиплексна ПЛР, що націлена на одночасну ампліфікацію декількох праймерів із різними генами кампілобактерій, дозволила ідентифікувати в клінічному матеріалі від хворих кампілобактерійним гастроентеритом і не кишковими формами кампілобактеріозу шість видів цих патогенів: *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter hyointestinalis subsp. hyointestinalis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari* і *Campylobacter upsaliensis*. Відповідні ПЛР-продукти різної молекулярної маси визначали за допомогою агарозного гель-електрофорезу [16]. Метод ПЛР у режимі реального часу (real-time PCR) із використанням регіону — мішені гену *srp60*, дозволило ідентифікувати безпосередньо у випорожненнях свійських собак 14 видів кампілобактерій: *C. coli*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. fetus*, *C. gracilis*, *C. helveticus*, *C. hyointestinalis*, *C. jejuni*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum*, і *C. upsaliensis*. Це підтверджує епідеміологічну роль цих тварин у розповсюдженні кампілобактеріозу [17].

Використання молекулярно-генетичних методів із метою визначення циркулюючих у певних регіонах штамів різних генотипів, є однією з головних напрямків молекулярної епідеміології кампілобактеріозу. Нами вперше в Україні досліджено генетичні відмінності епідемічно провідного виду *C. jejuni* 32 серовару за схемою Н. Lior [26]. Праймери для специфічної детекції кампілобактерій

вибрано із нуклеотидної послідовності REP. Досліджені штами характеризувались єдиним мажорним продуктом 600 н.п., але мали відмінності по мінорним фрагментам, що дозволило виділити п'ять REP-ПЛР генотипів усередині цього серовару. Перший містив у собі такі мінорні фрагменти (н.п.): 1500; 1400; 1300; 700; 500; 250; другий — 1400; 900; 800; 500; 250; третій — 1600; 1300; 900; 800; 250; четвертий — 1600; 1500; 850; 250; п'ятий — 1500; 1400; 1300; 800; 250. Встановлені тонкі генетичні відмінності усередині серовару були використані для визначення джерела інфекції при епідеміологічному аналізі. Клінічні штами і виділені від курей були віднесені до одних REP-ПЛР генотипів.

Ефективність молекулярно-генетичних методів ідентифікації кампілобактерій у порівнянні із бактеріологічним виділенням збудника доведена у відповідному дослідженні [15]. Дослідження 343 проб випорожнень хворих ГКІ бактеріологічним методом із використанням селективного середовища дозволило виділити тільки вид *C. jejuni* у 17 хворих, а використання ПЛР-алгоритму було позитивним у 20 пацієнтів та ідентифіковано чотири види кампілобактерій: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. hyointestinalis*, *C. upsaliensis*.

Європейським товариством клінічних мікробіологів та інфекційних хвороб (ЄТКМІХ), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESMID) були розроблені чіткі критерії щодо методів молекулярного генотипування бактерій [20]. Молекулярний маркер повинен бути стабільним на протязі всього аналізованого періоду і визначатись у всіх виділених штамів, бути конкордантним із епідеміологічною характеристикою спалаху інфекційного захворювання. Отримані результати генотипування штамів повинні відтворюватись різними дослідниками в інших лабораторіях, можуть бути внесені до міжнародних баз даних для використання спеціалістами різних країн. Статистичну обробку результатів необхідно здійснювати за допомогою індексу спорідненості Сімпсона і вважати штами епідемічно спорідненими при його показнику у межах 0,95–1,0 [22]. При візуальній оцінці результатів генотипування методом ПЛР необхідно враховувати, що фінгерпринти штамів відмінні на 3 і менше рестрикційні фрагменти вважаються епідеміологічно споріднені та є субтипами одного штаму.

Мікробіологічні методи діагностики в сучасній системі боротьби з кампілобактеріозною інфекцією продовжують відігравати одну із провідних ролей. Невід'ємним компонентом здійснення дієвого епідеміологічного нагляду є вивчення екологічних ніш розповсюдження збудників у конкретно-

му регіоні, комплексне дослідження біологічних властивостей виділених штамів та проведення їх внутрішньовидового епідеміологічного маркування фено- і генотиповими методами. Необхідним є впровадження в рутинну практику закладів охорони здоров'я молекулярно-генетичних методів дослідження, що дозволить встановлювати зв'язок між спорадичними випадками, розслідувати спалахи, виявляти шляхи розповсюдження збудників в різних регіонах країни, їх завезення з інших територій,

своєчасно проводити ефективні профілактичні і протиепідемічні заходи.

Перспективи подальших досліджень. Нагальною є необхідність розробки та широкого практичного використання універсальних методів молекулярно-генетичних досліджень для внутрішньовидового типування кампілобактерій з метою розв'язання складних завдань молекулярної епідеміології у тому числі визначення маркерів епідемічних генотипів збудників.

ЛІТЕРАТУРА

- Кирик Д.Л. Аналіз жирнокислотного складу бактерій роду *Campylobacter* // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Київ: НМАПО, 2011. — Випуск 20, книга 3. — С. 622–626.
- Кирик Д.Л. Вивчення антибіотикорезистентності штамів кампілобактерій різного походження та її вплив на епідемічний процес кампілобактеріозу // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — Київ: НМАПО, 2011. — Випуск 20, книга 2. — С. 534–541.
- Кирик Д.Л. Клініко-епідеміологічні особливості кампілобактеріозу в Україні // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 5–6. — С. 162–164.
- Кирик Д.Л. Характеристика деяких біологічних властивостей кампілобактерій різного походження та їх вплив на епідемічний процес кампілобактеріозу // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 3–4. — С. 111–113.
- Кирик Д.Л. Характеристика епідемічного процесу кампілобактеріозу та епідеміологічне маркування штамів кампілобактерій різного походження // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 5–6. — С. 100–103.
- Сучасний стан і перспективи розвитку молекулярної епідеміології / В.М. Запорожан, В.Й. Кресюн, Ю.І. Бажора [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 2. — С. 6–8.
- 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.
- Analysis of simultaneous space-time clusters of *Campylobacter spp.* in humans and in broiler flocks using a multiple dataset approach / M.E. Jonsson, B.T. Heier, M. Norström [et al.] // International Journal of Health Geographics. — 2010. — Vol. 48, № 9. — P. 1–9.
- Application of pulsed-field gel electrophoresis to identify potential outbreaks of campylobacteriosis in New Zealand / B. Gilpin, A. Cornelius, B. Robson [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, № 2. — P. 406–412.
- Assigning the source of human campylobacteriosis in New Zealand: A comparative genetic and epidemiological approach / P. Mullner, S. Spencer, D. Wilson [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. — 2009. — № 9. — P. 1311–1319.
- Chickens and cattle as sources of sporadic domestically acquired *Campylobacter jejuni* Infections in Finland / M. Hakkinen, U.M. Nakari, A. Siitonen [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, № 16. — P. 5244–5249.
- Computer-assisted analysis and epidemiological value of genotyping methods for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* / P. Boer, B. Duim, A. Rigter [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2000. — Vol. 38, № 5. — P. 1940–1946.
- Differentiation of *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, and *Campylobacter upsaliensis* by a multiplex PCR developed from the nucleotide sequence of the lipid A gene *lpxA* / J.D. Klena, C.T. Parker, K. Knibb [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42, № 3. — P. 5549–5557.
- Delineation of *Campylobacter concisus* genomospecies by amplified fragment length polymorphism analysis and correlation of results with clinical data / R. Aabenhus, S.L. W. On, B.L. Siemer [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 43, № 10. — P. 5091–5096.
- Detection of *Campylobacter species*: a comparison of culture and polymerase chain reaction based methods / S.P. Kulkarni, S. Lever, J. Logan [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2002. — № 55. — P. 749–753.
- 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. — № 56. — P. 1467–1473.
- Development of *cpn60*-based real-time quantitative PCR assays for the detection of 14 *Campylobacter species* and application to screening of canine fecal samples / B. Chaban, K.M. Musil, C.G. Himsworth [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, № 10. — P. 3055–3061.
- Genomic diversity in *Campylobacter jejuni*: identification of *C. jejuni* 81–176-specific genes / F. Poly, D. Threadgill, A. Stintzi [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43, № 5. — P. 2330–2338.
- Genotypic characterisation and cluster analysis of *Campylobacter jejuni* isolates from domestic pets, human clinical cases and retail food / E. Acke, C. Carroll, A. O'Leary [et al.] // Irish Veterinary Journal. — 2011. — № 64. — P. 6–10.
- Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology / A. Belkum, P.T. Tassios, L. Dijkshoorn [et al.] // J. Clin. Microbiol. and Infect. Dis. — 2007. — № 13 (Suppl. 3). — P. 1–46.
- Human campylobacteriosis in Scotland: seasonality, regional trends and bursts of infection / G. Miller, M. Dunn, A. Smith-Palmer [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2004. — № 132. — P. 585–593.
- Hunter P.R. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity / P.R. Hunter, M.A. Gaston // J. Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26, № 7. — P. 2465–2466.
- Engberg J. Contributions to the epidemiology of campylobacter infections / J. Engberg // Dan. Med. Bull. — 2006. — № 53. — P. 361–389.

24. Epidemiology, relative invasive ability, molecular characterization, and competitive performance of *Campylobacter jejuni* strains in the chicken gut / C. Pope, J. Wilson, E. Taboada [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2007. — Vol. 73, № 24. — P. 7959–7966.
25. Kyryk D. Development of genoidentification method of campylobacter genus bacteria on base of polymerase chain reaction with universal primers / D. Kyryk // 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.
26. Kyryk D. Some aspects of molecular epidemiology of campylobacteriosis in Ukraine / D. Kyryk // Abstract book of the 24-th annual meeting of the European society of clinical microbiology and infectious diseases (Barcelona, Spain, May 10–13, 2014). — Barcelona: ECCMID № 0481. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://eccmid.org/barcelona/2014>
27. Molecular epidemiology of *Campylobacter jejuni* in a geographically isolated country with a uniquely structured poultry industry / P. Mullner, J.M. Collins-Emerson, A.C. Midwinter [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2010. — Vol. 76, № 7. — P. 2145–2154.
28. Molecular epidemiology of *Campylobacter jejuni* isolates from wild-bird fecal material in children's playgrounds / N.P. French, A. Midwinter, B. Holland [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, № 3. — P. 779–783.
29. Molecular evidence for dissemination of unique *Campylobacter jejuni* clones in Curacao, Netherlands Antilles / B. Duim, P.C. R. Godschalk, N. Braak [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41, № 12. — P. 5593–5597.
30. Multilocus sequence typing — Data analysis in clinical microbiology and public health / C.B. Sullivan, M.A. Diggle, S.C. Clarke [et al.] // Molecular Biotechnology. — 2006. — Vol. 29, № 3. — P. 245–254.
31. Multilocus sequence typing of *Campylobacter jejuni* isolates from humans, chickens, raw milk, and environmental water in Quebec, Canada / S. Levesque, E. Frost, R.D. Arbeit [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46, № 10. — P. 3404–3411.
32. Multilocus sequence typing, pulsed-field gel electrophoresis, and fla short variable region typing of clonal complexes of *Campylobacter jejuni* strains of human, bovine, and poultry origins in Luxembourg / C. Ragimbeau, F. Schneider, S. Losch [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 74, № 24. — P. 7715–7722.
33. Multilocus sequence typing system for *Campylobacter jejuni* / K.E. Dingle, F.M. Colles, D.R Wareing [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2001. — Vol. 39, № 5. — P. 14–23.
34. Temperate bacteriophages affect pulsed-field gel electrophoresis patterns of *Campylobacter jejuni* / C. Barton, L.K. Ng, S. D. Tyler [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P. 386–391.
35. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences / J. Parkhill, B.W. Wren, K. Mungall [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 403, № 2. — P. 665–668.
36. Typing of *Campylobacter jejuni* isolates from dogs by use of multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis / B.N. Parsons, A.J. Cody, C.J. Porter [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2009. — Vol. 47, № 11. — P. 3466–3471.
37. Use of an open-reading frame-specific *Campylobacter jejuni* DNA microarray as a new genotyping tool for studying epidemiologically related isolates / E.E. Leonard, T. Takata, M.J. Blaser [et al.] // Journal of Infectious Diseases. — 2003. — Vol. 187, № 4. — P. 691–694.
38. Use of the Oxford multilocus sequence typing protocol and sequencing of the flagellin short variable region to characterize isolates from a large outbreak of waterborne *Campylobacter* sp. strains in Walkerton, Ontario, Canada / C.G. Clark, L. Bryden, W.R. Cu [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43, № 5. — P. 2080–2091.
39. Use of pulsed-field gel electrophoresis and flagellin gene typing in identifying clonal groups of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in farm and clinical environments / C. Fitzgerald, K. Stanley, S. Andrew [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2001. — Vol. 67, № 4. — P. 1429–1436.
40. Wassenaar T.M. Genotyping of *Campylobacter* spp. / T.M. Wassenaar, D.G. Newell. // Appl. Environ. Microbiol. — 2000. — Vol. 66, № 3. — P. 1–9.
41. World Health Organisation. About Risk Analysis in Food-2007. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/foodsafety/micro/riskanalysis/en/>.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА

Д.Л. Кирик

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев
Представлен аналитический обзор литературы по проблеме молекулярной эпидемиологии кампилобактериозной инфекции. Проанализированы современные методы молекулярного генотипирования кампилобактерий и его практическое применение в системе эпидемиологического мониторинга кампилобактериоза. Сделан вывод об актуальности изучения генотипов региональных штаммов для разработки комплексной системы эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: кампилобактерии, генотипы, маркирование, плазмидные профили, эпидемический процесс, мониторинг.

THE MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF CAMPYLOBACTERIOSIS

D.L. Kyryk

P.L. Shupik National medical academy of postgraduated study, Kyiv

An analytical review of literature on the problem of molecular epidemiology of campylobacteriosis is presented. The modern methods of the molecular genotyping of campylobacteria and their practical using at the system of campylobacteriosis epidemiological monitoring are analyzed. A conclusion is made that the study of genotypes of local strains as well as the development of epidemiological surveillance.

Key words: campylobacteria, genotypes, marking, plasmid profiles, epidemic process, monitoring.

А.П. Подаваленко¹, О.М. Касьянова¹, В.І. Задорожна²

МОДЕЛЬ ФОРМУВАННЯ КОМПЕТЕНТНОГО ФАХІВЦЯ З ПИТАНЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА КОНТРОЛЬОВАНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

Контроль рівня знань у процесі післядипломної підготовки з питань імунопрофілактики та епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекційними хворобами показав його достовірне підвищення з 25,9–78,8% до початку навчання до 79,0–100% після його закінчення у лікарів різного фаху та кваліфікації (лікарів-інтернів, епідеміологів, загальної практики – сімейної медицини, педіатрів та терапевтів). Запропоновано модель формування компетентного фахівця з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями та імунопрофілактики в період реформування санітарно-епідеміологічної служби та охорони здоров'я. Модель представляє систему педагогічних об'єктів, що відтворюють процес формування професійної компетенції лікарів під час їх навчання у вищому медичному навчальному закладі післядипломної підготовки.

Ключові слова: професійна підготовка лікарів, епідеміологічний нагляд, імунопрофілактика.

У світі сучасних подій як ніколи актуальним є висловлення відомого вченого-епідеміолога та педагога, професора І.І. Йолкіна, який вважав, що “главная задача учебной работы не в том, чтобы сообщить студентам максимум фактического материала (за нарастающим потоком открытий и фактов не угнаться), а в том, чтобы научить мыслить, обучить логике развития научных идей, понять философию конкретной науки” [1].

Отже, професійні знання, уміння та навички обов'язкові, але вони не є єдиною умовою успішної професійної діяльності. У дослідженнях, присвячених вивченню професійної діяльності, встановлено, що критерієм професіоналізму є професійна компетентність спеціаліста. Компетентність є інтегративним показником, який характеризує ступінь його готовності до вирішення конкретних професійних завдань [4].

Загальна професійна компетентність лікаря передбачає готовність та здатність мобілізувати професійно важливі якості, що забезпечують продуктивність безпосередньої трудової діяльності

фахівця, а спеціальна — ступінь та вид професійної підготовки лікаря, наявність у нього професійних компетенцій (готовності та здатності), необхідних для виконання певної професійної діяльності. Їх зміст визначається державними кваліфікаційними характеристиками (видами діяльності) певного фахівця [5].

Утім підготувати компетентного лікаря, особливо з питань епідеміології, є непростим завданням для вищих медичних навчальних закладів (ВМНЗ) післядипломної освіти. Як показав досвід практичної роботи, зміст і структура педагогічного процесу післядипломної освіти не повною мірою спрямовані на підготовку фахівців різного профілю з питань епідеміології. Таке навчання здійснюється фрагментарно і не в повній мірі забезпечує формування у лікарів різного профілю професійної компетенції.

Це визначило мету наших досліджень, направлених на розробку теоретичних положень та створення моделі формування професійної компетенції лікарів щодо епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями.

Матеріали та методи. У роботі використані навчальні програми ВМНЗ післядипломної підготовки, нормативно-правові документи щодо видів діяльності епідеміологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів, терапевтів. Проведено тестування 299 лікарів-епідеміологів та 370 лікарів різних спеціальностей з питань епідеміологічного нагляду та імунопрофілактики інфекційних хвороб, а також опитування 30 лікарів за підготовленими анкетами щодо мотивації працювати лікарем.

Результати дослідження

Модель компетентного фахівця складається із загальної (політико-соціальної, організаційно-комунікативної, соціально-інформативної) та спеціальної професійної компетентності епідеміолога та лікаря загальної практики-сімейної медицини, педіатра,

терапевта. Для формування у лікарів професійної компетентності з питань епідеміології в умовах післядипломної підготовки використовували комплексно-цільовий підхід, розроблені цілі та зміст підготовки, а також визначали засоби їх реалізації.

Аналіз навчальних програм, вивчення завдань із професійної підготовки епідеміологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів та педіатрів, враховуючи цілі навчання (знати, уміти, використовувати), дозволили створити модель формування професійної компетенції лікарів з питань епідеміологічного нагляду та імунопрофілактики інфекційних хвороб.

На рисунку представлена модель формування професійної компетенції лікарів різного профілю з питань епідеміологічного нагляду та імунопрофілактики інфекційних хвороб. Це система педагогічних об'єктів, що відтворюють процес формування професійної компетенції лікарів під час їх навчання у ВМНЗ післядипломної підготовки.

Першою і визначальною складовою моделі є фахівець, оскільки саме він відображає потреби держави на сучасному етапі розвитку і диктує вимоги до знань, вмінь і навичок з питань епідеміологічного нагляду та імунопрофілактики, якими повинні володіти епідеміологи, лікарі загальної практики-сімейної медицини, педіатри та терапевти.

Сучасне суспільство ставить нові вимоги до особистісних і професійних рис лікарів — рівня їх соціальної адаптації та підготовки, загальної культури, професійної кваліфікації. Тому важливим завданням навчального процесу є формування професійної компетенції у фахівця, який досконало володітиме принципами епідеміологічного нагляду, стратегією та тактикою імунопрофілактики, буде проводити на високому рівні епідеміологічний нагляд та прийматиме і виконуватиме управлінські рішення щодо профілактичних та протиепідемічних заходів, направлених на боротьбу з крапельними контрольованими інфекціями.

Наступною складовою моделі є нормативно-правові документи (конституція, закони, постанови, накази), які зобов'язують та якими керується фахівець при проведенні епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами та профілактичних щеплень. Розуміння основної законодавчої бази та її впливу на здоров'я пацієнта є обов'язковою умовою для успішного виконання програми імунопрофілактики.

Як показав досвід професійно-педагогічної діяльності, у сучасних умовах без постійного під-

вищення рівня кваліфікації на циклах спеціалізації, передатестаційних (ПАЦ) та тематичного удосконалення (ТУ) з питань епідеміології та вакцинології фахівці різного профілю неспроможні проводити ефективний та якісний епідеміологічний нагляд та імунопрофілактику інфекційних хвороб. Навчальні програми повинні бути розроблені з урахуванням вимог кваліфікаційної категорії фахівця, переліку конкретних практичних навичок та умінь, які пред'являються до нього на сучасному рівні.

На кафедрі епідеміології ХМАПО ще на початку 1990-х років почали впроваджувати цикл ТУ "Імунопрофілактика інфекційних хвороб" за спеціальними програмами, розробленими для епідеміологів, терапевтів, педіатрів, імунологів. З часом, враховуючи зміни, які відбулися у суспільстві, реформування освіти та науки, програма оновлювалася та вдосконалювалася (рисунок).

Зараз на етапі впровадження медичних реформ та величезного обсягу сучасної інформації про імунобіологічні процеси і препарати, слід розглядати імунопрофілактику інфекцій хвороб як надзвичайно великий за обсягом інформації і важливий у практичному відношенні курс навчальної програми. У сучасних умовах програмою передбачені такі теми: основні напрямки боротьби з інфекційними хворобами; теоретичне обґрунтування підходів до ліквідації інфекційних хвороб, контрольованих засобами специфічної профілактики; міжнародні та національні програми імунізації; вакцинопрофілактика: правові основи та біоетичні проблеми; теоретичні основи імунопрофілактики інфекційних хвороб; організація проведення профілактичних щеплень; протипоказання до проведення профілактичних щеплень; післявакцинальні побічні ефекти та загальні принципи їх профілактики; характеристика сучасних та перспективних вакцин; система зберігання, транспортування та обліку імунобіологічних препаратів.

Досвід проведення циклу ТУ "Імунопрофілактика інфекційних хвороб" свідчить про необхідність подальшого підвищення мотивації слухачів і удосконалення навчального процесу загалом. При підготовці слухачів циклу удосконалення основну увагу слід акцентувати на основах профілактичної і протиепідемічної діяльності, тих особливостях збудника і перебігу інфекційної хвороби, що впливають на інтенсифікацію епідемічного процесу, визначають його особливості та особливості епідеміологічного нагляду певної інфекції, обумовлюють стратегію та тактику боротьби з нею. При цьому велике значення має постійне оновлення

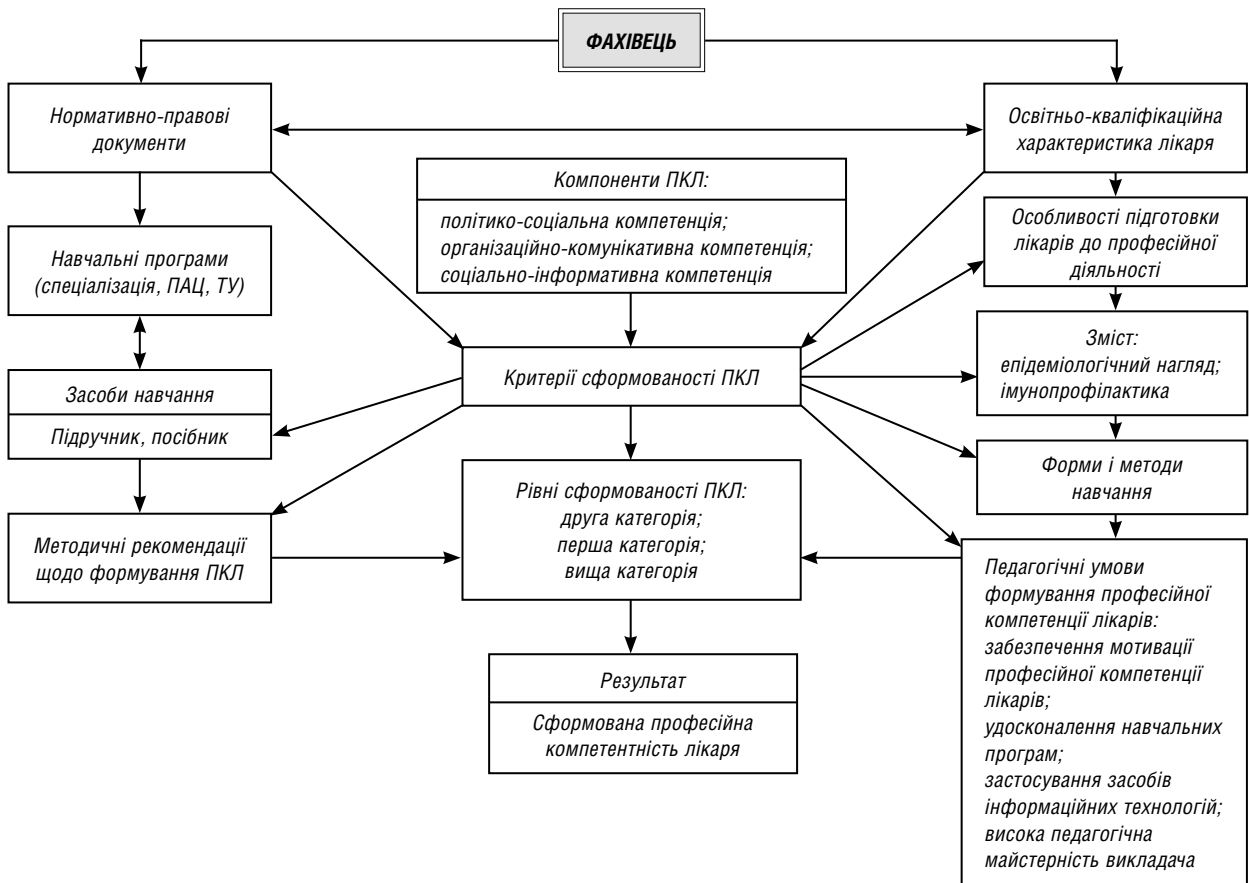


Рисунок. Модель формування професійної компетенції лікарів (ПКЛ) з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекційними хворобами та їх імунопрофілактики

інформації з урахуванням новітніх вітчизняних і світових наукових досягнень щодо інфекційної хвороби, повинні враховуватися нові відомості про інфекції, збудники і прояви хвороби, можливості сучасної їх діагностики та профілактики.

Незважаючи на те, що лікар у процесі своєї повсякденної діяльності підвищує свій професійний рівень самостійно, йому необхідно регулярно вдосконалювати практичні навички. Цьому значною мірою сприяє навчання на циклах тематичного удосконалення. Дотепер відпрацьований загальний підхід до навчання на всіх циклах, який включає: базисний контроль, що дозволяє оцінити вихідний рівень знань і умінь фахівця; систему рубіжних контролів, що дає можливість оцінювати рівень засвоєння матеріалу; реферативні конференції та семінари, що дозволяють слухачам обмінятися інформацією і досвідом практичної роботи; заключний контроль знань (іспит), який включає вирішення ситуаційних задач, комп'ютерне тестування і співбесіду.

Серед видів контролів (базовий, рубіжний і заключний) впроваджено в навчальний процес

проведення контролю за розробленими на кафедрі тестовими завданнями з тематики проблемних лекцій. Результати контролю є також підставою для коригування навчальних планів і програм.

У широкому понятті тестування — це будь-яке випробування з метою виявлення та визначення навчальних досягнень. У більш вузькому сенсі тестування в педагогіці означає використання стандартних тестів для вимірювання та оцінки результатів навчання. За допомогою педагогічних тестів можна визначити рівень знань, які слухачі отримали під час навчання. Однак, слід зазначити, що тестовий контроль виконує, в основному, діагностичну функцію (вимірювання рівня знань), але не виконує функцію навчальну (у даному випадку відсутня функція активізації роботи із засвоєння матеріалу) [2].

Незважаючи на те, що тестування — це тільки одна із елементарних форм підготовки фахівця, на наш погляд, введення тестового контролю в навчальний процес значно підвищує мотивацію навчання та зацікавленість лікарів.

Тестовий контроль пройшло 299 лікарів-епідеміологів, із них 99 лікарів тестувалися по темі “Сучасні уявлення про імунітет. Види імунітету” та 100 лікарів — по темах “Дифтерія” та “Кашлюк”. Контроль рівнів знань лікарів-епідеміологів проводився до занять та після занять за вищезазначеними темами.

Аналіз результатів тестового контролю по темі “Сучасні уявлення про імунітет. Види імунітету” показав, що відсоток лікарів, які правильно відповіли на питання тесту, після занять збільшився з 76,7% до 93,8%, а по темі “Дифтерія” — з 76% до 94%. Загалом після проведення занять підвищення рівня знань із зазначених питань відмічалось у 18 лікарів.

Слід зазначити, що під час перевірки тестів були виявлені питання, на які більшість лікарів-епідеміологів як до занять, так і після них не змогли правильно відповісти. Так, виконуючи тестові завдання по темі “Сучасні уявлення про імунітет. Види імунітету”, виявилось, що лікарі погано орієнтувались у визначенні виду імунітету при введенні різних імунобіологічних препаратів (вакцини, сироватки, імуноглобуліни). Також низький рівень знань у лікарів-епідеміологів спостерігали щодо характеристики компонентів імунобіологічних препаратів, які застосовуються для імунізації населення.

По темі “Дифтерія” лікарі-епідеміологи продемонстрували низький рівень знань із питань: “Чи тривалий специфічний імунітет у людей, які перехворіли на дифтерію?”, “Які існують шляхи передачі збудника інфекції при дифтерії?”, “До якого віку у новонароджених зберігаються материнські протидифтерійні антитіла?”.

По темі “Кашлюк” до занять правильно відповіло на тести 65,5%, а після занять — 85,8% лікарів. Рівень результативності навчання становив 20,3%. Лікарі-епідеміологи під час тестування по цій темі погано орієнтувались з таких питань: “Які хворі на кашлюк є найбільш небезпечними?”, “Який формується імунітет після перенесеного кашлюку?”, “До якого віку у новонароджених зберігаються материнські протикашлюкові антитіла?”

Таким чином, проведення тестового контролю, на наш погляд, є обов'язковим елементом навчального процесу. Згідно з результатами тестування можна визначити межу засвоєння знань лікарями-епідеміологами після проведення занять та визначити найбільш проблемні питання, на які викладач повинен звернути особливу увагу. Враховуючи те, що тестування не активізує роботу із засвоєння матеріалу, необхідно поєднувати різні види контролю (семінари, семінари-конференції,

колоквіуми тощо). Це дасть можливість підвищити професійну компетентність лікаря різного фаху з питань імунопрофілактики інфекційних хвороб.

Проблеми, які виникали при викладанні питань імунопрофілактики фахівцям різного профілю, вимагали особливого підходу до вибору видів занять. У процесі навчання застосовувалися лекції з широкого спектру загальних та спеціальних проблем імунопрофілактики. Лекційний курс загалом реалізували у формі проблемних лекцій, орієнтованих на найбільш актуальні теми.

Серед семінарських занять найбільш інформативними (корисними) були конференції, які, з одного боку, доповнювали проблемну лекцію, а з іншого — допомагали слухачам закріпити отриману інформацію, а також придбати навички аналітичного мислення і навчитися відстоювати свою точку зору.

На практичних заняттях відпрацьовувалися вміння і навички щодо складання плану профілактичних щеплень, відбору контингентів для імунізації, ведення звітної та облікової документації, організації епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами та несприятливими подіями після імунізації. Досвід показав, що саме ці питання найчастіше викликають у слухачів не тільки утруднення, а й зацікавленість.

Певні труднощі при проведенні занять, особливо при визначенні рівня знань та умінь, виникали через присутність на заняттях різних за фахом лікарів (епідеміологи, інтерни-епідеміологи, педіатри, терапевти, лікарі загальної практики-сімейної медицини), відмінності у стажі роботи та кваліфікаційній категорії (друга, перша та вища) фахівців.

На циклі ТУ “Імунопрофілактика інфекційних хвороб” нами проводився за певними розділами програми базовий контроль рівня знань лікарів різних спеціальностей, з різним стажем роботи та з різною кваліфікаційною категорією для визначення їх знань до та після проведення занять для оцінки засвоєння матеріалу. Оцінювання професійних знань проводили за такими критеріями: до 50% правильних відповідей на тестові завдання вважали низьким рівнем знань; 50–75% — середнім; вище 75% — високим.

Контроль рівня знань з питань імунопрофілактики інфекційних хвороб оцінювали у 370 лікарів, зокрема 52 (14%) лікарів-інтернів, 200 (54%) лікарів-епідеміологів, 54 (14,6%) лікарів загальної практики-сімейної медицини, 37 (10%) педіатрів та 27 (7,4%) терапевтів. За результатами проведеного базового контролю було встановлено, що з високим

рівнем знань серед інтернів-епідеміологів до занять було (78,8±5,6)%, після — (98,1±1,8)% ($P<0,05$); серед епідеміологів до занять — (59,0±3,5)%, після — (79,0±2,9)% ($P<0,05$); серед лікарів загальної практики-сімейної медицини до занять — (68,5±6,3)%, після — (96,3±2,5)% ($P<0,05$); серед педіатрів до занять — (70,3±7,5)%, після — (97,3±2,6)% ($P<0,05$); серед терапевтів до занять — (25,9±8,4)%, після — (100)% ($P<0,05$).

Проведені дослідження показали суттєве підвищення рівня знань фахівців різного профілю, з різним стажем роботи та кваліфікаційною категорією з питань імунопрофілактики при проведенні занять за навчальним планом та програмою циклу ТУ “Імунопрофілактика інфекційних хвороб”, яка розроблена співробітниками кафедри епідеміології ХМАПО та впроваджена з використанням навчального посібника “Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря” [3].

Для успішного формування професійної компетенції лікарів визначено ряд педагогічних умов: мотивація до підвищення професійної компетенції, удосконалення навчальних програм, застосування інформаційних технологій, високий рівень педагогічної майстерності викладача.

Дотримання вищезазначених педагогічних умов дозволить ефективно та якісно формувати професійну компетентність лікарів і досягти кінцевого результату — готовності епідеміолога, лікаря загальної практики — сімейної медицини, педіатра та терапевта забезпечувати належним чином виконання календаря щеплень, ефективно здійснювати епідеміологічний нагляд за крапельними контрольованими інфекціями та несприятливими подіями після вакцинації чи приймати участь в його забезпеченні в межах своєї компетенції.

Фахівець має мотивацію в тому випадку, якщо він вірить або знає, що підвищення рівня знань з епідеміології сприятиме розширенню його фахових можливостей та авторитету, перспективі професійного росту тощо, тобто він зможе використати ці знання для досягнення певної мети. На мотивацію позитивно чи негативно може впливати багато різних факторів (зовнішніх та внутрішніх) у залежності від нинішнього статусу лікаря, стажу ро-

боти, взаємовідносин із людьми, які його оточують, а також умов, в яких проводиться заняття, методики викладання та майстерності викладача.

Нами було розроблено ряд запитань, які визначили основні мотиви бажання чи небажання працювати лікарем та виконувати в повному обсязі професійні завдання. Результати опитування 30 лікарів показали такий розподіл: моя професія прибуткова — 0%; професія є сімейною традицією — 26,7%; бажання допомагати людям — 40%; обрав професію за порадами батьків, друзів, знайомих — 3,3%; бажання утвердитися, зайняти відповідне місце в суспільстві, добитися визнання — 0%; поступив учитися за компанію з друзями — 16,7%; не можу визначити — 13,3%.

Згідно з наведеними даними можна сказати, що натеper серед лікарів ми маємо великий потенціал тих, хто обрав свою професію заради допомоги людям, отже прагне досягти високої професійної компетентності. Утім, третина (33,3%) лікарів потребує, окрім професійної підготовки, переконання щодо важливості набуття знань для виконання професійних обов'язків, що в більшій мірі буде залежати від методики викладання та майстерності викладача.

Висновки

1. Контроль рівня знань у процесі післядипломної підготовки з питань імунопрофілактики та епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекційними хворобами показав його достовірне підвищення з 25,9–78,8% до початку навчання до 79,0–100% після його закінчення у лікарів різного фаху та кваліфікації (лікарів-інтернів, епідеміологів, загальної практики — сімейної медицини, педіатрів та терапевтів).

2. Умовами для успішного формування професійної компетенції лікарів є мотивація до підвищення професійної компетенції, удосконалення навчальних програм, застосування інформаційних технологій, високий рівень педагогічної майстерності викладача.

3. Розроблено модель формування професійної компетенції лікарів з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекційними хворобами та їх імунопрофілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Елкін І.І.* Педагогические раздумья. Сообщение VIII. Модель специальности эпидемиологии и интеграция преподавания на санитарно-гигиенических факультетах / Елкін І.І. // Журн. микробиол. — 1977. — № 10. — С. 127–133.
2. *Марченко В.Г.* Методика розробки педагогічних тестів і їх використання в післядипломній освіті: навчально-методичний посібник / Марченко В.Г., Ткач С.І., Храброва І.О. [та ін.]. — Харків: ХМАПО, 2010. — 25 с.

3. *Подаваленко А.П.* Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник / Подаваленко А.П., Чумаченко Т.О., Задорожна В.І., Кратенко І.С. — Харків: ФОЛІО, 2008. — 222 с.
4. *Пономарьов О.С.* Моделювання діяльності фахівця: підручник / О.С. Пономарьов, О.М. Касьянова. — Харків: Видавництво ФОП Тагасв П.О., 2011. — 236 с.
5. *Симонова Е.Г.* Научно-методические и организационные основы системы управления эпидемическим процессом: автореф. на соискание уч. степени доктора мед. наук: спец. 14.02.02 “Эпидемиология” / Е.Г. Симонова. — Москва, 2010. — 43 с.

МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЕТЕНТНОГО СПЕЦИАЛИСТА ПО ВОПРОСАМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КОНТРОЛИРУЕМЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

А.П. Подаваленко¹, Е.Н. Касьянова¹, В.И. Задорожная²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

Контроль уровня знаний в процессе последипломной подготовки по вопросам иммунопрофилактики и эпидемиологического надзора за контролируруемыми инфекционными болезнями показал его достоверное повышение с 25,9–78,8% в начале обучения до 79,0–100% после его окончания у врачей различных специальностей и квалификации (врачей — интернов, эпидемиологов, общей практики — семейной медицины, педиатров и терапевтов). Предложена модель формирования компетентного специалиста по вопросам эпидемиологического надзора за контролируруемыми инфекциями и иммунопрофилактики в период реформирования санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения. Модель представляет систему педагогических объектов, воспроизводящих процесс формирования профессиональной компетенции врачей во время их обучения в высшем учебном заведении последипломной подготовки.

Ключевые слова: профессиональная подготовка врачей, эпидемиологический надзор, иммунопрофилактика.

MODEL OF FORMATION OF COMPETENT SPECIALIST FOR CONTROLLED INFECTION SURVEILLANCE

A.P. Podavalenko¹, E.N. Kasyanova¹, V.I. Zadorozhna²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²SI “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”

Control of the knowledge level of the doctors of various specialties and qualifications in process of the post-graduate training on immunization and controlled infection surveillance showed a significant increase in its from 25.9–78.8% at the beginning of learning to 79.0–100% after the end (doctors — interns, epidemiologists, general practice — family medicine, pediatricians and internists). Proposed model of the formation of a competent doctors for controlled infection surveillance and immunization during the reform of the sanitary-epidemiological service and health care. A model presents a system of pedagogical objects that show the process of formation of professional competence of doctors during their training at a university post-graduate training.

Key words: training doctors, surveillance, immunization.

УДК. 378.1

М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова

ОСОБЕННОСТИ РЕФОРМИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ

ГБОУ ВПО “Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова”, Санкт-Петербург, Россия

В статье, на основе литературных публикаций и собственных данных, авторы характеризуют особенности профессионального непрерывного медицинского образования в современных условиях реформирования высшего образования в России. Описывают новую роль преподавателя медицинского вуза, владеющего профессиональной компетентностью и современными педагогическими технологиями (образовательные модули, проектные методы обучения, дистанционное обучение и др.). Система непрерывного медицинского образования на основе ее инновационного характера как инструмент профессионального развития должна стать стратегической целью в реализации поставленных задач по реформированию профессионального медицинского образования в России.

Ключевые слова: непрерывное медицинское профессиональное образование, современные педагогические инновационные технология обучения, профессиональная компетентность преподавателя и врача-специалиста.

В 90-е годы прошлого столетия в мировом образовательном сообществе произошло переосмысление не только понятия “образование”, но и других, связанных с ним терминов, таких как “обучение”. Термин “education” стал замещаться термином “learning”. В первом случае главной фигурой образовательного процесса являлся преподаватель, “проводник, ведущий к знаниям, умениям, навыкам”. Во втором — центральной фигурой становится тот, “кто сам идет к знаниям-умениям-навыкам”, точнее — “к образованию собственной личностной культуры” [11].

С 1996 года прошлого столетия в употребляемых документах, связанных с качеством образования, появляется термин “компетенция” (невозможно научить, можно только научиться) т.е. сутью образования становится самообразование. Все остальное только факторы, ресурсы и условия, способствующие или препятствующие нормальному развитию процесса самообразования. Для российского образовательного сообщества этот поворот к самообразованию не является чем-то

новым, ведь почти теми же словами, образование описывал наш соотечественник П.Ф. Кантерев в 1885 году. Таким образом, с учетом сказанного, Л.С. Гребнев в 2011 году предложил формулировку образования на современном этапе. “Образование — процесс самоизменения человека, в результате которого он осваивает новые (для себя) знания, умения, навыки и компетенции...”. Компетенция — характеристика требований к человеку, которые позволят стать ему компетентным в определенном виде деятельности. Компетенция — способность на основе органического единства знаний, умений и опыта осуществлять как привычную, так и новую профессиональную деятельность [3, 11, 16, 21, 29].

При вхождении в европейское и мировое образовательное пространство существует очень важное условие — сохранение отечественных образовательных традиций. В 2003 году Российская Федерация подписала Болонскую декларацию. Основные направления Болонской декларации совпадают с планами реформирования системы образования в России. Большое внимание уделяется эффективности и качества подготовки специалистов. К сожалению, в настоящее время развитие системы медицинского образования приобретает болезненные формы, поскольку речь идет не о просвещении, а об образовательной услуге, согласно закону “Об образовании” (2012) [32, 35].

По мнению А.К. Суббетто [34], вуз можно считать системой, состоящей из элементов, включающих педагогическую, научно-исследовательскую составляющие, а также хозяйственную, социальную составляющие, и по мнению Л.С. Гребнева [11], сюда следует добавить систему управления. Образовательная деятельность в структуре педагогической системы является ведущей, в ходе которой оказываются услуги в рамках основного и дополнительного (послевузовского) образования с выпуском учебно-методической продукции. В научно-исследовательской системе ведущей является научная деятельность, результатом которой является научно-техническая продукция, произве-

© М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова

денная в вузе. Во взаимодействии этих двух систем обеспечивается формирование интегрированного продукта, включающего инновационные разработки и образовательные услуги [11, 12, 34].

Парадигма образования меняется. Теперь уже не человека учат, а человек учится. Логика образования, направлена на самостоятельную работу личности, где она (личность) переходит на новый уровень творческого развития. Формирование парадигмы образования с ориентацией на критерии Болонского процесса, предъявляют новые требования к качеству образовательной системы, развитию профессиональной компетентности личности [6]. Компетентность определяется, как обладание человеком соответствующей компетенцией, включающей его личностное отношение к ней и предмету деятельности, понимание ответственности за свои действия. Компетентный подход в образовании положил начало формированию модульных дисциплин, которые формируют группу родственных компетенций, обеспечивающих формирование специалиста, способного построить знание в соответствии с новыми условиями [36].

Компонентами компетентности Дж. Равен [28] считает те «характеристики и способности людей, которые позволяют им достигать личностно значимых целей. Эти компоненты компетентности разделены на когнитивные (определение препятствий на пути достижения целей), аффективные (удовольствие от работы) и волевые (настойчивость, решимость, воля). Развитие новых навыков, умений и видов компетентности происходит в зависимости от тех целей, которые значимы для индивида в настоящее время.

Современные потребители образовательных услуг оценивают качество образования и подготовленность специалистов по уровню их компетентности. Эффективность процесса преподавания в вузе, включая и медицинский, определяется не только высоким уровнем компетентности в области медицинских знаний, но и владением элементами коммуникативной компетенции — одной из общих компетенций, на основе которой строится профессиональная компетентность педагога, обучающего будущего специалиста, для этого необходимо формировать навыки личностно-ориентированных, интерактивных, проектных форм обучения с учетом нормативной модели требований, отражающих профессиональную педагогическую компетентность педагога [26, 29].

Преподаватели высшей медицинской школы — особая категория педагогов, имеющих специфические функции, условия и методы работы, квалификационные и личностные характеристики. Сегодня в условиях реформы высшего образования повышается ответственность преподавателей медицинских вузов за результаты своего труда, поэтому значимым становится обеспечение соответствия квалификации преподавателей компетентному подходу в высшем профессиональном образовании в условиях его непрерывности. Это становится возможным при условии использования модульной модели учебного процесса, где меняется соотношение учебной нагрузки в сторону увеличения самостоятельной работы обучающихся с учебно-методической литературой и электронными образовательными ресурсами, при таком подходе предполагается тесное взаимодействие обучающегося и преподавателя, ориентированное на приобретение профессиональных навыков (компетенций). Совершенствование высшего медицинского образования предполагает следование основным принципам Болонской декларации., согласно которым каждый преподаватель медицинского вуза должен дополнительно иметь педагогическое образование по организационно-педагогическим основам обучения в медицинском вузе, дидактическим основам разработки и применению в медицинском вузе современных технологий обучения по программе «Преподаватель высшей школы» (приказ Минобразования РФ «О введении в действие Государственных требований к минимуму содержания и уровню подготовки для получения дополнительной квалификации «Преподаватель высшей школы». Принцип модульного построения и совместимости программ позволяет решать проблему целесообразности достаточности и избирательности в подготовке преподавателей медицинских вузов разных уровней квалификации, в определении объема, содержания и трудоемкости рекомендуемой образовательной программы [22, 26, 30].

Профессиональное образование, своей главной целью ставит реализацию профессиональной составляющей развития личности. Главная претензия работодателей к профессиональным образовательным учреждениям сегодня — оторванность полученных знаний от практики, что проявляется неумением обращаться с современным оборудованием, в психологической неподготовленности к реалиям производства. Работодатели, главные врачи, часто укоряют вузы в «теоретизированной

подготовке”, но при этом сами формально подходят к проведению производственных практик. Работодатель должен участвовать в организации и проведении производственных практик, участии в итоговой аттестации. Хотелось бы, чтобы работодатели высказывали свои замечания и претензии по качеству подготовки в учебном процессе. Вместо того, чтобы целенаправленно “выживать” кафедры из отделений и больниц, необходимо закреплять их в лечебно-профилактических учреждениях. Помимо разработки компетенций важную роль в сотрудничестве с работодателями играет организация стажировок. Адекватная и разносторонняя оценка работодателем качества профессионального образования может быть дана только после того, как выпускник (специалист) сможет проявить себя на практике, на рабочем месте, в конкретном лечебно-профилактическом учреждении. Очевидно, что от такого взаимодействия выиграют обе стороны социального партнерства, работодатель получит специалиста необходимой квалификации, образовательное учреждение имеет возможность осуществить подготовку специалиста, востребованных на рынке труда, что существенно повысит престиж и авторитет учебного заведения [8].

Важным в развитии высшего медицинского образования в России является интеграция высшей школы в европейское образовательное пространство, что выражается в реализации образовательных стандартов третьего поколения, внедрением инновационных подходов в психолого-педагогическое обеспечение образовательного процесса и методической готовности к этому профессорско-преподавательского состава. Ставится задача повышения уровня компетентности врачей-педагогов с точки зрения овладения инновационными методиками обучения и готовности их реализации в реальном педагогическом процессе [4].

В.И. Андреев [2] предлагает включить в модель знания базовых психолого-педагогических понятий; закономерности учебного процесса и дидактические принципы; современные теории и технологии обучения; требования к подготовке и эффективному проведению различных форм организации обучения; обучить методологии и методологическим принципам обучения; методам педагогического исследования. Степень сформированности компетенций, предложенная в модели профессиональной компетентности педагога, обеспечит наиболее полное развитие индивидуальных способностей и личностных качеств обучающихся. Федеральный государственный образовательный

стандарт переносит акценты основной образовательной программы с содержательной стороны дисциплин, выраженной через знания, умения и навыки (чему преподаватель должен учить), на ожидаемые результаты, выраженные в компетенциях (что специалист должен уметь после успешного окончания изучения дисциплины). Это требует увеличения разнообразия используемых образовательных технологий преимущественно деятельного и интерактивного типа [1]. Таким образом, предполагается трансформация организации образовательного процесса и структуры занятий. Меняются роли обучающихся и преподавателей в образовательном процессе. Пассивные слушатели должны превратиться в активных участников образовательного процесса, тогда как преподаватели должны стать “наставниками и путеводителями”. Выше обозначенное ведет к изменению содержания и структуры функций и компетенций преподавателей вузов [5].

Новая образовательная парадигма от репродуктивно-исполнительской к культуротворческой модели позволяет человеку в 21 веке обучаться в гуманистически ориентированном педагогическом пространстве, осуществляя свое право проектировать содержание обучения и свой темп его усвоения на отдельных этапах. В центре внимания преподавателя личность обучающегося, его познавательная деятельность, прививается умение учиться и “вкус” к самостоятельному познанию. С помощью интегрированного преподавания дисциплин достигается мотивация познавательного процесса, интенсификация процесса выработки профессиональных компетенций, решение одного и того же вопроса при значительном повышении самостоятельности обучающегося в работе [13].

В настоящее время формируется общественная парадигма, основанная на знаниях. Осознание важности социально-экономического потенциала образования привело к идеологии и практике непрерывного обучения “длиною в жизнь”. Цели и задачи такого обучения провозглашены в 1999 году в Кельнской хартии на саммите Большой восьмерки. “Непрерывное образование должно стать главной политической программой гражданского общества. Ход и перспективы реализации идеи непрерывного образования в государствах членах ЕС отражены в проекте “Образование и обучение 2020” [24, 25].

В России задача формирования системы непрерывного образования сформулирована в 2004 году в рамках приоритетных направлений

развития образовательной системы Российской Федерации [17]. Для принятия стратегии “образование в течение всей жизни” т.е. непрерывного профессионального развития особенно важны годы обучения в медицинском вузе. Создание непрерывного образовательного континуума преподавателей высшей медицинской школы ставит во главу угла включение обучающегося в образ жизни врача, формируя у него профессионально-субъектную позицию. Это выработка, передача, распространение знаний, формирование у того кто учится, осознания необходимости учиться на протяжении всей жизни [7, 33].

Сегодня приходится признать, что сложившаяся в стране система профессионального медицинского образования характеризуется рядом слабых сторон [10]: несоответствие качества подготовки специалистов современным требованиям, отсутствие интегрированной системы профессиональной подготовки в условиях “вуз — реальная клиническая практика”, отсутствие стандартизированной для задач практического здравоохранения технологии внешней оценки качества профессионального образования.

Слабым звеном отечественного образования является и дополнительное (последипломное) обучение — образование для взрослых людей, получаемое в разнообразных формах переобучения и дополнительного обучения. Традиционная модель обучения, когда работники приобретают необходимые знания и навыки в периоде трудовой деятельности неадекватна реалиям современного общества. Переход России к непрерывному образованию требует разработки специального подхода к формированию содержания, организации и контроля результатов образования. Развитию подобного подхода препятствует отсутствие современной национальной системы квалификаций, механизма формирования современных стандартных требований к профессии и стандартных технологий для каждой специальности. Переход к непрерывному обучению требует изменения системы управления образовательной сферой и ее ресурсного обеспечения [10, 14, 36].

К идеологическим и методологическим предпосылкам концепции непрерывного образования относят исследования Ф. Кумбса, выводы доклада Международной комиссии ЮНЕСКО об изменении парадигмы современного образования [20, 25]. Формирование базовых основ современной системы непрерывного образования предполагает создание условий для решения взаимосвязанных задач:

развитие конкурентной образовательной среды и ее насыщение разнообразными образовательными услугами, создание инфраструктуры непрерывного образования, внедрение современных технологий обучения, новых финансовых механизмов. Укоренившиеся в системе профессионального дополнительного образования методы преподавания не обеспечивают формирование у слушателей способностей к практическим действиям в изменившихся экономических условиях, поскольку базируется на традиционных лекционных методах обучения. Поэтому должна быть решена проблема перехода непрерывного профессионального образования на новые технологии обучения (образовательные модули, проектные методы обучения, стажировки, дистанционное обучение и др.), что повысит эффективность образования [1, 23, 30]. Дистанционное обучение, как разновидность телекоммуникационного вида образования, является инновационной составляющей в медицинской отрасли, включает дистанционные технологии и реализуется средствами интернет-технологий или другими компьютерными средствами, предусматривающими интерактивность. Любое обучающее мероприятие, проводимое с применением дистанционных образовательных технологий, может быть оценено в кредитах (зачетных единицах). Перспективной задачей вуза является развитие и внедрение высоких технологий в научную, педагогическую и клиническую деятельность на всех этапах профессионального образования врачей [9]. В образовательных программах послевузовского профессионального образования сформулирован модульный принцип построения учебного процесса, а также рекомендации по организации учета учебной нагрузки в зачетных единицах как меры достижения учащимися определенных профессиональных компетенций. Кредитно-модульная система становится не только основой подготовки высококвалифицированного специалиста, но и долговременной перспективой повышения качества этого процесса, важным составным элементом непрерывности профессионального развития врача [19].

Специфика организации обучения обуславливается особенностями контингента учащихся, а также целями, содержанием и условиями обучения. По этим параметрам обучение на довузовском и послевузовском этапах различаются. Обучающиеся в послевузовском сегменте сферы образовательных услуг относятся к категории взрослых учащихся. Основной целью их обучения является удовлетворение конкретных и индивидуализированных

образовательных потребностей, ориентированных на приобретение компетенций, необходимых для совершенствования своих социальных ролей и для развития собственной личности. Содержание четко обусловлено конкретной сферой практической деятельности. Специфические условия характеризуются сжатым бюджетом времени, краткими сроками обучения и в ряде случаев совмещением непростых и ответственных профессиональных обязанностей. Указанные параметры требуют организации обучения специалистов на андрагогических принципах, которые все активнее и шире используются на уровне последиplomного и дополнительного профессионального образования. При этом основной проблемой преподавателей сферы последиplomного и дополнительного профессионального образования в организации обучения на андрагогических принципах является недостаточный уровень компетентности т.е. недостаточный уровень умений выполнять действия и функции специалиста, обучающего взрослых людей, основанных на знаниях, навыках, личностных качествах и ценностных ориентациях. Решение этой проблемы является ключом к решению и других проблем организации обучения на андрагогических принципах в сфере послевузовского и дополнительного профессионального образования [15, 31].

Проблема непрерывного медицинского образования методологически восходит к Гиппократу, утверждавшему беспредельность совершенствования искусства врачевания. Человек, избравший профессию врача, обречен на вечное учение, он должен быть компетентной личностью [18]. Непрерывное медицинское образование — процесс, включающий оценку профессиональной практики врача с приобретением коммуникаций и компетенций. До настоящего времени традиционное последиplomное непрерывное профессиональное образование в России как система получения знаний отстает от реальных потребностей современной медицинской науки и требований международной медицинской практики, поэтому назрела необходимость существенных перемен в этой области. К основным причинам снижения качества медицинского образования относятся низкий уровень оснащенности учебного процесса, снижение образовательного уровня, недостаточная клиническая подготовка врача, низкая мотивация врача к повышению профессионального уровня [17, 18, 22, 36].

Концепция развития непрерывного медицинского образования в Российской Федерации подготовлена во исполнении Указа Президента РФ

№ 598 от 07.05.2012 г., в котором поставлена задача разработки современной программы повышения квалификации и оценки уровня знаний медицинских работников, и в целях реализации положений Федерального закона “Об основах охраны здоровья граждан в РФ” (№ 323 от 21.11.2011). Важнейшей предпосылкой для развития непрерывного медицинского образования явилось широкое обсуждение общественностью и разработка проекта Федерального закона “Об образовании в РФ”. Это связано с неудовлетворительными показателями качества и безопасности медицинской помощи: по данным ФОМС, до 60% случаев оказания медицинской помощи по результатам проведенной экспертизы качества медицинской помощи, имеют дефекты, т.е. почти каждый второй случай. Объективные показатели качества и безопасности медицинской помощи в 2 раза хуже, чем в развитых странах. Неудовлетворенность пациентов (более 2/3) качеством и доступностью медицинской помощи. Увеличение объемов медицинской информации и скорости ее обновления. Внедрение в практику новых сложных медицинских технологий, применение которых требует дополнительных знаний и умений. Появление новых высокоэффективных информационных, телекоммуникационных и дистанционных технологий, внедрение которых в практику медицинского образования снижает издержки и предоставляет дополнительные возможности по объективизации знаний [27].

Выводы

На современном этапе в системе здравоохранения должны котироваться не просто “квалифицированные профессионалы” в узком плане, а творческие личности, способные приобретать нужные компетентности и на их основе новые методы подготовки других специалистов. Важна творческая педагогическая индивидуальность, которая всегда опосредована личными качествами преподавателя, ведь творческое своеобразие — это высшая характеристика педагога. Россия должна входить в Болонский процесс, не разрушая при этом основ своего образования, а развивая их, при дальнейшем совершенствовании системы национального медицинского образования с учетом образовательных стандартов. Обеспечение инновационного характера медицинского образования качественно нового уровня с учетом современных требований и мировых тенденций с формированием системы непрерывного образования как инструмента профессионального развития должно стать

стратегической целью. А реализация этой цели, как справедливо отмечает П.В. Глыбочко [10], предполагает решение стратегических направлений: внедрение компетентного подхода; развитие вариативности образовательных программ, с использованием новых образовательных технологий; внедрение эффективной качественной подготовки и

переподготовки специалистов на базе опыта передовых институтов; формирование системы внешней независимой сертификации профессиональных компетенций и аккредитации специалистов; создание системы непрерывного профессионального развития, основанной на принципах открытого образовательного пространства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амирова В.Р.* Инновационные технологии в совершенствовании специалиста в медицинском вузе / В.Р. Амирова // Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 62–64.
2. *Андреев В.И.* Эвристика для творческого саморазвития. / В.И. Андреев. — Казань, 1994. — ??? с.
3. *Арабидзе Г.Г.* Тенденции развития оценки и компетенций по профильным дисциплинам медицинских специальностей высшего профессионального образования / Г.Г. Арабидзе, С.И. Киденцова. // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — № 2. — С. 57–64.
4. *Артюхина А.И.* Педагогическая рефлексия как один из ведущих факторов качественного повышения квалификации врачей-педагогов медицинского университета / А.И. Артюхина, В.И. Чумаков // Медицинское образование — 2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 29–32.
5. *Боев В.М.* Оптимизация работы ППС как важнейшая проблема реформирования медицинского образования. / В.М. Боев, И.В. Мирошниченко, Е.М. Нефедова // Медицинское образование — 2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 60–62.
6. Болонский поцесс: поиск общности европейских систем высшего образования (проект TUNING) / Под научн. ред. В.И. Байденко. Москва. Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов. — 2006. — 211 с.
7. *Бондаренко Е.В.* Формирование профессионально-субъектной позиции студента медика: роль преподавателя / Е.В. Бондаренко // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 73–75.
8. *Борисова Н.В.* Оценка качества медицинского образования работодателями в рамках внедрения федеральных стандартов / Н.В. Борисова, П.Г. Петрова, Е.В. Пшенникова // Медицинское образование — 2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 77–79.
9. *Выжигина М.А.* Концепция создания и развития дистанционного образования в медико-биологической и фармацевтической отрасли / М.А. Выжигина, Е.В. Ших, Ж.М. Сизова // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 103–105.
10. *Глыбочко П.В.* Обеспечение инновационного характера непрерывного медицинского образования качественно нового уровня / П.В. Глыбочко // Материалы I Национального съезда врачей Российской Федерации. — Москва, 2012. — С. ???.
11. *Гребнев Л.С.* Высшая школа в новом законе “Об образовании: хотим как лучше? / Л.С. Гребнев // Высшее образование в России. — 2011. — № 1. — С. 13–25.
12. *Гринкруг Л.С.* Проблемы обновления образовательной системы вуза // Высшее образование в России. 2011. № 7. — С. 20–26.
13. *Гуменюк С.Е.* Нестандартные формы интегрированных занятий и формирование профессиональных компетенций / С.Е. Гуменюк, А.Ю. Сидельников // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 135–136.
14. *Егоров В.Б.* Информационно-образовательная среда в медицинском вузе / В.Б. Егоров, И.А. Ушакова // Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 170–171.
15. *Змеев С.И.* Проблемы и пути их решения в организации обучения на андрагогических принципах в сфере послевузовского дополнительного профессионального образования / Змеев С.И. // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 188–190.
16. *Кантарев П.Ф.* Дидактические очерки, теория образования (1985) / П.Ф. Кантарев // Избранные педагогические сочинения. М.: Педагогика. — 1982. — С. 351–355.
17. Концепция профессионального непрерывного образования и перспективы развития системы непрерывного образования / Под ред. В.С. Гершунского. — Москва: Педагогика, 1990. — 211 с.
18. *Косарев И.И.* Непрерывное медицинское образование / И.И. Косарев // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 247–249.
19. *Котельников Г.П.* Кредитно-модульный принцип обучения в интернатуре и ординатуре как важнейший элемент системы непрерывного профессионального развития специалиста / Г.П. Котельников, С.Н. Измаков, Т.А. Федорина // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 249–252.
20. Кризис образования в современном мире / Кумбс Ф.Г. — Перевод с англ. — М: Прогресс, 1990. — 293 с.
21. *Куршев В.В.* Новое образовательное медицинское пространство — важнейший фактор подготовки компетентного специалиста / В.В. Куршев // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 280–282.
22. *Лопанова Е.В.* Опыт и перспективы организации непрерывного образования преподавателей медицинского вуза / Е.В. Лопанова, А.И. Новиков, А.Г. Патюков // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 314–316.
23. *Мельникова И.Ю.* Обучение врачей: новые педагогические парадигмы / И.Ю. Мельникова, М.Г. Романцов // Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 11–13.
24. *Орланова А.И.* Обществу знаний — непрерывное образование / А.И. Орланова // Высшее образование в России. — 2011. — № 2. — С. 114–120.

25. Образование в экономике России: Аналитический доклад. Москва. Федеральный институт развития образования, 2008.
26. Подготовка сотрудников кафедр медицинских вузов по педагогике / Перовошикова М.А. // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 391–393.
27. Проект концепции развития непрерывного медицинского образования с участием профессиональных медицинских организаций РФ // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — № 3. — С. 72–79.
28. *Равен Дж.* Компетентность в современной обществе / пер. с англ. — Москва, 2002. — С. 280–298.
29. *Романцов М.Г.* Профессиональная (педагогическая) компетентность преподавателя вуза / М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова // Вопросы дидактики и компетентность. — Санкт-Петербург, 2013. — С. 32–38.
30. *Романцов М.Г.* Модульно-компетентностный подход на этапе последилового обучения врачей / М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова // Подготовка врачей и провизоров в условиях реформирования профессионального образования: материалы конференции. — Уфа, 2013. — С. 13–15.
31. *Романцов М.Г.* Обучение взрослых или основы андрагогики / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Т.Б. Гребенюк // Дидактика медицинского образования: современные подходы к обучению. — Санкт-Петербург: Издательский дом “Стелла”. — 2007. — С. 11–75.
32. *Романцов М.Г.* Использование методов конструктивной педагогики в реализации Болонской декларации при обучении будущих врачей / М.Г. Романцов, Т.Б. Гребенюк, Т.В. Сологуб, А.А. Шульдяков, Г.Г. Даниленкова // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2011. — № 1. — С. 32–35.
33. *Сженев Е.С.* О разработке концепции непрерывного образования: основания и принципы / Е.С. Сженев. // Высшее образование в России. — 2011. — № 2. — С. 93–98.
34. Система управления качеством в вузе (модель): материалы симпозиума “Квалиметрия в образовании: методология и практика”. / А.И. Субетто. — Москва: Исследовательский центр подготовки качества специалистов, 2003. — 25 с.
35. *Суровцева Т.И.* Традиции и современность в развитии высшей школы в России XXI века (К 10-летию подписания Болонской декларации) / Т.И. Суровцева // Медицинское образование-2013: сборник тезисов. — Москва, 2013. — С. 490–492.
36. *Ющук Н.Д.* Непрерывное обучение врачей — требование современной практики здравоохранения / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов. // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2013. — № 1. — С. 16–25.

ОСОБЛИВОСТІ РЕФОРМУВАННЯ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ В РОСІЇ

М.Г. Романцов, І.Ю. Мельникова

ДБОУ ВПО “Північно-західний державний медичний університет ім. І.І. Мечникова”, Санкт-Петербург, Росія

У статті, на основі літературних публікацій і власних даних, автори характеризують особливості професійного безперервної медичної освіти в сучасних умовах реформування вищої освіти в Росії. Описують нову роль викладача медичного вузу, який володіє професійною компетентністю і сучасними педагогічними технологіями (освітні модулі, проектні методи навчання, дистанційне навчання та ін.). Система безперервної медичної освіти на основі її інноваційного характеру як інструмент професійного розвитку має стати стратегічною метою в реалізації поставлених завдань з реформування професійного медичної освіти в Росії.

Ключові слова: безперервне медичне професійну освіту, сучасні педагогічні інноваційні технологія навчання, професійна компетентність викладача і лікаря–спеціаліста.

FEATURES OF MEDICAL EDUCATION REFORM IN RUSSIA

M.G. Romantsov, I.Yu. Melnikova

The I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

In this paper, on the basis of publications and their own data, the authors describe the features of professional continuous medical education in the modern conditions of higher education reform in Russia, describe the new role of the teacher of the medical school, which holds the professional competence and modern teaching technologies (educational modules, project learning methods, distant education, etc.). The system of continuous medical education based on its innovative nature as a tool of professional development should be a strategic objective in the implementation of the objectives for reforming professional medical education in Russia.

Key words: professional continuous medical education, modern teaching innovative educational technology, professional competence of the teacher and medical professional.

Андрій Михайлович СЕРДЮК

до 75-річчя від дня народження

24 грудня 2013 р. виповнилося 75 років від дня народження видатного українського вченого і державного діяча, директора ДУ “Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України”, академіка НАМН України, Президента Національної академії медичних наук України, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, доктора медичних наук, професора Андрія Михайловича Сердюка.

Андрій Михайлович народився у 1938 р. у м. Дніпропетровську в родині вчителів, у 1961 р. закінчив санітарно-гігієнічний факультет Дніпропетровського медичного інституту. Трудову діяльність розпочав у Верхньодніпровському районі, послідовно обіймаючи посади лікаря-епідеміолога, заступника головного лікаря Верхньодніпровської районної лікарні, завідувача місьздороввідділу, головного лікаря Верхньодніпровської районної санітарно-епідеміологічної станції. У 1966 р. Андрій Михайлович став аспірантом Київського інституту загальної і комунальної гігієни ім. О.М. Марзєєва (нині — ДУ “Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України”), і з цим інститутом пов’язане все подальше життя ювіляра: тут він захистив кандидатську дисертацію і підготував монографію, яку захистив як докторську дисертацію (1981 р.).

В окремі роки А.М. Сердюк працював на партійній роботі у ЦК Компартії України (1971–1987 рр.), займав відповідальні посади в Міністерстві охорони здоров’я України: у 1987–1990 рр. — Першого заступника Міністра охорони здоров’я УРСР, у 1994–1999 рр. — Міністра охорони здоров’я України. Нині, вже майже 25 років, А.М. Сердюк успішно керує ДУ “Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України”.

Основні напрямки наукової діяльності Андрія Михайловича — організація охорони здоров’я, гігієна довкілля, біологічна дія електромагнітних полів, медична екологія, глобальні проблеми сучасності: науково-технічний прогрес, екологічна безпека, медичні аспекти аварії на ЧАЕС, оцінка ризиків негативного впливу факторів довкілля на здоров’я населення. Ним вперше опрацьована теорія резонансної взаємодії організму з навколишнім середовищем; розроблена проблема біологічного впливу електромагнітної енергії антропогенного походження на організм людини та залежності здоров’я населення від цього впливу; науково обґрунтована система гігієнічної оцінки прогнозування і попередження техногенних ризиків; принципів і методів, що розмежовують норму і патологію при екзогенних впливах.

У 1994 р. А.М. Сердюку було присуджене звання професора, у 1997 він став членом-кореспондентом Академії медичних наук України; у 1998 р. Андрій Михайлович отримав звання Заслуженого діяча науки і техніки України; у 1999 р. став почесним членом Академії медичних наук Польщі та дійсним членом Міжнародної медичної академії ім. А. Швейцера; у 2004 р. разом із групою вітчизняних вчених був удостоєний Державної премії в галузі науки і техніки (за цикл робіт з дослідження комплексного впливу Чорнобильської катастрофи на довкілля, наукове обґрунтування реабілітації забруднених територій та інших еколого-гігієнічних аспектів аварії на ЧАЕС); у 2007 р. був обраний академіком Національної академії медичних наук України за спеціальністю “медична екологія”, а у 2011 р. — Президентом Національної академії медичних наук України.

А.М. Сердюк плідно поєднує науково-практичну роботу з активною громадською діяльністю: в різні роки він обіймав посади голови наукового товариства гігієністів України; заступника голови Комісії з біобезпеки та біологічного захисту при РНБО України; заступника голови Національної комісії



з радіаційного захисту при Верховній Раді України; члена Національної експертної комісії з питань захисту суспільної моралі; голови експертної ради ВАК України з наукового напрямку “Профілактична медицина”; члена Президії Вченої Ради МОЗ України; Голови Координаційної ради НАМН України з питань реалізації наукової частини Міжгалузевої комплексної програми “Здоров’я нації”; члена Міжвідомчої комісії з реалізації Загальнодержавної програми “Питна вода України на 2006-2020 роки”; заступника Голови спеціалізованої вченої ради Д 26.604.01 із спеціальностей: “гігієна” (медичні та біологічні науки) “екологія” (медичні науки), членом Національних комісій з біоетики і з питань захисту суспільної моралі. Не можна не відмітити й науково-журналістську діяльність А.М. Сердюка, який є членом Національної спілки журналістів України; шеф-редактором фахових спеціалізованих видань (журналу “Довкілля і здоров’я”, збірника наукових праць “Гігієна населених місць”), членом редакційних колегій ряду наукових журналів України.

Андрій Михайлович — автор понад 440 наукових робіт, в тому числі підручників, монографій, має авторські свідоцтва. З-поміж основних праць слід відмітити “Взаимодействие организма с электромагнитными полями как с фактором окружающей среды” (1977); “Непростые заботы человечества: научно-технический прогресс, здоровье человека, экология” (1988); “Чернівецька хімічна хвороба: нове екологічне захворювання?” (1998); “Общая гигиена” (1999); “Гігієна праці” (2000); “Гігієна довкілля: політика, практика, перспективи” (2001); “Завещание врача-профилактика” (2003); “Генофонд і здоров’я населення” (2003); “Комунальна гігієна” (2003); “Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин” (2004); “Гігієна та екологія” (2006); “Нариси з історії гігієни довкілля в Україні” (2006), “Генофонд і здоров’я: розвиток методології оцінки” (2008). Під керівництвом А.М. Сердюка виконано 19 докторських і 10 кандидатських дисертацій.

Наукова, державна і суспільна діяльність А.М. Сердюка відзначена низкою державних нагород: Орденами Князя Ярослава Мудрого V ступня, “Знак Пошани”, “За заслуги” III ступеня, “Козацької слави”, міжнародною золотою зіркою за заслуги в медицині (Польща); 4-ма медалями, численними Почесними грамотами Верховної Ради України Кабінету Міністрів України, Президії НАН та НАМН України, МОЗ та МО України. Андрій Михайлович є почесним громадянином міст Марганець та Верхньодніпровськ Дніпропетровської області.

Колектив ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та редакційна колегія журналу “Профілактична медицина” щиро вітають Андрія Михайловича з ювілеєм та бажають йому доброго здоров’я, благополуччя та ще довгих років плідної праці!

До ювілею академіка Ісака Михайловича ТРАХТЕНБЕРГА

У листопаді 2013 року виповнилось 90 років з дня народження та 65 років наукової, педагогічної і громадської діяльності відомого вченого гігієніста, академіка НАМН України, члена-кореспондента Національної Академії наук України, заслуженого діяча науки та техніки, лауреата Державної премії, керівника лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ “Інститут медицини праці НАМН України”, доктора медичних наук, професора Ісака Михайловича Трахтенберга.

З ім'ям цього визначного дослідника пов'язана розробка низки загальних гігієнічних проблем охорони виробничого середовища та доквілля від хімічних забруднювачів, теорії їх гігієнічного нормування, обґрунтування принципів та методів експериментального вивчення потенційно небезпечних хімічних речовин.

Народився І.М. Трахтенберг 11 листопада 1923 року у м. Житомирі. Закінчивши з відзнакою у 1946 році Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця, вступає до аспірантури при кафедрі гігієни праці того ж інституту, в якому розпочинає дослідницьку та педагогічну діяльність під керівництвом відомого гігієніста, майбутнього академіка АМН СРСР Л.І. Медведя. Ставши одним із перших його учнів, Ісак Михайлович розвиває на кафедрі ідеї свого вчителя з питань токсикології ртутьорганічних пестицидів і гігієни праці під час роботи з ними в умовах сільськогосподарського виробництва. Узагальнення багаторічних результатів було покладено в основу докторської дисертації “Микромеркуриализм как гигиеническая проблема” (1964) і монографії “Хроническое действие ртути на организм” (1969).

І.М. Трахтенберг одним із перших вітчизняних гігієністів і токсикологів загострив увагу на потенційній небезпеці негативного впливу на організм людини нового небезпечного чинника — полімерів, які розпочали широко впроваджувати в промислове виробництво, будівництво і побут. Результатом плідної наукової роботи по цій проблемі стала колективна монографія за його редакцією “Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов”. Ісак Михайлович, працюючи на кафедрі гігієни праці медичного інституту, також проводить дослідження з питань фізіології розумової праці, вивчення механізму “сеченівського феномену”, взаємозв'язку втоми і відновлення. За підсумками проведених досліджень опубліковано ряд робіт у “Фізіологічному журналі”, “Бюлетені експериментальної біології і медицини”, у 1970 році в співавторстві з членом-кореспондентом АМН СРСР Г.Х. Шахбазяном вийшов з друку підручник “Гигиена умственного труда”, а у 1971 році — видана монографія “Гигиена умственного труда”.

Новий етап у науковій діяльності І.М. Трахтенберга розпочинається у 1972 році, коли він переходить на науково-дослідницьку роботу в Київський НДІ гігієни праці і профзахворювань МОЗ України (зараз — ДУ “Інститут медицини праці НАМН України”). Весь подальший науковий шлях вченого пов'язаний з цією відомою установою. Тут було організовано лабораторію промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, яку очолив Ісак Михайлович. Колектив цієї лабораторії під його керівництвом вже понад 40 років успішно розробляє актуальні проблеми медицини праці, профілактичної токсикології, медичної екології.

В останні десятиріччя Трахтенберг І.М. велику увагу приділяв питанням загальної гігієни, передусім циркуляції токсикантів в об'єктах оточуючого середовища. Обравши в якості еталонних сполук важкі метали, він заклав основи розвитку медичної екології як базового елементу геогігієни. Результатом наукової діяльності І.М. Трахтенберга було видання циклу фундаментальних монографічних праць. Серед них наступні: “Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей” (1987), “Проблемы нормы в токсикологии: современные представления и методические



подходы, основные параметры и константы” (1978, 1991), “Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система” (1992), “Тяжелые металлы во внешней среде: гигиенические и экологические аспекты” (1995), “Гигиена труда и производственная санитария” (1997) та інші. Монографія “Ртуть и ее соединения в окружающей среде (гигиенические и экологические аспекты)”, яка підготовлена разом з М.М. Коршуном, здобула премію АМН України з профілактичної медицини за 1996 рік. За його участю видана монографія “Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека” (2007 р.), в якій розглядаються вікові аспекти геронгієни і профілактичної токсикології.

Як вченого, Ісака Михайловича вирізняє відчуття нового. Останнім часом він та його співробітники поряд з традиційними експериментальними дослідженнями проводять пошук і розробки альтернативних методів і тест-систем для вивчення токсичності ксенобіотиків, які є виправданими з економічної та етичної позицій. Ідея таких досліджень знайшла своє втілення в монографії “Лікарська токсикологія. Альтернативні методи і тест-системи”, що вийшла в світ за його редакцією 2008 року. Сьогодні в світі значна увага приділяється розвитку та впровадження нанотехнологій та застосування наноматеріалів Ісака Михайлович та його колектив успішно розпочали дослідження у новій галузі — нанотоксикології.

Велику увагу Ісака Михайловича приділяє проблемам екологічної безпеки, зокрема цьому присвячено ряд публікацій у наукових та науково-публіцистичних виданнях. За його редакцією вийшли друком два видання вибраних лекцій для науковців, лікарів та студентів “Профілактична токсикологія та медична екологія” (2010, 2011 рр.).

Наукові праці І.М. Трахтенберга надруковано у Німеччині, Швеції, Польщі, Китаї, Болгарії та включено до монографічного видання, учбово-методичних посібників і оглядів, які вийшли у світ під егідою Програми ООН з довкілля (ЮНЕП), Міжнародної програми хімічної безпеки (МПХБ) та Міжнародного реєстру потенційно токсичних хімічних речовин (МРПТХР). Загалом з загальних і окремих проблем токсикології, гігієни та медичної екології Трахтенбергом І.М. надруковано понад 500 робіт, з яких 25 монографії і керівництва.

Плідною стала діяльність І.М. Трахтенберга у галузі міжнародного співробітництва, зокрема з реалізації програми “Контроль небезпеки хімічних речовин для здоров’я людини та оточуючого середовища”. Він зробив вагомий вклад у розробку глосарія вибраних термінів з профілактичної токсикології.

Під керівництвом та при консультації І.М. Трахтенберга підготовлено більше 50 докторських і кандидатських дисертаційних робіт.

Свою щоденну наукову діяльність науковець постійно поєднує з активною громадською, науково-просвітницькою та науково-організаційною роботою. Він є членом низки проблемних комісій та редакційних колегій — “Журналу Академії медичних наук України”, журналів “Сучасні проблеми токсикології”, “Токсикологічний вісник”, “Довкілля та здоров’я” та інших.

Вченого відрізняє активна громадянська позиція. Вона знаходить відображення, зокрема в участі у роботі Українського наукового товариства гігієністів, членом Президії якого Ісака Михайлович є вже багато років. Принциповий, аргументований та конструктивний характер мають його виступи на сторінках преси з проблем розвитку науки і підготовки наукових кадрів, екологічної безпеки, охорони оточуючого середовища, з питань організації та удосконалення діяльності спеціалістів профілактичної медицини і охорони здоров’я загалом.

У одній із своїх публікацій “У науці треба створювати, а не руйнувати” Ісака Михайлович писав, що у нього було і є надзвичайно широке коло дружніх зв’язків: з художниками, артистами, скульпторами, діячами естради, письменниками і журналістами. Його завжди приваблювали люди мислячі, з прогресивними поглядами, він не цурався дисидентів, переслідуваних тоталітарним режимом. У свій час він побував у Парижі на відомому російському цвинтарі Сен Женев’єв де Буа, низько вклонився могилі відомого письменника-киянина Віктора Некрасова. І з ним дружив учений-токсиколог. Ісака Михайлович був також у дружніх стосунках і з Аркадієм Райкіним, Еліною Бистрицькою, неперевершеним Іваном Козловським, видатним польським кінорежисером Єжи Гофманом (дружиною якого була його сестра Валентина). Це коло друзів і знайомих підтримувало його нахил до літературної праці, що мала місце ще в роки юності вченого. Його мемуарні і публіцистичні твори — це спогади про пережите — далеке і близьке, це щирі роздуми вченого і просто людини-інтелектуала.

Окремо відзначають доброзичливість Ісака Михайловича — в його есе Ви не знайдете негативу. Він — носій ліберальної філософії, яка перемогла на Заході: добротою можна перемогти і виправити

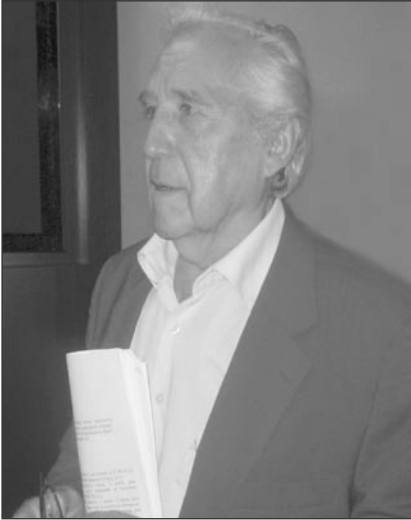
негативне, що нас турбує сьогодні. І це притому, що Ісак Михайлович буває безкомпромісним. Коли обставини того вимагають, він виступить в перших рядах борців за справу, яку вважає правою.

І не дивно, що у вступному слові до мемуарного двотомника І.М. Трахтенберга “Остановиться, оглядеться. Воспоминания, раздумья, портреты”, що вийшла з друку до ювілейних свят, президент НАН України Б.Є. Патон відзначив: “...среди членов Академии по целеустремленности и типу просветительских публикаций в широкой печати, пропагандирующих приоритетные медико-биологические проблемы, профилактическую медицину, борьбу с лженаукой, он несомненно один из наиболее активных авторов”.

Заслуги вченого здобули глибоку повагу до нього широкої гігієнічної громадськості. Оточений колегами, науковцями, збагачений досвідом прожитих літ, ювіляр зустрічає своє 90-річчя активною працею, перспективними наробками, непохитним інтересом до життя в усіх його проявах.

Бажаємо шановному Ісаку Михайловичу Трахтенбергу доброго здоров'я, подальшого творчого натхнення, втілення у життя нових планів і задумів, успішної діяльності на благо профілактичної медицини та екології.

До 80-річчя професора Володимира Васильовича АЛЕКСЕЄНКА



Середина червня — теплий сонячний період літа. Саме в такий день 80 років тому народився талановитий епідеміолог, науковець, людина з відкритим серцем Володимир Васильович Алексеєнко.

Володимир Васильович народився у м. Хабаровську 15 червня 1933 року. Після Великої Вітчизняної війни, у 1947 році його сім'я переїхала жити до Києва. У 1957 році В.В. Алексеєнко закінчив санітарно-гігієнічний факультет Київського медичного інституту. Чотири роки працював на Донбасі лікарем-епідеміологом, а з 1962 року незмінно працює в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України.

З початку своєї наукової діяльності і по теперішній час професор В.В. Алексеєнко займається проблемами кишкових інфекцій. Після захисту кандидатської дисертації став старшим науковим співробітником, а в подальшому керівником лабораторії вібріозів. У 1986 році він захистив докторську дисертацію “Социальные и биологические факторы эволюции эпидемического процесса при холере Эль-Тор” і вже більш 45 років Володимир Васильович є провідним фахівцем з проблеми холери в Україні. Звання професора Володимиру Васильовичу присвоєно в 2003 році.

Наукова діяльність Володимира Васильовича присвячена вивченню епідеміологічних аспектів карантинних інфекцій, зокрема холери, розробці ефективних методів її лабораторної діагностики та профілактики, розробці закономірностей епідемічного процесу холери в Україні. Активна частина життя В.В. Алексеєнка пройшла у відрядженнях, де він брав безпосередню участь у ліквідації спалахів холери, починаючи з першої епідемії холери Ельтор, що відбулась у 1970 році в Одесі і до останньої в 2011 році в Маріуполі. Без нього не обійшлося жодного з 53 спалахів холери, що пройшли в Україні за останні 43 роки.

Професором В.В. Алексеєнком розроблена концепція (на відміну від поширеної в світі) про відсутність епідемічних і клінічних відмінностей холери Ельтор від класичної холери, де показана неможливість укорінення холери, як хвороби, на території України, що дозволило значно зменшити витрати на проведення профілактичних і протиепідемічних заходів в міжепідемічний період, і на цій підставі запропоновано оптимальний комплекс протихолерних заходів, що нашло відображення в багатьох наказах МОЗ України. В.В. Алексеєнко — автор 150 робіт наукового та нормативного характеру. Ним та з його участю написано та опубліковано книгу “Основы борьбы с холерой” (1976 р.), монографії “Справочник — кадастр распространения вибрионов эльтор в поверхностных водоемах и сточных водах на территории СССР во время 7-й пандемии холеры” (1991 р.), “Холера в Украине. История и современность” (2007 р.), в яких показані епідеміологічні особливості розповсюдження холери на території України за багато років.

Одним із напрямків сучасних досліджень В.В. Алексеєнка є вивчення біологічних властивостей холерних вібріонів і встановлення можливостей реверсії апатогенних штамів, що циркулюють в об'єктах довкілля України, в токсигенні варіанти, які можуть викликати спалахи холери, а також вивченню умов, що сприяють цьому процесу.

У своїй науковій діяльності професор В.В. Алексеєнко бере участь в організації та роботі наукових міжнародних конгресів та симпозіумів, читає лекції з проблеми епідеміології карантинних інфекцій, організації системи контролю за цими інфекціями для головних спеціалістів Державної санітарно-епідеміологічної служби обласних рівнів; неодноразово виступав з доповідями на конференціях і засіданнях науково-медичних товариств різного рівня.

Професор Алексеєнко В.В. є членом Вченої Ради ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”; членом спеціалізованої ради з надання наукових ступенів докторів та кандидатів наук із спеціальностей “епідеміологія” та “інфекційні хвороби”. Виступає з доповідями, присвяченими актуальним питанням діагностики та профілактики інфекційних захворювань, епідеміології та попередженню карантинних інфекцій, що проводяться НАМН та МОЗ України для науковців та працівників практичної служби охорони здоров'я.

Володимир Васильович завдяки щирості, доброті, порядності, користується повагою та любов'ю не лише співробітників Інституту, а й усіх епідеміологів України.

Колектив Інституту та редакція журналу щиро вітає Ювіляра та зичить йому міцного здоров'я та творчих успіхів.

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, методик 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 ресструються. 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

