

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИЙ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА  
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО  
НАМН УКРАЇНИ»**

**КОЗІШКУРТ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.9-036.22-022.363:614.4-048.34](477.7)(043.3)

**ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ З ФЕКАЛЬНО-  
ОРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ У РЕГІОНІ ПІВНІЧНО-  
ЗАХІДНОГО ПРИЧОРНОМОР'Я ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ  
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ**

14.02.02 – епідеміологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Одеському національному медичному університеті  
МОЗ України

**Науковий консультант** – доктор медичних наук, професор  
**Бабієнко Володимир Володимирович**,  
Одеський національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри гігієни та  
медичної екології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук  
**Шагінян Валерія Робертівна**,  
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,  
завідувач відділом діагностики інфекційних  
та паразитарних хвороб;

доктор медичних наук, професор  
**Чумаченко Тетяна Олександрівна**,  
Харківський національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри епідеміології;

доктор медичних наук, доцент  
**Іванько Олеся Михайлівна**,  
Українська військово-медична академія,  
начальник Науково-дослідного інституту  
проблем військової медицини.

Захист відбудеться «26» січня 2021 р. об 11.00 на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 26.614.01 ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л.В. Громашевського НАМН України», за адресою: 03038, м. Київ, вул.  
М. Амосова, 5.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології  
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ,  
вул. М. Амосова, 5).

Автореферат розіслано «25» грудня 2020 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради,**  
**кандидат медичних наук**



**Т.Л. Мартинович**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Інфекційні хвороби (ІХ) з фекально-оральним механізмом передачі (ФОМП), у тому числі гострі кишкові інфекції (ГКІ), є найбільш поширеними, що за кількістю зареєстрованих випадків поступаються лише гострим інфекціям респіраторного тракту і займають провідне місце у структурі захворюваності та смертності серед осіб різного віку (GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018; Vcheraoui Ch. et all., 2018). Так, в Україні у 2018 р. зареєстровано більш ніж 120 тисяч випадків ГКІ (Звіт Державної служби надзвичайних станів України, 2018).

Значимість проблеми ГКІ визначається високим рівнем щорічної смертності серед осіб усіх вікових груп, що призводять до більш ніж 1,6 мільйона смертей, у тому числі серед дітей до 5 років (Troeger C., 2018; Mokdad A.H., 2016). Так, у Європейському регіоні (ЄР) на частку ГКІ доводилося 13,0% від загальної кількості зареєстрованих ІХ (Kotloff K.L., 2017; Lanata C.F. et all., 2013).

В останні роки істотно розширились можливості діагностики збудників ГКІ, спектр яких включає значну кількість як бактеріальних, так і вірусних інфекційних агентів, проте питома вага гострої діареї (ГД) невстановленої етіології залишається високою (Li H.Y., 2019; Поцілуйко Н.М., 2018; Joanne L., 2018; Амвросьева Т.В., 2018; Зарицький А.М., 2014).

До найбільш поширених вірусів – збудників ГКІ відносяться ротавіруси (РВ), норовіруси (НВ), аденовіруси (АдВ) та астровіруси (АсВ) (Линок А.В. 2019; Hardstaff J.L., 2018; Siqueira J.A.M., 2017; Чернишова Л.І., 2017; Shioda K., 2016).

РВ розглядають, як основний етіологічний чинник ГКІ, особливо у дітей раннього віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі щорічно реєструють близько 138 мільйонів випадків ротавірусної інфекції (РВІ), близько 0,5% з яких закінчується летально (Gao Z., 2019; Голиусов А.А., 2018; Y.W. Чернишова Л.І., 2017).

Останні два десятиліття характеризуються ростом міграційних процесів, інтенсивним розвитком міжнародного туризму, кардинальною зміною структури харчування і водоспоживання, вдосконаленням технологій виробництва, зберігання та реалізації харчових продуктів. Ці процеси супроводжуються глобальними перетвореннями у популяції мікроорганізмів, зміною ролі окремих збудників, закономірними переминами характеру проявів епідемічного процесу (ЕП) ГКІ (Operario D.J., 2017; Kotloff K.L., 2017; Platts-Mills J.A., 2015).

Щороку відбувається зріст захворюваності на ГКІ в Україні, що вказує на низьку ефективність протиепідемічних заходів, що застосовуються (Поцілуйко Н.М., 2018). В той же час зареєстровані рівень та динаміка захворюваності не відповідають істинним, зважаючи на низьку зверненість за медичною допомогою серед дорослих осіб (Чернишова Л.І., 2017; Зарицький А.М., 2014).

Продовжує бути актуальним контактно-побутовий шлях передачі збудників, про що свідчить спалахова захворюваність у організованих дитячих колективах (А.В. Линок, 2019; Н.М. Поцілуйко, 2018). Харчовий шлях реалізується завдяки послабленню епідеміологічного нагляду (ЕН) за умовами допуску до роботи з харчовими продуктами осіб декретованих груп (А.В. Линок, 2019).

За даними ВООЗ у світі щорічно реєструють близько 1,5 млн. випадків гепатиту А (ГА) і 3,3 мільйони симптоматичних випадків гепатиту Е (ГЕ). У 2016 р. всього у світі від ГА померло 7134 особи (що становить 0,5% смертності від

вірусних гепатитів (ВГ)) (Lemon SM, 2017). У 2015 р. від ГЕ загинуло близько 44 тисяч осіб, що у загальній структурі випадків смерті від ВГ склало 3,3% (Mansuy JM., 2016). Протягом декількох останніх років питома вага зареєстрованих в Україні випадків ГА, склала від 23 до 30% всієї захворюваності у ЄР (Tavoschi L., 2018; Малий В.П., 2014), ГЕ не реєструють в Україні (Малий В.П., 2015).

Високий рівень захворюваності на ІХ з ФОМП на більшості територій країни обумовлений впливом факторів соціального, демографічного та санітарно-гігієнічного характеру та недоліками у роботі системи ЕН, що склались у останні роки.

Основою оптимізації ЕН за ІХ з ФОМП є розробка цілеспрямованих заходів підвищення ефективності епідеміологічної діагностики (ЕД) з урахуванням сучасних тенденцій розвитку ЕП, що реалізуються за рахунок введення дозорного епідеміологічного нагляду (ДЕН), створення високооснащених регіональних центрів, робота яких базується на широкому застосуванні сучасних діагностичних можливостей, з розробкою профілактичних програм для інших регіонів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідних робіт кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ): «Санітарно-епідеміологічний моніторинг циркуляції збудників інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі з метою удосконалення сучасного санітарного нормативно-правового забезпечення діяльності органів практичної охорони здоров'я» (номер державної реєстрації (НДР) – 0115U006639; термін виконання – 2015-2018 рр.) та «Вивчення етіологічної структури збудників кишкових інфекційних хвороб з метою удосконалення існуючої системи епідеміологічного нагляду» (НДР – 118U007318; термін виконання – 2019-2023 рр.). Дисертант була та є відповідальним виконавцем вказаних робіт.

**Мета дослідження.** Розробити шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами з фекально-оральним механізмом передачі на основі отриманих нових наукових результатів вивчення проявів епідемічного процесу, етіологічної структури, молекулярно-генетичних властивостей найбільш поширених вірусних збудників та їх моніторингу у водних об'єктах.

**Завдання дослідження:**

- 1) вивчити особливості перебігу ЕП ІХ з ФОМП у Миколаївській, Одеській та Херсонській областях у період 2010-2018 рр.;
- 2) вивчити особливості перебігу ЕП ІХ з ФОМП в Україні та регіоні Північно-західного Причорномор'я за період 2010-2018 рр.;
- 3) вивчити динаміку змін ЕП ГА в Одеській області у роки його різної інтенсивності (2004 та 2015 рр.) за частотою виявлення анти-HAV IgG;
- 4) вивчити прояви інтенсивності ЕП гепатиту Е в Одеській області за серопревалентністю маркера анти-HEV IgG;
- 5) встановити роль водного фактору у поширенні вірусів кишкової групи в Одеській області за період 2010-2018 рр.;
- 6) визначити етіологічну структуру збудників ГКІ та молекулярно-генетичні характеристики найбільш поширених вірусів, виявлених у клінічному матеріалі хворих інфекційних стаціонарів Миколаївської, Одеської та Херсонської областей;

7) проаналізувати генотипову структуру ротавірусів, виявлених у клінічному матеріалі дітей, хворих на ГКІ, що мешкають на території Одеської області та особливості багаторічної динаміки їх циркуляції;

8) розробити шляхи оптимізації системи ЕН за ІХ з ФОМП в Україні.

**Об'єкт дослідження** – епідемічний процес ІХ з ФОМП.

**Предмет дослідження** – генетичний матеріал вірусів, бактерій у клінічних зразках хворих на ГКІ, маркери присутності вірусів у водних об'єктах довкілля, дані лабораторних досліджень на наявність антитіл до вірусів гепатитів А і Е; захворюваність на ІХ з ФОМП. Медична документація хворих, звітні статистичні форми: № 1 – місячна, № 2 – річна, 066/о – карти стаціонарного хворого, галузева звітність (форма - 40).

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, епідеміологічний, бактеріологічний, вірусологічний, серологічний, молекулярно-генетичний, статистичний.

**Основними джерелами інформації були дані:** власно проаналізовані дані, що ґрунтувались на матеріалах звітних статистичних форм (№ 1, 2, 40, 066/о) державних установ (ДУ): «Миколаївський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України» («МОЛЦ МОЗУ»), «Одеський обласний лабораторний центр МОЗ України» («ООЛЦ МОЗУ»), «Херсонський обласний лабораторний центр МОЗ України» («ХОЛЦ МОЗУ»), журналів обліку досліджень вірусологічних лабораторій ДУ «ООЛЦ МОЗУ» та комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради (МКІЛ ОМР), журналів обліку досліджень бактеріологічних лабораторій КНП «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб» («МОЦЛІХ»), КНП «МКІЛ» ОМР, КНП «Херсонська обласна інфекційна лікарня ім. Г.І. Горбачевського» («ХОІЛ ім. Г.І. Горбачевського»), що містили результати досліджень клінічного матеріалу від хворих людей та зразків з об'єктів довкілля.

Використовувались дані з бібліографічних баз PubMed, e-library, Scopus, Web of Science.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження** полягає в тому, що *вперше:*

- проведено порівняльне вивчення проявів ЕП групи ІХ з ФОМП, в результаті якого отримані нові наукові дані, що свідчать про його еволюційні зміни та високий рівень інтенсивності, як в Україні, так і в регіоні Північно-західного Причорномор'я (ПЗП), до якого відносять Миколаївську, Одеську та Херсонську області. Встановлено еволюцію етіологічної структури ГКІ: загалом на території України відбулось зменшення питомої ваги ГКІ зі встановленим збудником (ГКІВЗ) у 1,2 рази, дизентерії – майже у 3 рази, збільшення – ГКІ з невстановленим збудником (ГКІНЗ) та РВІ у 1,2 та у 1,8 разів відповідно. Відзначено вірогідно вищий ( $t=13,61$ ;  $p<0,001$ ) рівень захворюваності на ГКІ серед населення регіону ПЗП ( $506,63\pm 29,64$ ) на 100 тис. населення ( $\text{‰}_{0000}$ ) у порівнянні із загальними показниками у країні ( $268,03\pm 11,39$ ) $\text{‰}_{0000}$ . Встановлено виражену тенденцію до спаду захворюваності на шигельоз, як у державі (з  $4,31 \text{‰}_{0000}$  у 2010 р. до  $1,97 \text{‰}_{0000}$  у 2018 р.), ( $t_{\text{зн.}^{\text{ср}}} = -11,87\%$ ), так і в регіоні (з  $9,02 \text{‰}_{0000}$  у 2010 р. до  $2,39 \text{‰}_{0000}$  у 2018 р.), ( $t_{\text{зн.}^{\text{ср}}} = -20,05\%$  відповідно). У регіоні ПЗП відзначено тенденцію до зросту захворюваності на сальмонельоз (з  $17,60 \text{‰}_{0000}$  у 2010 р. до  $20,28 \text{‰}_{0000}$  у 2018 р.), ( $t_{\text{пр.}^{\text{ср}}} = +1,34\%$ ) та стабільно низький рівень захворюваності на ієрсиніоз, як серед населення України ( $0,22\pm 0,20$ ) $\text{‰}_{0000}$ , так і – регіону

$(0,31 \pm 0,04) / 10000$ . Відбувався постійний зріст захворюваності на РВІ, як на території країни (з  $14,71 / 10000$  у 2010 р. до  $31,30 / 10000$  у 2018 р.), ( $t_{\text{пр.ср.}} = +9,87\%$ ), так і окремо взятого регіону (з  $20,92 / 10000$  у 2010 р. до  $36,36 / 10000$  у 2018 р.), ( $t_{\text{пр.ср.}} = +7,22\%$  відповідно) з двома періодичними підйомами (у 2014 та 2017 рр.), більш вираженими у регіоні. В цей час на території Одеської області відбулась зміна домінуючого генотипу РВ (у 2013 р. (G4P[8] –  $58,80 \pm 4,87\%$ ), у 2014 р. у рівній мірі циркулювали три генетичних варіанти: G2P[4] ( $32,0 \pm 4,59\%$ ), G4P[8] ( $31,0 \pm 4,56\%$ ) і G1P[8] ( $30,1 \pm 4,52\%$ ), у 2017 р. домінував G1P[8] ( $66,7 \pm 4,91\%$ ).

- питома вага хворих на ГКІНЗ, зареєстрованих в країні, зросла з  $30,06\%$  у 2010 р. до  $37,62\%$  – у 2018 р., рівень захворюваності – з  $70,49 / 10000$  до  $107,09 / 10000$ , у регіоні – з  $49,36\%$  у 2010 р. до  $58,03\%$  – у 2018 р., захворюваність – з  $197,74 / 10000$  до  $340,10 / 10000$ , з вираженою тенденцією до зросту ( $t_{\text{пр.ср.}} = +7,01\%$  та  $t_{\text{пр.ср.}} = +7,72\%$  відповідно), що вказує на вищу інтенсивність перебігу ЕП цієї групи захворювань на півдні країни. Зміни етіологічної структури ГКІ на всій території країни мають спільні риси, з виявленими у регіоні, де кількість розшифрованих за допомогою бактеріологічного методу випадків зменшилась більше ніж у 1,5 рази, а на території країни – у 1,2 рази;

- у період 2010-2015 рр. ЕП ГА мав низьку інтенсивність і на території країни ( $5,90 \pm 1,05 / 10000$ ), і у регіоні ПЗП ( $2,81 \pm 0,49 / 10000$ ). Проте у 2016-2018 рр. у регіоні ПЗП відзначено різке загострення епідемічної ситуації (ЕС) ( $13,66 \pm 2,91 / 10000$ ), пов'язане з активізацією епідемічного процесу у Миколаївській ( $7,90 \pm 2,73 / 10000$ ) та, особливо, у Одеській областях ( $22,76 \pm 4,52 / 10000$ );

- на прикладі Одеської області проведено вивчення динаміки ЕП ГА у роки його високої та низької інтенсивності: так, у 2004 р. – при інтенсивному показнику (ІП) у дитячій групі –  $96,14 / 10000$ , поширеність антитіл до вірусу ГА (анти-НАV) IgG у дітей до 10 років становила  $68,25\%$ , до 15 років –  $71,95\%$ , що відповідає середньому рівню ендемічності ГА; у 2015 р. при ІП –  $1,80 / 10000$ , у  $22,26\%$  дітей до 10 років та у  $20,31\%$  – до 15 років були виявлені анти-НАV IgG, що відповідає низькому рівню ендемічності; захворюваність на ГА протягом 2004-2015 рр. знизилась серед дитячого населення більше ніж у 50 разів, серед загального – майже у 30 разів, тоді як частота виявлення анти-НАV IgG у дітей зменшилась у 3,5 рази, серед загального населення – у 2,2 рази, що свідчить про суттєве переважаювання безсимптомних форм ГА, що не реєструються; зростання неімунного прошарку переважно серед дітей підкреслюють актуальність проблеми ГА для Одеської області, свідчать про ризик ускладнення ЕС та необхідність проведення вакцинації у випадку подальшого її погіршення;

- проведено порівняльне вивчення проявів ЕП GE за наявністю антитіл до вірусу GE (анти-HEV) IgM у хворих з жовтяницею: так, у роки високої інтенсивності ЕП ГА (1994-1996 рр.) у  $(1,36 \pm 0,49)\%$  обстежених виявлено анти-HEV, у роки його низької інтенсивності (2015 р.) – у  $(3,23 \pm 1,02)\%$ , що вказує на низьку поширеність GE на території Одеської області;  $75\%$  серопозитивних осіб – чоловіки старше 30 років, що працюють у сільському господарстві; поряд з вірусом ГА (ВГА) в Одеській області циркулює вірус GE (ВGE): анти-HEV IgG виявлено у дітей до 15 років у  $1,56\%$  випадків, серед осіб до 30 років – у  $2,83\%$ , з віком кількість серопозитивних осіб зростає;

- проведено порівняльне вивчення динаміки захворюваності на ГА серед населення м. Одеси та частоти виявлення антигену (Ag) ВГА (Ag-ВГА) у питній воді протягом 1991-2000, 2001-2009 та 2010-2018 рр.: у попередні періоди у роки з

високим рівнем захворюваності на ГА, частота виявлення Аг-ВГА була вищою ( $r=0,66$ ); незважаючи на підйом захворюваності у 2016-2018 рр., частота виявлення Аг-ВГА була незначною, що вказує на покращення якості питної води та зменшення ролі водного шляху передачі ВГА на сучасному етапі розвитку ЕП ГА;

- встановлено, що при вірогідному зменшенні ( $t=3,42$ ;  $p<0,05$ ) забруднення питної води антигеном РВ (Аг-РВ) у 2010-2018 рр. ( $1,16\pm 0,13$ )% у порівнянні з попереднім періодом 2001-2009 рр. ( $2,98\pm 0,10$ )%, рівень захворюваності на РВІ у м. Одесі вірогідно ( $t=4,13$ ;  $p=0,003$ ) зріс ( $57,58\pm 5,55$ )/ $\infty\infty$  проти ( $19,34\pm 6,17$ )/ $\infty\infty$ . у період 2001-2009 рр., що свідчить про активність інших шляхів передачі РВ у сучасний період;

- на прикладі регіону ПЗП вивчено етіологічну структуру збудників ГКІ вірусної та бактеріальної природи. Встановлено зростання значимості умовно-патогенних збудників (УПЗ) ( $45,82\pm 2,43$ )% і вірусів ( $32,70\pm 2,29$ )%, зменшення – патогенних збудників (ПЗ) ( $11,22\pm 1,54$ )%, невстановлено етіологію у ( $10,26\pm 1,48$ )%. У структурі ГКІНЗ віруси становлять ( $71,21\pm 3,22$ )%. У більшості випадків встановлення етіологічного діагнозу є неможливим внаслідок того, що специфічні лабораторні дослідження не проводяться;

- у дітей збудниками ГКІ частіше були: *St. aureus* (36,71%), *Rotavirus* (18,78%), *Kl. pneumoniae* (17,18%), рідше: *Salmonella* (6,89%), *Ent. cloacae* (4,31%), *Ps. aeruginosa* (4,00%); *Ent. aerogenes* (3,72%), *Pr. vulgaris* (3,56%), *Shigella* (1,47%), *Vibrio cholerae* (0,11%), *Salmonella typhi* (0,11%) та інші (3,16%). У дорослих домінували: *Salmonella* (28,42%), *Kl. pneumoniae* (26,08%), *St. aureus* (15,12%), рідше виявляли: *Ent. aerogenes* (7,86%), *Ent. cloacae* (6,42%), *Ps. aeruginosa* (4,08%), *Pr. vulgaris* (3,33%), *Shigella* (2,65%), *Rotavirus* (0,53%), *Vibrio cholerae* (0,15%), *Salmonella typhi* (0,15%) та інші (5,21%).

- причиною ГКІНЗ у осіб різних вікових груп є: НВ I, II (37,20%), РВ (26,83%), АдВ (14,02%), у тому числі респіраторний (серотип С), АсВ (12,80%), ентеровіруси (ЕВ) (7,93%) та саповіруси (1,22%);

- встановлено, що на території Одеської області постійно відбувається зміна домінуючих геноваріантів РВ: G1P[8], G3P[8] та G4P[8], які володіють високим епідемічним потенціалом (ЕПт), що супроводжується циклічним (2-3 роки) підйомом захворюваності на РВІ серед дітей до 5 років ( $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ), що пов'язано з природним формуванням «сприйнятливо-прошарку»;

- вивчено молекулярно-генетичні та філогенетичні особливості НВ, ЕВ та АдВ. Серед НВ (GII) у ( $60,0\pm 15,49$ )% виявлено генотип GII.P16/GII.4\_Sydney, що широко поширений у різних країнах; у ( $20,0\pm 12,64$ )% - GII.Pe/GII.4\_Sydney та по ( $10,0\pm 9,48$ )%: GII.3 і GII.P16/GII.2; останній характеризується високим ЕПт і, за попередніми оцінками, у подальшому замінить інші поширені геноваріанти; серед ізолятів ЕВ виявлено 4 різних типи: Коксаки А6, А9, В5 та ЕСНО25; серед АдВ (HAdV – Human Adenovirus), ідентифіковано 3 різних серотипи: HAdV2, HAdV5 і HAdV41 ( $75,0\pm 15,31$ )%, ізоляти останнього характеризувались вираженою генетичною гетерогенністю, що обумовлює високий рівень захворюваності населення на аденовірусну інфекцію (АдВІ) та може спричиняти його у подальшому; у вигляді моно-інфекції у хворих на ГКІ з однаковою частотою виявили HAdV2 та HAdV5 (геногрупа С), що поряд з HAdV41 (геногрупа F) підтверджує їх роль у виникненні даної інфекційної патології; виявлена генетична гетерогенність НВ (GII), ЕВ, АдВ свідчить про високу інтенсивність ЕП ГКІ вірусної етіології та прогнозує його високу активність у подальшому;

- доведено, що впровадження молекулярно-генетичних досліджень у рутинну практику обстеження хворих на ГКІ відкриває більші можливості для удосконалення лікувальних і профілактичних заходів;

- запропоновано удосконалити систему ЕН за ІХ з ФОМП, що базується на запровадженні та проведенні ДЕН, з виділенням індикаторних популяцій (діти, особи похилого віку) та ділянок (територій).

*Набуло подальшого розвитку*

- наукове положення про еволюцію етіології збудників у розвитку ЕП ГКІ – відбулось «витіснення» патогенних бактерійних збудників умовно-патогенними та вірусами. Так, у структурі ГКІ (на прикладі Одеської області) зменшилась питома вага: шигельозу з 2,82% (2010 р.) до 0,44% (2018 р.) – у 6,4 рази; сальмонельозу – з 4,04% (2010 р.) до 2,89% (2017 р.) – у 1,4 рази; ГКІВЗ – від 35,23% (2010 р.) до 21,31% (2018 р.) – у 1,7 разів; ГКІНЗ, навпаки, збільшилась – від 53,85% (2010 р.) до 67,63% (2018 р.) – у 1,3 рази;

- при вивченні етіологічної структури ГКІ доведено наявність мікс-інфекцій: «мікс-генотипи ротавірусу» (2,31±0,78)%, «вірус-вірус» (12,63±2,36)%, «вірус-бактерія» (4,04±1,40)%, «3 віруси» (1,01±0,71)%, «вірус-вірус-бактерія» (0,51±0,49)%.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці шляхів оптимізації існуючої в Україні системи ЕН за ІХ з ФОМП, що включають співпрацю відомств та міністерств у проведенні розслідування випадків ГКІ, їх повної і своєчасної реєстрації, впровадженні розширеної лабораторної діагностики збудників, що базується на комплексному підході при проведенні діагностичного пошуку. Це було досягнуто завдяки вивченню: особливостей перебігу ЕП ГКІ на прикладі регіону з найвищим рівнем його інтенсивності; його якісних та кількісних показників; етіологічної структури збудників вірусної і бактерійної природи; генотипових особливостей основних циркулюючих вірусних збудників, які відобразили інтенсивність та дозволили спрогнозувати подальший перебіг ЕП ГКІНЗ; поширеності серологічних маркерів збудників ентеральних гепатитів – ГА та GE – серед населення різних вікових груп у роки з високим та низьким рівнем захворюваності на ГА; ролі водного шляху передачі ВГА та РВ за результатами багаторічного моніторингу питної води міського водопроводу, господарсько-побутових стічних вод (ГПСВ), стоків інфекційного стаціонару та поверхневих водойм.

Видано монографію «Гострі кишкові інфекції з діарейним синдромом. Патогенез, клініка, лікування» для лікарів-інфекціоністів, епідеміологів та сімейних лікарів.

Запропоновано нововведення «Наукове обґрунтування доцільності введення вакцинації для профілактики ротавірусної інфекції в регіональних програмах імунопрофілактики» від 22 жовтня 2018 р.

**Результати дослідження впроваджені** у роботу обласних лабораторних центрів МОЗ України в Одеській, Херсонській областях, на водному транспорті, центру первинної медико-санітарної допомоги та інфекційного відділення КНП «Чорноморська лікарня» Чорноморської міської ради Одеської області («ЧЛ» ЧМР ОО), КНП «МОЦЛІХ», КНП «МКІЛ» ОМР, КНП «ХОІЛ ім. Г.І. Горбачевського».

Результати впроваджені у навчальний процес кафедр загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки, дитячих інфекційних хвороб, мікробіології,



вірусології та імунології ОНМедУ, кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету.

На основі отриманих матеріалів розроблені акти впровадження: «Алгоритм проведення протиепідемічних заходів у вогнищах гепатиту А», «Методика вивчення етіологічної структури гострих кишкових інфекцій», «Вивчення поширеності вірусу гепатиту Е на низько ендемічній території за наявності антитіл», «Вивчення поширеності вірусів гепатиту А та Е на низько ендемічній території за наявності та титром антитіл», «Алгоритм дії при встановленні етіологічного чинника гострої кишкової інфекції», «Алгоритм епідеміологічного розслідування випадків ротавірусної інфекції у практиці сімейного лікаря», «Спосіб вивчення поширеності вірусу гепатиту Е на неендемічних територіях», «Алгоритм епідеміологічного розслідування спалахів ротавірусної інфекції у організованих дитячих колективах», «Моніторинг водних об'єктів довкілля у епідеміологічному нагляді за збудниками вірусних кишкових інфекцій та гепатиту А», «Алгоритм проведення епідеміологічного розслідування при спалахах та поодиноких випадках гепатиту А», «Прогнозування епідемічних ризиків при вивченні етіологічної структури гострих кишкових інфекцій», «Алгоритм проведення протиепідемічних заходів у вогнищах ротавірусної інфекції» та методичні рекомендації «Організація протиепідемічних заходів у вогнищах гострих кишкових інфекцій вірусної етіології».

Видано накази по КНП «ЧЛ» ЧМР ОО № 01/7-155 від 10.09.2019 р. «Про організацію роботи КНП «Чорноморська лікарня» по зниженню захворюваності населення Чорноморської громади на гепатит А» та № 01/7-308 від 10.12.2019 р. «Про організацію роботи КНП «Чорноморська лікарня» по зниженню захворюваності населення Чорноморської громади на гострі кишкові інфекції».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, виконана на кафедрі загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки ОНМедУ. Дисертантом особисто визначено напрямок, мету і завдання дослідження, проведено патентний пошук і аналіз сучасної літератури з досліджуваної проблеми. Дисертант проводила викопіювання даних з медичної статистичної документації, підготовку зразків клінічного матеріалу на виявлення антигенів збудників для дослідження за допомогою хроматографічних тестів, пробопідготовку для проведення генетичних досліджень, забір та транспортування зразків крові для вивчення поширеності антитіл до ВГА і ВГЕ. Самостійно проаналізувала результати генетичних досліджень виявлених ізолятів НВ, АдВ, ЕВ, приймала участь у побудові їх філогенетичних дендрограм. Провела епідеміологічний аналіз захворюваності, статистичні розрахунки показників.

Імуноферментний аналіз (ІФА) проведено у вірусологічній лабораторії (ВЛ) КНП «МКІЛ» ОМР (зав. лабораторією Шаповал О.І.), вірусологічні та санітарно-вірусологічні дослідження – у ВЛ ДУ «ООЛЦ МОЗУ» (зав. лабораторією Л.С. Котлик), молекулярно-генетичні дослідження – у ДУ «Республіканський науково-практичний центр епідеміології та мікробіології» (РНПЦ ЕМ) (МОЗ Республіки Білорусь (РБ), м. Мінськ), під керівництвом завідувача лабораторії інфекцій з природним резервуаром, проф. Т.В. Амвросьєвої та завідувача лабораторії вакцинокерованих інфекцій, проф. О.О. Самойлович.

Дисертант самостійно розробила методичні рекомендації щодо організації протиепідемічних заходів у вогнищах ГКІ вірусної етіології, запропонувала нові

підходи щодо організації ЕН за даною групою захворювань у сучасних соціально-економічних умовах.

Дисертантом самостійно проведено узагальнення та пояснення отриманих результатів досліджень, написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження і основні положення роботи були представлені у доповідях та обговорювались на науково-практичних форумах: міжнародній науково-практичній конференції «Молекулярна діагностика 2018» (м. Мінськ, РБ, 27-28 вересня 2018 р.); Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Нові концепції і методи в мікробіології, вірусології та імунології» (м. Мінськ, РБ, 30-31 жовтня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних хвороб», (12-13 травня 2016 р., м. Львів); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму «Всеукраїнської асоціації інфекціоністів», (29-30 вересня 2016 р., м. Вінниця), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 130-річчю А.М. Зюкова «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (28 жовтня, 2016 р., м. Київ); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (19 жовтня, 2017 р. та 9 жовтня 2019 р., м. Київ); Першому національному форумі імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів (м. Харків, 16-17 травня 2019 р.); IV щорічному регіональному науковому симпозиумі у рамках концепції «Єдине здоров'я» за підтримки «Black and Veatch Special Projects Corp.» (агенства США в Україні) програми зменшення біологічної загрози в Україні (24 травня 2019 р.); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми особливо небезпечних інфекцій і біологічної безпеки» (18-20 вересня 2012 р., м. Євпаторія); науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», (24 листопада 2016 р., м. Київ).

Зміст дисертації обговорювався на засіданні кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки ОНМедУ протокол №6 від 03.03.20 р., розширеному засіданні університетської проблемної комісії ОНМедУ «Гігієна та соціальна медицина. Управління і економіка охорони здоров'я, психологія та педагогіка» протокол №3 від 11.03.20 р.

**Публікації.** Матеріали дисертації відображені у 39 наукових працях, зокрема: у 1 монографії, 27 статтях, з яких 15 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у іншому періодичному фаховому виданні, 10 – у зарубіжних наукових журналах (2 – у виданні бази SCOPUS), 11 – у збірниках тез та матеріалів конференцій, з'їздів, конгресів (1 – у зарубіжному).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 9 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 4 додатків.

Дисертація викладена на 488 сторінках друкованого тексту (з них обсяг основного тексту – 364 сторінки), містить – 104 таблиці, 90 рисунків, бібліографія включає 459 джерел, з них 100 - кирилицею, 359 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність вибраної теми, сформульовано мету, завдання, означені об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, показано особистий внесок здобувача, представлено інформацію про апробацію і публікації.

У **розділі 1** представлено огляд літератури, у якому висвітлено сучасний стан проблеми поширення ІХ з ФОМП у світі, за кожною окремою нозологією. Показано, що у різних країнах світу існують різні підходи щодо проведення ЕН за цією групою захворювань, досі немає стандартизованого підходу у визначенні випадку захворювання та уніфікованих протоколів дослідження, що дозволили б проводити якомога більш повну етіологічну розшифровку при кожному спалаху. Молекулярно-генетичні дослідження збудників проводяться у високорозвинених країнах, у малорозвинених – це окремі дослідження.

На всіх територіях відбувається постійне та широке розповсюдження збудників, як бактерійної, так і вірусної природи. Завдяки сучасним автоматизованим технологіям приготування харчових продуктів зменшується роль ПЗ, місце яких займають УПЗ та віруси.

На території України відбувається постійний неухильний зріст захворюваності на ГКІ серед населення усіх вікових груп, особливо у регіоні ПЗП, де реєструють п'яту частину від усіх випадків у державі. У останні роки питома вага ГКІНЗ у Одеській області сягає більше 70%. Необхідно встановити причини недостатньої ефективності ЕН, що наразі проводиться, та провідні фактори, що сприяють підвищенню інтенсивності ЕП, як на півдні, так і в країні у цілому. Важливим аспектом є встановлення етіологічних чинників у випадках, коли у клінічному матеріалі не виявляють бактерійні збудники чи РВ, вивчити їх генетичні особливості, що сприятиме об'єктивному епідеміологічному розслідуванню, виявленню джерел збудників, проведенню ефективних протиепідемічних та профілактичних заходів та прогнозуванню розвитку ЕС.

У **розділі 2** наведені матеріали та методи дослідження. У рамках виконання завдань дослідження проаналізовано 524 звіти про інфекційні та паразитарні захворювання (ф. №1, 2), зареєстровані в Україні, Миколаївській, Одеській та Херсонській областях за період 2010-2018 рр., 14368 медичних карт пацієнтів, вибувших із стаціонару (ф. 066/о), хворих на ГКІ, що лікувались у КНП «ОМКІЛ» ОМР упродовж 2015-2018 рр.; 300 «Карт епідеміологічного розслідування» (ф. 357/о) хворих на ГКІ за 2015-2018 рр.; 10 «Звітів про результати вірусологічних досліджень клінічного матеріалу від хворих» (ф. №40, табл. 12.3) ВЛ ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за 2004 та 2010-2018 рр., 9 «Звітів про розшифровану етіологічну структуру хворих на ГКІ» (ф. №40, табл. 10.3) ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за період 2010-2018 рр., 10 «Журналів реєстрації результатів бактеріологічних досліджень» бактеріологічних лабораторій: КНП «ОМКІЛ» ОМР за період 2015-2018 рр., КНП «МОЦЛІХ» та КНП «ХОІЛ ім. Г.І. Горбачевського» за 2018 р.; 11 «Журналів реєстрації результатів серологічних досліджень інфекційного стаціонару» КНП «ОМКІЛ» ОМР за 2004-2005 та 2010-2018 рр.; 9 звітів (ф. №40, табл. 11.5, 11.6) «Результати вірусологічних лабораторних досліджень» ВЛ ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за 2010-2018 рр.; «Результати вірусологічних досліджень» - акт виконаних робіт від ДУ «РНПЦ ЕМ» (м. Мінськ, РБ) у 2018 р.; один «Журнал реєстрації результатів імунохроматографічних досліджень на виявлення антигенів кишкових вірусів» за

2016 р., 11 звітів «Результати вірусологічних досліджень. Генотипування ротавірусів» вірусологічної лабораторії ДУ «ООЛЦ МОЗУ» за 2007-2017 рр.

У епідемічний сезон (липень-вересень) 2018 р. у трьох обласних центрах регіону ПЗП проведено пілотне дослідження з метою вивчення етіологічної структури збудників ГКІ. У хворих, що були госпіталізовані з ознаками ГКІ, методом модельованого випадкового відбору проведено збір клінічного матеріалу. Всього зібрано 419 зразків фекалій, всі досліджені бактеріологічно, у 221 – виявлено збудник ( $52,74 \pm 2,44\%$ ), у решті (198) – проведено дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на виявлення 6 вірусних (*Rotavirus*, *Norovirus I*, *Norovirus II*, *Adenovirus*, *Adenovirus resp.*, *Astrovirus*, *Enterovirus*, *Sapovirus*), і 3 бактерійних збудників (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*). Проведено молекулярне генотипування та секвенування 10 ізолятів НВ II генотипу, 6 – ЕВ та 8 – АдВ, відібраних за методом простої випадкової вибірки – Simple Random Sampling (SRS).

Наукові дослідження проведені згідно етичних стандартів Хельсінкської декларації (2008 р.). Результати роботи розглянуті на засіданні комісії з питань біоетики ОНМедУ (Протокол №15 від 02.03.2020 р.), отримано висновок про їх відповідність існуючим біоетичним нормам.

Епідеміологічний аналіз проводився за загальноприйнятою методикою і включав: аналіз рівня, структури та багаторічної динаміки захворюваності на сальмонельоз, шигельоз, ієрсиніоз, ГКІВЗ, ГКІНЗ, РВІ, суму ГКІ та ГА на території країни та у регіоні ПЗП у період 2010-2018 рр.; розрахунок лінії епідеміологічної тенденції; темпів приросту, середнього темпу приросту, показників сезонності захворюваності. Відомості про чисельність і склад населення України та областей регіону ПЗП були взяті з офіційного сайту Держкомстат України.

З використанням стандартних методик проводили бактеріологічні дослідження на виявлення збудників: *Salmonella*, *Shigella*, *Kl. pneumoniae*, *Kl. oxytoca*, *St. aureus*, *Ent. aerogenes*, *Ent. cloacae*, *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa*, *V. parahemoliticus*, *V. cholerae*, *Citr. freudii*, *Morg. morganii* та інші.

Санітарно-вірусологічні дослідження водних об'єктів: поверхневого вододжерела (р. Дністер), морської води, питної води з мережі централізованого водопостачання, міських ГПСВ та стоків інфекційного стаціонару проводились згідно з методичними рекомендаціями, що регламентуються наказами МОЗ України: №158 від 24.03.2006 р., № 284 від 30.05.2007 р. та №304 від 06.06.2007 р.

Метод ПЛР використовували для виявлення Аг, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), рибонуклеїнової кислоти (РНК): РВ, ЕВ, АдВ, АсВ, каліцівірусів та ВГА у концентрованих пробах води та у клінічному матеріалі хворих інфекційного стаціонару.

Для виявлення поліомієлітних та інших неpolіомієлітних вірусів (НПВ) у стічних водах (до очистки) використовували метод виділення вірусів на перещеплюваних лініях культури клітин ліній: RD, НЕР-2, L-20В.

Визначення анти-ВГЕ Ig М, анти-ВГА Ig G та анти-ВГЕ Ig G в сироватках крові обстежуваних було проведено методом ІФА. Реєстрацію та оцінку результатів проводили на мікропланшетному рідері «SUNRISE RS» при довжині хвилі 450 нм.

У клінічних зразках хворих виділення генетичного матеріалу вірусів проводили з 10% освітленого фекального екстракту методом афінної сорбції на силікагелі з використанням наборів для виділення ДНК, РНК («АмпліСенс», Російська Федерація (РФ)), відповідно до інструкції виробника.

Зразки фекалій від 1211 хворих дітей з Одеської області за період 2007-2017 рр., що містили Аг РВ групи А, були досліджені методом мультиплексної ПЛР зі зворотною транскрипцією (ПЛР-ЗТ). Щорічно частину виділених клінічних ізолятів РВ відбирали за методом SRS у пропорційній кількості та відправляли для генетичної ідентифікації в Регіональну референс-лабораторію ДУ «РНПЦ ЕМ» (м. Мінськ, РБ), всього отримано зразків від 7115 захворілих.

У епідемічний сезон 2016 р. проведено дослідження 228 клінічних зразків фекалій дорослих осіб віком від 19 до 88 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «ОМКІЛ» ОМР з попереднім діагнозом ГД. Для визначення Аг: РВ, НВ, АдВ, АсВ проводили дослідження з використанням хроматографічних експрес-тестів виробництва фірм: «Фармаско» (Іспанія), «ROTA-DIPSTICK» (Італія), R-Biopharm AG (Німеччина), пробопідготовку клінічних зразків виконували згідно з інструкцією виробника.

У епідемічний сезон 2018 р. зразки фекалій 25 хворих з Миколаївської, 134 – з Одеської та 39 – з Херсонської областей були досліджені методом мультиплексної ПЛР-ЗТ з використанням ферменту M-MuLV Reverse Transcriptase («СібЕнзім», РФ). Молекулярно-генетичну діагностику проводили з використанням наборів виробництва ДУ «РНПЦ ЕМ» (РБ).

Молекулярне типкування проводили на підставі аналізу інформативних фрагментів геному кишкових вірусів (КВ), послідовності яких отримували за допомогою секвенування за методом Сенгера. Для молекулярного генотипування НВ II геногрупи секвенували фрагменти генів РНК-полімерази і основного капсидного білка VP1. Праймери для накопичення цільових фрагментів були взяті з літературних джерел. Молекулярне типкування АдВ проводили секвенуванням фрагмента гена гексонію, що містить гіперваріабельний регіон. Для генотипування ЕВ використовували фрагмент гена основного капсидного білка VP1, накопиченого в ЗТ-ПЛР з праймерами, описаними в літературних джерелах.

Для накопичення фрагментів геномів вірусів з метою секвенування використовували Fast ДНК полімеразу, 2,5% реакційний буфер, що містить 0,5ММ суміші дезоксинуклеотидів і 5ММ розчину MgCl<sub>2</sub> (ТОВ «АртБіоТех», РБ). Реакцію секвенування виконували за допомогою набору «Genome Lab Dye Terminator Cycle Sequencing Quick Start Kit» (Beckman Coulter, США). Детекцію результатів здійснювали на приладі CEQ 8 000 (Beckman Coulter, США). Пошук гомологічних послідовностей здійснювали в базі даних NCBI за допомогою програми BLAST. Філогенетичний аналіз здійснювали за допомогою програмного забезпечення MEGA, версії 6.0, достовірність топології філограм оцінювали за допомогою бутстреппінга з використанням 1000 випадкових вибірок нуклеотидних послідовностей. Для генотипування НВ II геногрупи використовували програму «Norovirus Genotyping Tool Version 1.0».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загально-прийнятими методиками варіаційної та кореляційної статистики. Частоту

захворюваності та репрезентативності числа випадків, достовірності відмінностей порівняльних параметрів оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Середня захворюваність розраховувалася методом варіаційної статистики (середні інтенсивні показники, середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ) і середня помилка ( $m$ )). Кореляційний аналіз проводили за методом Спірмана. Результати вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ , що відповідає вимогам, висунутим до медичних досліджень. Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за програмами «Microsoft Office Excel 2010» та «STATISTICA 5».

**Результати дослідження та їх обговорення.** У розділі 3 представлена характеристика основних проявів ЕП ІХ ФОМП на території окремо взятих областей регіону ПЗП за період 2010-2018 рр.

У сучасний період відзначено високу інтенсивність ЕП ГКІ (за сумою) з постійним зростанням показників захворюваності серед населення Миколаївської ( $459,46 \pm 31,29$ ) $^{\circ}/_{0000}$ , Одеської ( $642,08 \pm 33,68$ ) $^{\circ}/_{0000}$  та Херсонської областей ( $258,10 \pm 17,32$ ) $^{\circ}/_{0000}$ . Більшість випадків ГКІ реєструють серед дітей (71,13%), рівень захворюваності у цій віковій групі в усіх областях вірогідно вищий, ніж у дорослих: ( $1889,43 \pm 145,04$ ) $^{\circ}/_{0000}$  та ( $150,13 \pm 7,42$ ) $^{\circ}/_{0000}$  – у Миколаївській, ( $2438,48 \pm 110,90$ ) $^{\circ}/_{0000}$  та ( $235,04 \pm 16,67$ ) $^{\circ}/_{0000}$  – у Одеській, ( $1049,05 \pm 76,35$ ) $^{\circ}/_{0000}$  та ( $89,74 \pm 5,40$ ) $^{\circ}/_{0000}$  – у Херсонській. Впродовж усього періоду спостереження в Одеській області постійно фіксували вірогідно вищий рівень захворюваності, як серед загального, так і серед дитячого населення, що може бути пов'язано з вищим, ніж у інших областях, рівнем міграційних процесів (спостерігають щорічне зростання коефіцієнта приросту населення на 0,03% за рахунок внутрішньої міграції, що є одним з найвищих показників в Україні).

У 2012, 2014 і 2017 рр. зафіксовано суттєве зростання захворюваності серед дитячого населення усіх областей, що свідчить про 2-3 річний циклічний характер перебігу ЕП ГКІ. Це пояснюється появою протягом цього часу нового «сприйнятливо-прошарку». Сезонний підйом на території усіх областей зафіксовано протягом трьох місяців: липня, серпня та вересня, проте встановлено тенденцію до формування цілорічної динаміки захворюваності на ГКІ.

Проведено порівняльне вивчення структури захворюваності на ГКІ у 2010 та у 2018 рр., яка вагомо відрізнялась на території областей (рис. 1-3).

У структурі ГКІ, зареєстрованих у Миколаївській області у 2018 р. у порівнянні з 2010 р. на 5,26% збільшилась питома частка ГКІВЗ (ІІ склав 178,21 проти 93,74) $^{\circ}/_{0000}$ , на 10,63% – РВІ (61,00 проти 3,83) $^{\circ}/_{0000}$ ; на 10,61% зменшилась частка ГКІНЗ (255,54 проти 192,54) $^{\circ}/_{0000}$ , на 3,84% – сальмонельозу (17,72 проти 23,29) $^{\circ}/_{0000}$ , на 1,40% – шигельозу (2,62 проти 6,07) $^{\circ}/_{0000}$ .

За рахунок покращання діагностики РВІ на території області її питома вага зросла у 10 разів, що зменшило відсоток ГКІНЗ, в той же час збільшилась питома вага ГКІ, що викликані УПЗ (ГКІВЗ) та зменшився відсоток сальмонельозу і шигельозу. Таким чином, за рахунок розширення можливостей лабораторної діагностики протягом 9 років спостереження, діагностика захворюваності на РВІ вагомо зросла, проте майже половина випадків ГКІ залишається нерозшифрованими, що вказує на значний внесок інших невстановлених вірусних збудників у структуру захворюваності у Миколаївській області.

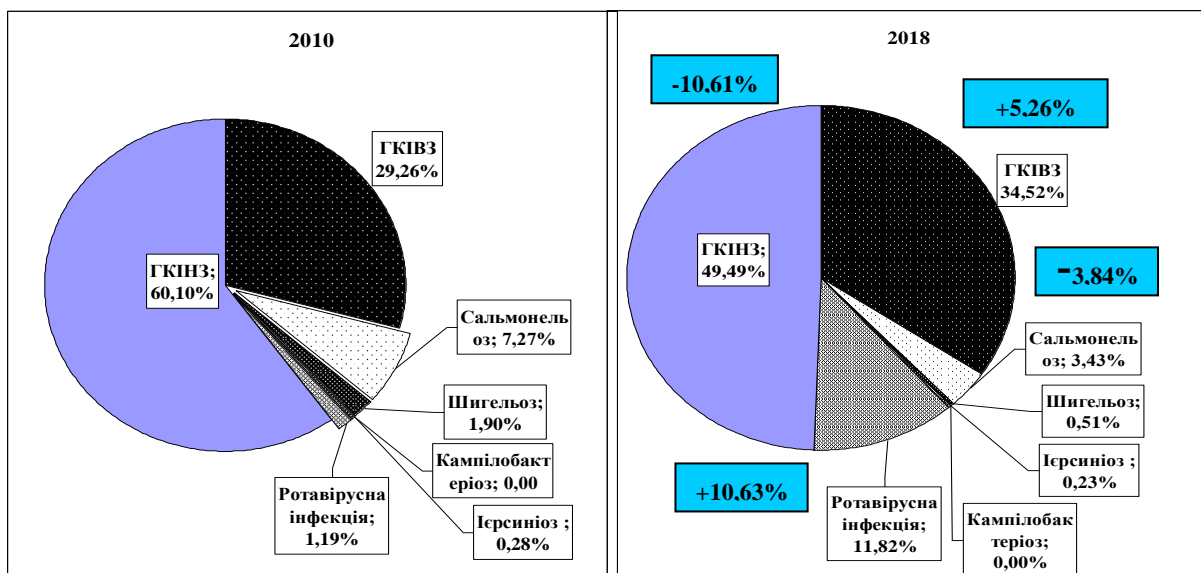


Рисунок 1 – Структура ГКІ у Миколаївській області у 2010 і 2018 рр.

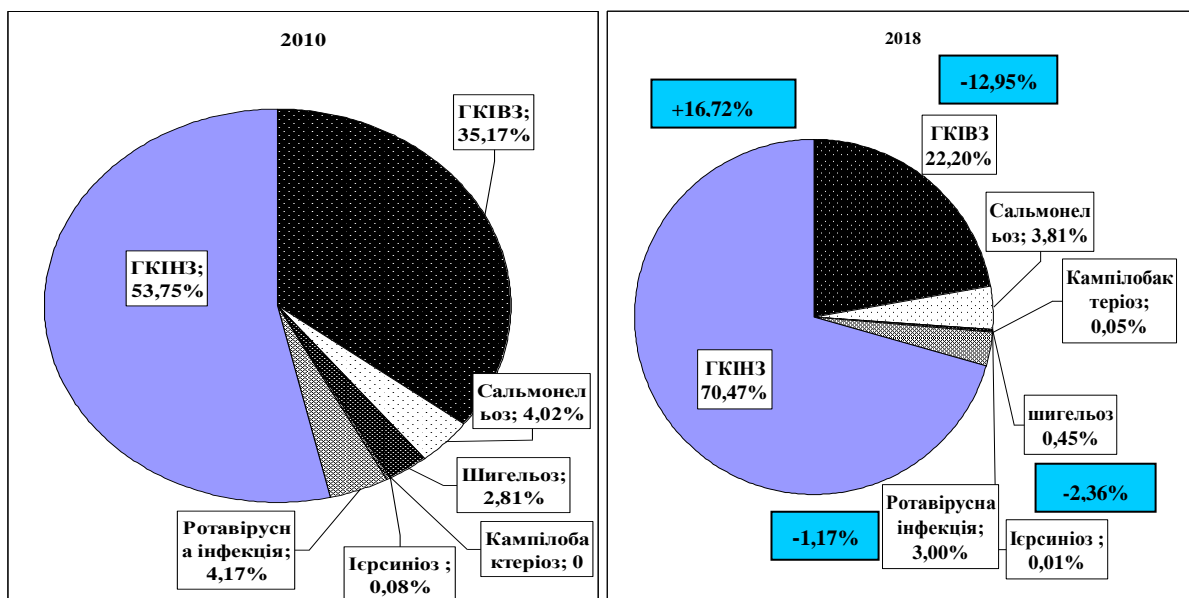


Рисунок 2 – Структура ГКІ у Одеській області у 2010 і 2018 рр.

У Одеській області у 2018 р. у порівнянні з 2010 р. відбувся різкий зріст частки ГКІНЗ на 16,72% (ІП – 505,48 проти 269,89)<sup>0/0000</sup>, в той же час – зменшення частки ГКІВЗ – на 12,95% (159,27 проти 176,57)<sup>0/0000</sup>, РВІ – на 1,17% (21,66 проти 20,92)<sup>0/0000</sup>, шигельозу – на 2,36% (3,25 проти 14,12)<sup>0/0000</sup>. Таким чином, відсоток ГКІВЗ зменшився у 1,58 рази, дизентерії більше, ніж у 6 разів, ГКІНЗ – збільшився у 1,31 рази.

У структурі ГКІ у Херсонській області питома частка ГКІВЗ збільшилась на 12,21% (ІП – 169,29 проти 99,08)<sup>0/0000</sup>, РВІ – на 4,21% (42,10 проти 39,93)<sup>0/0000</sup>, ГКІНЗ – навпаки, зменшилась на 7,15% (43,61 проти 45,60)<sup>0/0000</sup>, сальмонельозу зменшилась на 0,31% (12,53 проти 9,71)<sup>0/0000</sup>, шигельоз майже не реєструється на території області (0,10 проти 1,19)<sup>0/0000</sup>. Таким чином, питома вага ГКІВЗ збільшилась у 1,24 рази, ГКІНЗ – зменшилась у 1,44 рази, РВІ – у 1,26 рази, майже

не реєструється дизентерія і відповідно збільшилась роль УПЗ у якості етіологічного чинника ГКІ.

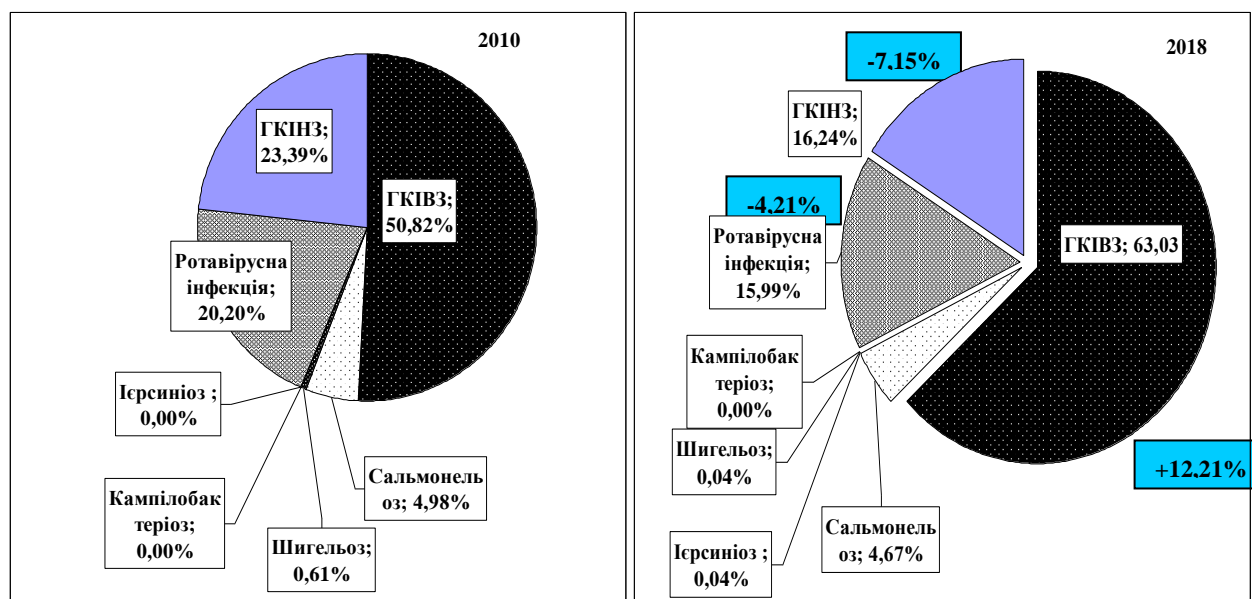


Рисунок 3 – Структура ГКІ у Херсонській області у 2010 і 2018 рр.

Таким чином, у Одеській області кількість розшифрованих випадків за допомогою бактеріологічного методу зменшилась більше ніж у 1,5 рази, у Миколаївській та Херсонській областях – збільшилась у 1,2 рази. Відсутність широкого застосування методів лабораторної діагностики вірусних збудників, приводить до формування високого показника захворюваності на ГКІНЗ.

У розділі 4 представлена динаміка ЕП ІХ ФОМП на всій території країни та окремо взятого регіону ПЗП у період 2010-2018 рр.

Середній інтенсивний показник ГКІ (за сумою) у аналізований період у країні становив  $(268,03 \pm 11,39) \text{‰}$  у регіоні ПЗП –  $(510,11 \pm 29,41) \text{‰}$ , вірогідно ( $t=13,61$ ;  $p<0,00001$ ) перевищуючи рівень у державі. Питома вага захворюваності у регіоні ПЗП склала майже 1/5 частину від зареєстрованої на всій території країни і значно перевищувала показники у інших регіонах.

За роки спостереження в країні з помірною тенденцією ( $t_{\text{пр.ср.}} = +3,84\%$ ) відбулось зростання захворюваності на ГКІ з  $(232,80) \text{‰}$  у 2010 р. до 284,64 – у 2018 р. (у 1,22 рази), у регіоні – з вираженою – ( $t_{\text{пр.ср.}} = +5,76\%$ ), з  $(386,53) \text{‰}$  до 586,06 (у 1,52 рази), що свідчить про вищу інтенсивність ЕП на вказаній території. Так, у 2012, 2014 та 2017 рр. у регіоні ПЗП спостерігали значні підйоми захворюваності (темпи приросту: +11,82%, +12,57% та +17,00% відповідно), тоді, як по країні – значний приріст (+16,81%) відбувся тільки у 2017 р.

У структурі ГКІ, зареєстрованих в Україні, відбувся зріст часток: ГКІНЗ (на 7,41%) і РВІ (на 4,76%) та зменшення часток ГКІВЗ (на 7,70%), шигельозу (на 1,20%), і сальмонельозу (на 2,83%). Таким чином, збільшився відсоток ГКІНЗ (у 1,24 рази), зменшився – ГКІВЗ (у 1,2 рази) і дизентерії (у 2,7 разів) (рис. 4).

На території регіону ПЗП у структурі ГКІ відбувся значний зріст частки ГКІНЗ (на 8,42%), незначний зріст – РВІ (на 0,95%), зменшення часток ГКІВЗ (на 6,38%), шигельозу (на 1,93%), та сальмонельозу (на 1,03%) (рис. 5). Таким чином, зменшився відсоток ГКІВЗ (у 1,2 рази), шигельозу (у 5,6 разів), збільшився – ГКІНЗ (у 1,16 разів).



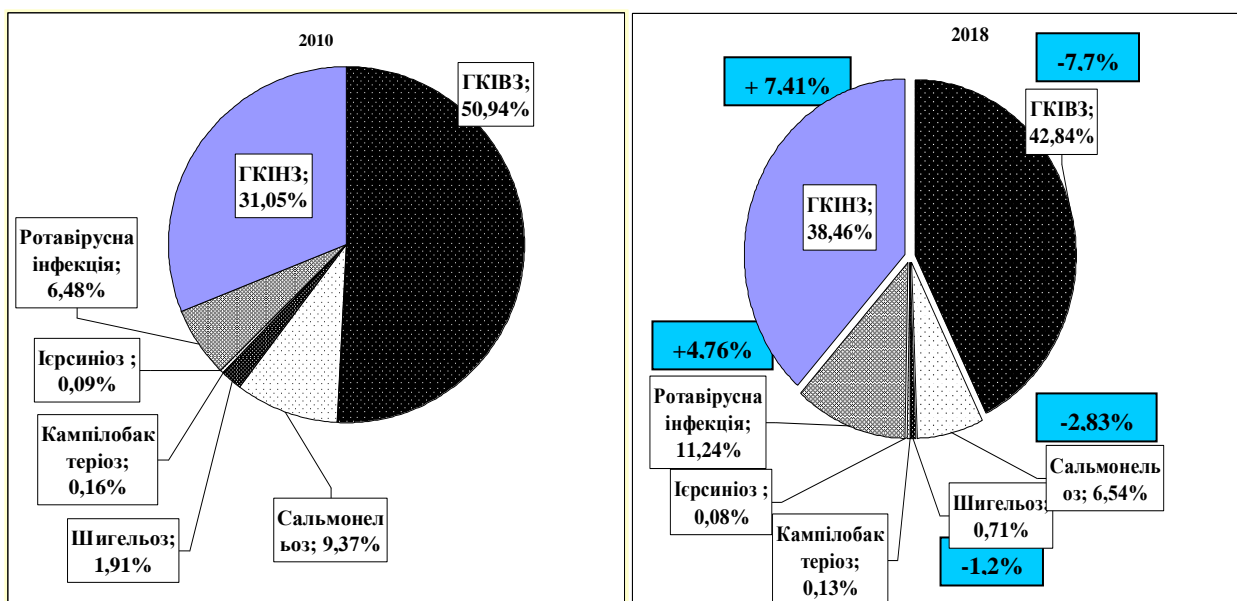


Рисунок 4 – Структура ГКІ в Україні у 2010 і 2018 рр.

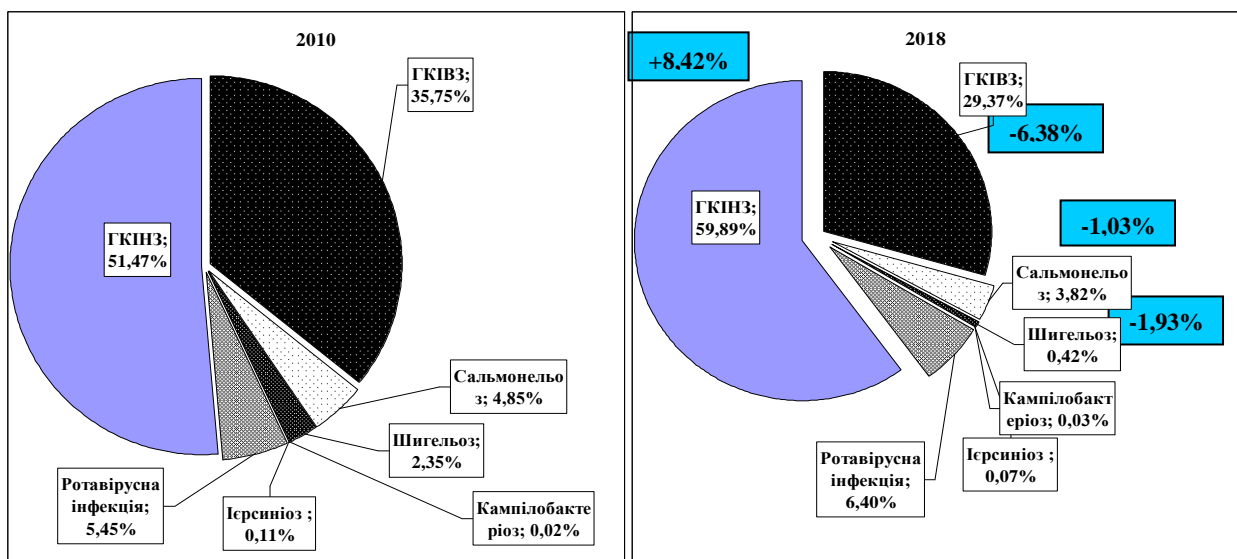


Рисунок 5 – Структура ГКІ у регіоні ПЗП у 2010 і 2018 рр.

Більш стрімкий зріст інтенсивності ЕП ГКІ у регіоні пов'язаний з наявністю трудових місць у Одеській області, постійним притоком трудових мігрантів з інших регіонів країни та інших держав, що постійно відбувається протягом року, а в курортний сезон – це велика кількість відпочиваючих, що вдвічі перевищує кількість постійно проживаючих осіб (рис. 6). Найвищий рівень міграційних процесів в Україні відбувається у Київській (15,5% іммігрантів та 27,2% тимчасово проживаючих іноземців), Одеській (10,9% та 11,7% відповідно) і Харківській (9,7 та 18,7% відповідно) областях, що сприяє широкому поширенню різноманітних збудників (Єрмолаєв А. та співавт., 2014).

У період 2010-2018 рр. відбулось зростання інтенсивності ЕП ГКІ як в Україні, так і у регіоні ПЗП. Постійне зростання захворюваності свідчить про те, що, як на території окремо взятого регіону, так і в країні в цілому, існують постійні

сприятливі умови для реалізації механізму їх передачі. У той же час у регіоні вони більш сприятливі, що призводить до інтенсифікації ЕП ГКІ.

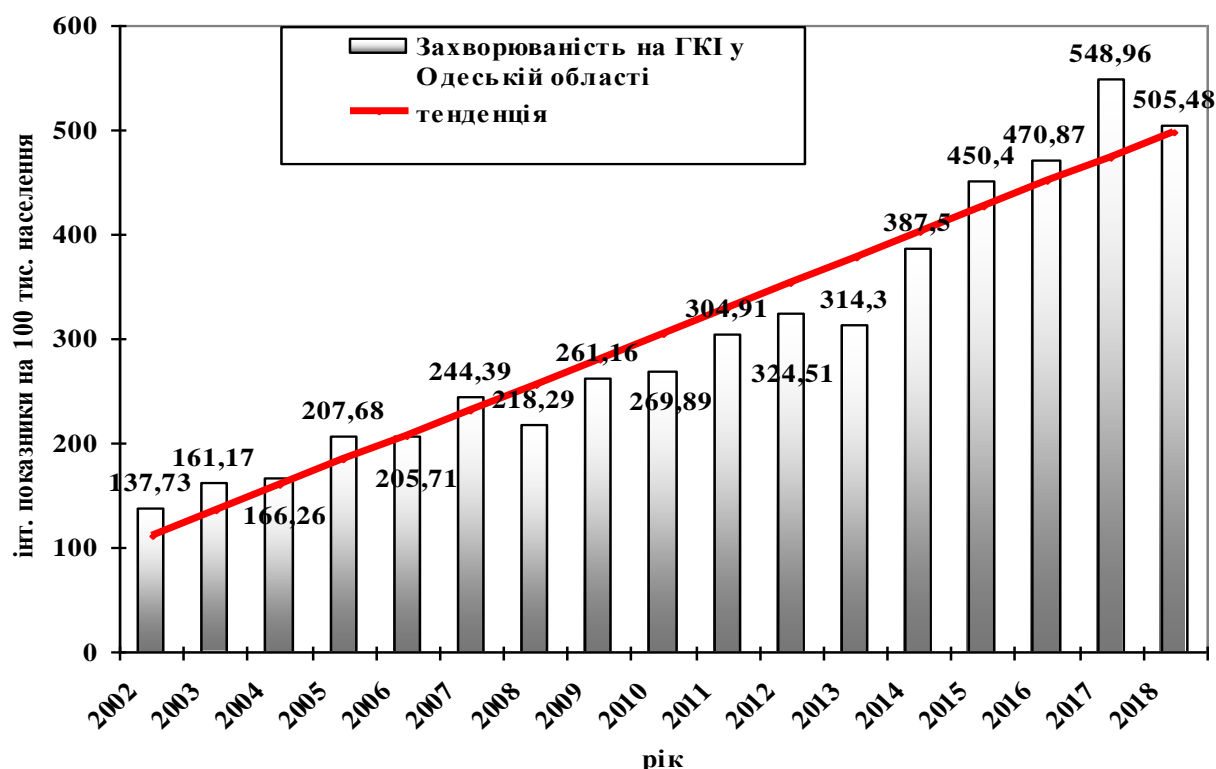


Рисунок 6 – Динаміка захворюваності на ГКІ у Одеській області у 2002-2018 рр.

ЕП ГА на території України у 2010-2015 рр. мав низьку інтенсивність ( $5,90 \pm 1,05$ )/ $\text{‰‰‰}$ , у регіоні ПЗП – у 2 рази нижчу ( $2,81 \pm 0,49$ ). У 2016-2018 рр. відбувся зріст захворюваності ( $7,03 \pm 0,18$ )/ $\text{‰‰‰}$ , обумовлений активізацією ЕП ГА у регіоні ПЗП ( $13,66 \pm 2,91$ ), а саме – у Одеській області.

У **розділі 5** представлені результати вивчення проявів ЕП ГА та ГЕ на прикладі Одеської області. Проведено порівняльне вивчення поширеності антитіл до ВГА – анти-HAV IgG у населення різних вікових груп у роки високої (2004) та низької (2015) інтенсивності ЕП ГА, а також вивчення поширеності анти-HEV IgM у хворих з жовтяницею у періоди високої (1994-1997) та низької (2011-2015) інтенсивності ЕП ГА. У 2015 р. у здорових осіб різних вікових груп без жовтяниці у анамнезі вивчали поширеність анти-HEV IgG.

Встановлено вірогідно нижчий рівень поширення анти-HAV IgG серед дитячого населення, дослідженого у 2015 р.: у віковій групі до 10 років ( $22,26 \pm 1,34$ )% проти ( $68,25 \pm 0,71$ )% – у 2004 р. ( $p < 0,001$ ), у загальній групі до 15 років ( $20,31 \pm 1,12$ )% проти ( $71,95 \pm 0,58$ )% відповідно ( $p < 0,05$ ), а також вірогідне зменшення серопозитивних осіб серед дорослих до 30 років ( $33,33 \pm 1,26$ )% проти ( $74,47 \pm 0,43$ )% ( $p < 0,01$ ), дорослі старше 30 років мають антитіла вірогідно частіше, ніж до 30 років ( $t = 5,12$ ;  $p < 0,001$ ), на що вказують результати вивчення, як у 2004 ( $97,14 \pm 0,29$ )% так і у 2015 рр. ( $86,25 \pm 0,41$ )% (рис. 7).

Захворюваність на ГА протягом 2004-2015 рр. знизилась серед дітей більше ніж у 50 разів, серед загального населення – майже у 30 разів, у той же час частота виявлення анти-HAV IgG у дітей зменшилась лише у 3,5 рази, серед загального населення – у 2,2 рази. Це свідчить про суттєве переважання безсимптомних, не реєстрованих форм ГА у регіоні. Питома вага захворілих дорослих була вищою,

ніж серед дітей. На даний час ГА перестала бути переважно «дитячою інфекцією», коли захворюваність дітей значно перевищувала (у 2004 р. ІІ у дітей становив 96,14 ‰; у дорослих – 12,91; у 2015 р. – 1,8 та 1,31 відповідно).

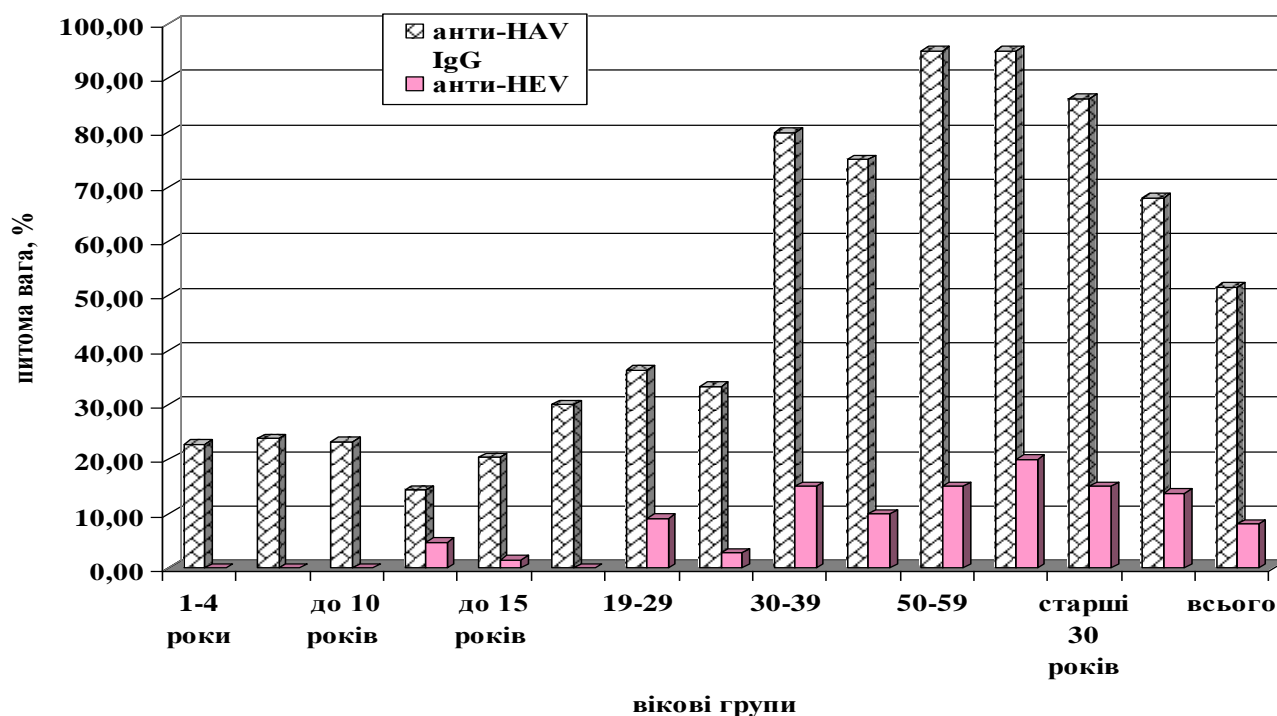


Рисунок 7 – Поширеність (%) антитіл до вірусів гепатитів А і Е у здорових осіб, що мешкають в Одеській області (2015 р.)

Зростання неімунного прошарку переважно серед дітей, низькі показники захворюваності підкреслюють актуальність проблеми ГА для Одеської області, свідчать про ризик ускладнення ЕС та необхідність проведення вакцинації у випадку подальшого її погіршення.

У сироватках дорослих осіб, які досліджено у 2004 р., у 20,0% відзначений низький ( $49,69 \pm 17,33$  мМО/мл), та у 80,0% середній ( $160,82 \pm 41,23$ ) і високий ( $266,75 \pm 11,14$ ) рівні анти-НАV IgG. У досліджених у 2015 р. дорослих осіб низький рівень відзначений у 14,46% ( $45,02 \pm 6,41$  мМО/мл), середній ( $164,24 \pm 22,14$ ) і високий ( $227,61 \pm 11,24$ ) – у 85,54%, що вказує на можливість природної бустерної імунізації, яка підтримує імунітет упродовж життя. В той же час, при зменшенні циркуляції ВГА на окремих територіях, рівень антитіл з часом може зменшуватись.

Упродовж 2011-2015 рр. 110 хворих з жовтяницею, у яких виключені вірусні гепатити А, В і С, були обстежені на антитіла до ВГЕ. У 12 (10,91%) виявлено анти-HEV Ig M. Встановлено, що у структурі гострих ВГ у ці роки ГА займав ( $34,42 \pm 1,56$ )%, гепатит В – ( $34,31 \pm 1,56$ )%, гепатит С – ( $19,37 \pm 1,30$ )%, та GE ( $1,30 \pm 0,37$ )%. Серед хворих на GE переважали чоловіки старше 30 років, що працюють у сільському господарстві. Встановлено низьку інтенсивність ЕП GE в Одеській області.

Серед 186 жителів Одеської області анти-HEV IgG виявили у 15 (8,06%): у дітей до 15 років у 1,56% випадків (1), серед дорослих осіб до 30 років – у 4,54% (2), старших 30 років – у 15,0% (12), це – 3 робітники тваринницьких господарств, 2 – комунальних підприємств, 4 – безробітних, 5 – службовців. У 12 (80,0%)

одночасно виявили анти-HAV IgG (8 – сільські жителі). Встановлено, що з віком кількість серопозитивних до ВГА і до ВГЕ осіб зростає (рис. 7). Поряд з ВГА циркулює ВГЕ, проте його поширеність значно менша. У роки підйому захворюваності на ГА анти-HEV Ig M виявляли і серед дитячого населення ( $1,15 \pm 0,47$ )%, у роки спаду – серед дорослих осіб старше 30 років.

У розділі 6 представлені дані багаторічної динаміки циркуляції КВ у водних об'єктах довкілля: морській воді, воді відкритих водоймищ, у питній водопровідній, ГПСВ міста та інфекційного стаціонару.

Проведено порівняльний аналіз якості питної води за вірусологічними показниками за 28-річний період, для зручності його розділено на 3 періоди: 1991-2000, 2001-2009 та 2010-2018 рр. (рис. 8).

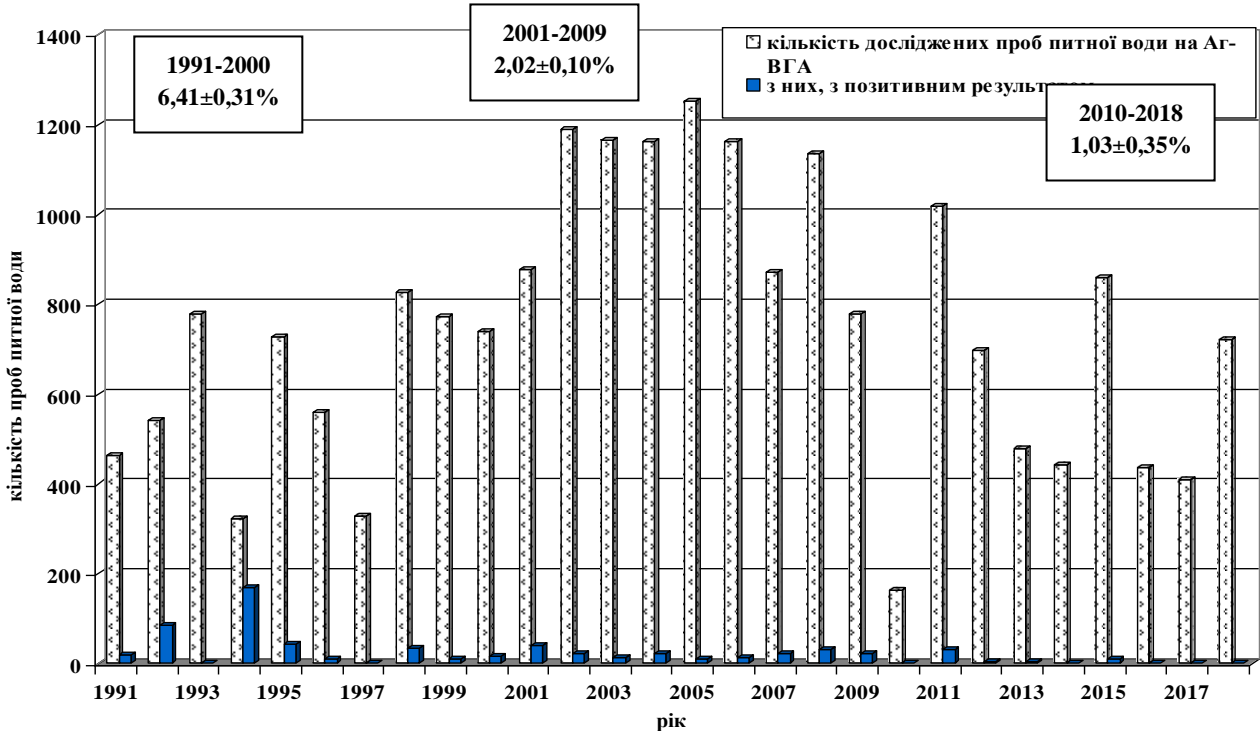


Рисунок 8 – Динаміка виявлення Аг-ВГА у питній воді м. Одеси (1991-2018 рр.)

У період 1991-2000 рр. досліджено 6056 проб питної води м. Одеси, у ( $6,41 \pm 0,31$ )% виявлено Аг-ВГА, у 2001-2009 рр. – 9591 – ( $2,02 \pm 0,10$ )% були позитивними, у 2010-2018 рр. – 5223 – ( $1,03 \pm 0,35$ )% - позитивні. Починаючи з 2001 р. якість питної води значно покращала, у 2010-2018 рр. Аг-ВГА виявляли вірогідно рідше ( $t = -3,42$ ;  $p < 0,001$ ), ніж у 1991-2000 рр. Між рівнем захворюваності на ГА у м. Одесі та частотою виявлення Аг-ВГА у питній водопровідній воді протягом 28-річного періоду отримано прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 9). У роки з частим виявленням Аг-ВГА у питній воді м. Одеси (1991, 1993, 1994, 1995), рівень зареєстрованої захворюваності на ГА був високим ( $215,10$ ;  $102,60$ ;  $334,60$ ;  $308,80$ )‰. При зменшенні рівня забруднення рівень захворюваності став вірогідно нижчим ( $t = -8,43$ ;  $p < 0,001$ ). На сучасному етапі розвитку ЕП ГА встановлено обмежену роль водного шляху передачі, якість питної води значно покращала.

В той же час при зменшенні забруднення питної води Аг-РВ у 2010-2018 рр. ( $1,16 \pm 0,13$ )% у порівнянні з попереднім періодом 2001-2009 рр. ( $2,98 \pm 0,10$ )%, рівень захворюваності на РВІ у м. Одесі вірогідно ( $t = 4,13$ ;  $p < 0,005$ ) зріс

( $57,58 \pm 5,55$  проти  $19,34 \pm 6,17$  ‰ у 2001-2009 рр.), що свідчить про активність інших шляхів передачі збудника у сучасний період.

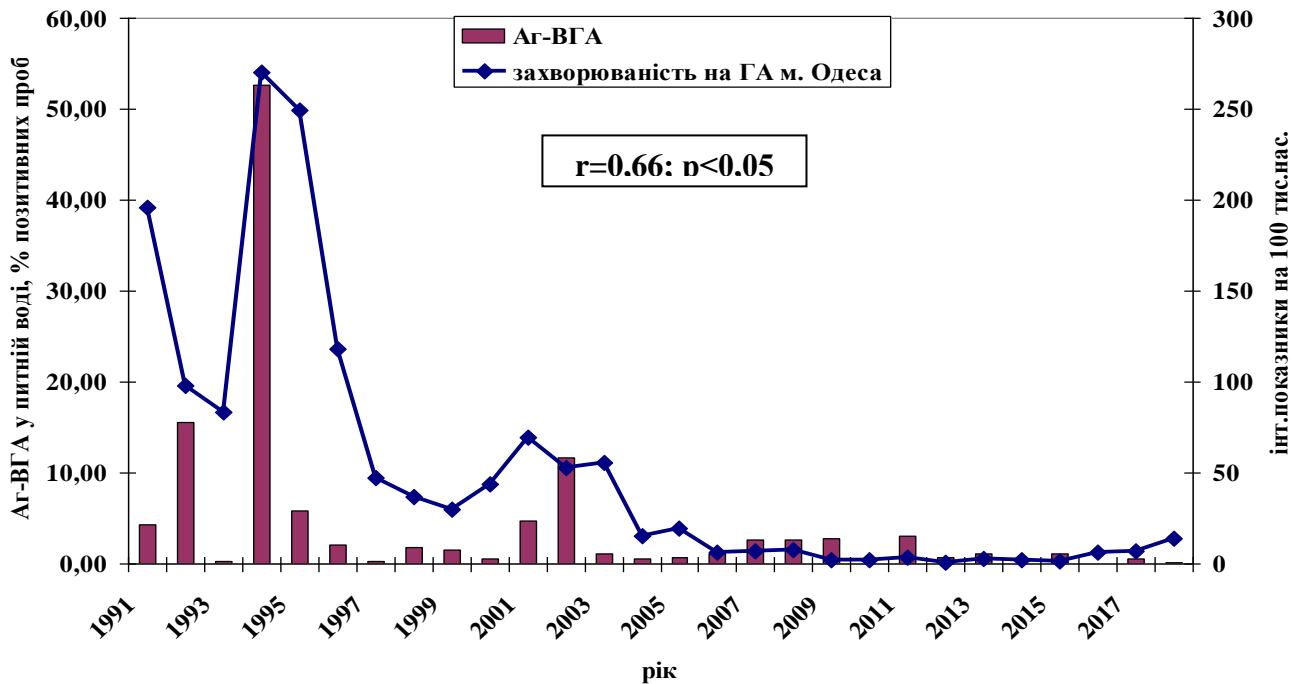


Рисунок 9 – Кореляція між рівнем захворюваності на ГА та виявленням Аг-ВГА у питній воді м. Одеси у 1991-2018 рр.

Після проведення знезараження стічних вод інфекційного стаціонару Аг-ВГА у середньому виявляли у ( $4,92 \pm 1,14$ )% зразках, Аг-РВ – у ( $5,10 \pm 1,50$ )%; в той же час ( $3,74 \pm 0,93$ )% проб продовжували містити патогенні віруси: АдВ виявляли у ( $1,50 \pm 0,31$ )%, Коксаки В – у ( $0,65 \pm 0,21$ )%, ЕСНО – у ( $0,56 \pm 0,16$ )%, вакцинні поліовіруси (ВПВ) 1, 2 та 3 типу – у ( $0,75 \pm 0,18$ )%, нетиповані агенти (НА) – у ( $0,28 \pm 0,11$ )%.

Вірусологічний моніторинг ГПСВ показав, що упродовж 2010-2018 рр. кожна 10 проба ( $11,21 \pm 1,85$ )% містила генетичний матеріал КВ (із 1526 проб виділено 171 штамп вірусів). Встановлено активну циркуляцію НПВ серед населення м. Одеси: так, із ГПСВ міста виділяли ВПВ 1 типу у ( $0,92 \pm 0,24$ )%, 2 – у ( $1,90 \pm 0,35$ )%, 3 – у ( $2,16 \pm 0,37$ )%, ЕСНО – у ( $2,10 \pm 0,37$ )%, АдВ – у ( $1,83 \pm 0,34$ )% та Коксаки В – у ( $1,51 \pm 0,31$ )% зразків, що вказує на наявність ризику поширення збудників у доквіллі та неефективність застосованих методів знезараження. Для підвищення епідемічної безпеки необхідна доброякісне знезараження стічних вод, з контролем якості перед скидом у водоймища.

За період спостереження у річковій воді Аг-ВГА та Аг-РВ виявляли з однаковою частотою: у 2,03% та у 2,04% досліджених зразків, що вказує на можливість їх забруднення контамінованими стічними водами міста. Максимальне виявлення Аг одночасно зазначалося у всіх водних об'єктах у: 2011, 2014 та 2017 рр., що свідчить про наявність циклічності ЕП ГА та РВІ. Виявлення Аг-РВ у ГПСВ міста вірогідно корелюють із захворюваністю населення на ГКІНЗ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ).

У розділі 7 розглянуто віковий склад госпіталізованих упродовж 2015-2018 рр. у інфекційний стаціонар КНП «МКІЛ ОМР» хворих на ГКІ та виявлену етіологічну структуру збудників.

ГКІВЗ реєстрували переважно серед дитячого населення (86,65%): діти до 1 року склали  $\frac{1}{4}$  захворілих, 1-4 років – більше  $\frac{1}{2}$ , 5-10 років – більше 10%. 75,90% випадків РВІ реєстрували у дітей 1-4 років, 15,10% - до 1 року, 7,90% – у 5-10 річних, 1,10% - у старших 10 років. ГКІНЗ серед дитячого населення реєстрували у 68,06% випадків:  $\frac{1}{2}$  захворілих склали діти 1-4 років, 10,20% - до 1 року,  $\frac{1}{4}$  – 5-10 років. Найчастіше на ГКІ різної етіології хворіли діти: від 1 до 4 (52,90%), 5-10 років (19,20%) та до 1 року (17,80%).

З віком вірогідно зменшується кількість дітей, що хворіють на ГКІ, що пов'язано як із ростом рівня санітарної культури, так і з формуванням природної несприйнятливості до збудників ГКІ вірусної етіології. Серед дорослих на ГКІ частіше хворіли особи 18-29 – 42,31% та 30-39 років – 24,52%, рідше – старших вікових груп.

У етіологічній структурі збудників ГКІ, які виявляють загальноприйнятими у сучасний період методами, у дітей переважали: *St. aureus* (36,71%), *Rotavirus* (18,78%), *Kl. pneumoniae* (17,18%), рідше зустрічались: *Salmonella* (6,89%), *Ent. cloacae* (4,31%), *Ps. aeruginosa* (4,00%); *Ent. aerogenes* (3,72%), *Pr. vulgaris* (3,56%), *Shigella* (1,47%), *Vibrio cholerae* (0,11%), *Salmonella typhi* (0,11%) та інші (3,16%). У дорослих домінували: *Salmonella* (28,42%), *Kl. pneumoniae* (26,08%) та *St. aureus* (15,12%), рідше: *Ent. aerogenes* (7,86%), *Ent. cloacae* (6,42%), *Ps. aeruginosa* (4,08%), *Pr. vulgaris* (3,33%), *Shigella* (2,65%), *Rotavirus* (0,53%), *Vibrio cholerae* (0,15%), *Salmonella typhi* (0,15%), та інші (5,21%). Дослідження на ротавіруси не проводяться у дорослих осіб, тому РВІ реєструється переважно серед дітей (99,30%).

У розділі 8 представлено результати розширених досліджень етіологічної структури збудників ГКІ, проведених на прикладі областей регіону ПЗП у епідемічний сезон 2018 р.

У мешканців Миколаївської області методом модельованого випадкового відбору відібрано 89 зразків фекалій. На місцевій лабораторній базі всі зразки досліджені бактеріологічно, збудники бактерійної природи були виявлені у 71,91% випадках (64). Пейзаж виявлених бактерійних збудників (БЗ): *V. cholerae* – у 1,12%, *S. typhimurium* – у 4,49%, *Sh. sonnei* – у 3,37%, *E. coli* – у 1,12%, *Kl. pneumoniae* – у 29,21% зразків, *St. aureus* – у 17,98%, *Ent. aerogenes* – у 12,36%, *Ps. aeruginosa* – у 2,25% зразків клінічного матеріалу хворих. У 31,25% випадків (20 проб) виявлено 2 БЗ.

У 25 пробах, де збудники не були виявлені бактеріологічним методом, проведено ПЛР-дослідження, у 12 з них виявлено генетичний матеріал вірусів, у 2 – БЗ, у 11 – збудник не виявлено. *Adenovirus resp.* виявили у 5 зразках, *Astrovirus* – у 4, *Norovirus I* – у 3 зразках, *Norovirus II* – у 3, *Enterovirus* – у 1 зразку. *Rotavirus*, *Adenovirus 40*, *41* та *Sapovirus* не були виявлені у жодному зразку. У 33,33% випадків в 1 зразку було виявлено 2 віруси.

У хворих з Миколаївської області встановлена наступна етіологічна структура збудників ГКІ: ПЗ (*Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*) – у 11,24%, УПЗ – у 62,92%, вірусні – у 13,48%, збудник не встановлено – у 12,36% випадків (рис. 10). При застосуванні рутинних методів і методу ПЛР частка виявлення склала 87,64%.



Для дослідження етіологічної структури збудників ГКІ у мешканців Одеської області відібрано 225 клінічних зразків. Бактеріологічні дослідження проведені на місцевій лабораторній базі, у 91 зразку (40,44%) виявлено БЗ, в 134 – не виявлено (59,56%).

Пейзаж виділених БЗ мав значну різноманітність: *S. enteritidis* виявлена у 6,67% (15 клінічних зразків); *Sh. sonnei* – в 0,44% (1), *St. aureus* – у 14,22% (32); *Kl. pneumoniae* у 12,89% (29), *Ps. aeruginosa* – у 3,56% (8); *Ent. cloacae* – в 2,22% (5), *Ent. aerogenes* – у 0,44% (1) випадків. У 36,16% випадків (32 клінічних зразки) виявлено 2 БЗ.

У 134 пробах проводили ПЛР дослідження: у 98 (74,13%) виявлені генетичні маркери вірусів і бактерій, у 36 – не виявлені (25,87%).

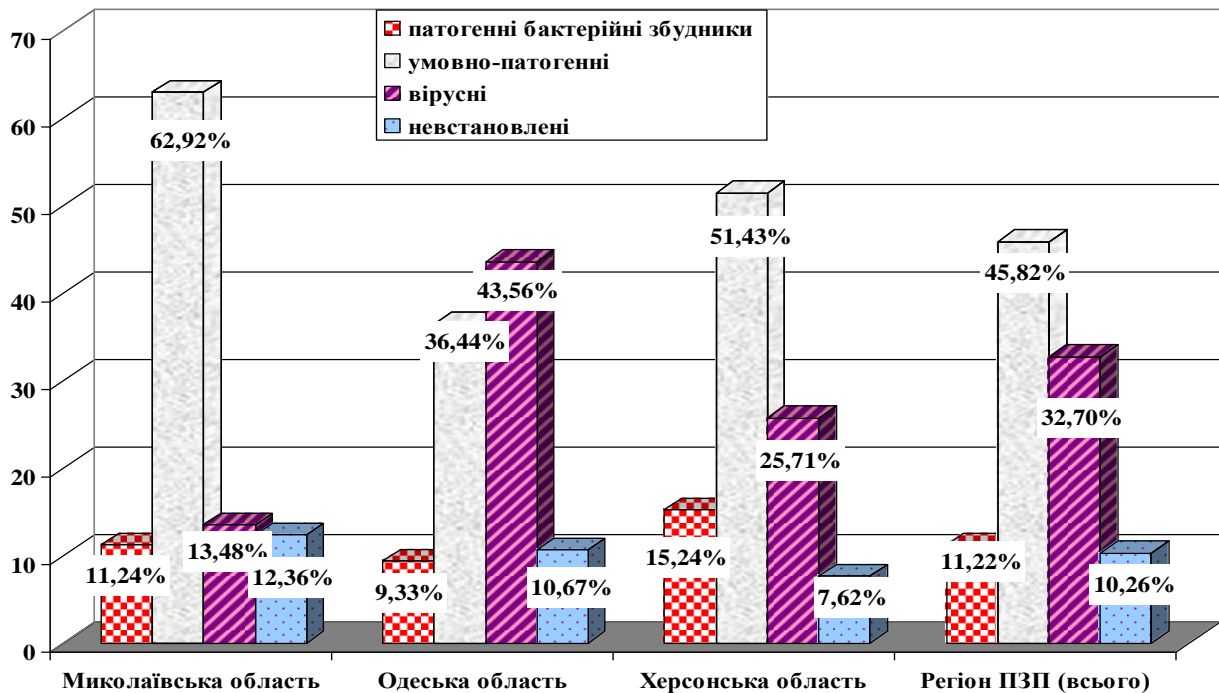


Рисунок 10 – Етіологічна структура збудників ГКІ (за результатами модельованого випадкового відбору)

Серед вірусних збудників (ВЗ): *Norovirus* II виявлено у 43 зразках, *Rotavirus* – у 33, *Astrovirus* – у 15, *Enterovirus* – у 11, *Adenovirus* – у 8, *Adenovirus resp.* – у 3, *Sapovirus* – у 2. У 12 зразках виявлено генетичний матеріал БЗ: *Salmonella* (2), *Shigella* (3), *Campylobacter* (7). У тому числі у 25 випадках (18,66±1,74)% було виявлено по 2 і більше збудників: у 15 зразках (11,19%) – по 2 ВЗ одночасно; у 2 (2,05%) – 3 вірусних агенти, у 1 – 2 ВЗ та *Campylobacter*, у 7 – 1 вірусний агент та 1 бактерійний, найчастіше генетичний матеріал *Campylobacter* (у 5 випадках).

У хворих, що мешкають в Одеській області встановлена етіологічна структура збудників: ПЗ виявляли у 9,33% випадків, УПЗ – у 36,44%, ВЗ – у 43,56%, збудник не встановлено – у 10,67%. При застосуванні рутинних методів і методу ПЛР частка виявлення склала 89,33%.

Для встановлення етіологічної структури ГКІ у мешканців Херсонської області, відібрано 105 зразків клінічного матеріалу. На місцевій лабораторній базі всі зразки досліджені бактеріологічно, у 66 (62,86%) виявлені бактерійні збудники, у 39 – не виявлені (37,14%).

Виявлений пейзаж БЗ був представлений: *St. aureus* – у 20,95% (у 22 досліджених зразках), *Kl. pneumoniae* - у 16,19% (17), *S. enteritidis* – у 12,38% (13), *Ent. cloacae* – у 6,67%, *Pr. vulgaris* – у 2,86% (3), інші збудники – у 3,81% (4). У 10,61% випадків (7 клінічних зразків) виявлено 2 БЗ.

У 39 зразках, де не виявлено БЗ, проводили ПЛР дослідження: у 31 (79,49±6,47)% – виявлено генетичний матеріал вірусів та бактерій, у 27 – ВЗ, у 4 – БЗ: у 3 – *Salmonella* та у 1 – *Campylobacter*, у 8 – збудники не виявлені (20,51±6,47)%.

Серед вірусних збудників (ВЗ): *Norovirus* II виявлено у 10 зразках, *Norovirus* I – у 2, *Rotavirus* – у 11, *Adenovirus* – у 5, *Adenovirus resp.* – у 2, *Astrovirus* – у 2, *Enterovirus* – у 1. У 37,03% було виявлено по 2 ВЗ, у 19,35% - з ВЗ і БЗ.

У хворих, що мешкають на території Херсонської області встановлена етіологічна структура ГКІ: ПЗ виявлені у 15,24%, УПЗ – у 51,43%, ВЗ – у 25,71%, збудник не встановлено – у 7,62%, При застосуванні рутинних методів і методу ПЛР частка виявлення склала 92,38%.

Загалом у всіх областях у етіологічній структурі ГКІ відмічене домінування УПЗ та вірусів. Виявлено деякі принципові відмінності щодо співвідношення УПЗ та ВЗ. Так, у Одеській області ВЗ виявляють вірогідно частіше, ніж у сусідніх областях ( $t=4,21$ ;  $p<0,05$ ), у Миколаївській – вірогідно частіше ( $t=3,16$ ;  $p<0,05$ ), ніж в Одеській виявляють УПЗ. Етіологічний діагноз ГКІ був встановлений у 87-92% випадків, але статистично показник по областях не відрізнявся.

На території регіону ПЗП більш поширеними є: НВ (37,20%) та РВ (26,83%), рідше виявляють АдВ (14,02%), АсВ (12,80%), ЕВ (7,93%) та СВ (1,22%).

При дослідженні клінічного матеріалу на наявність 1 ВЗ частота виявлення у середньому складала від (5,65±2,48)% до (21,09±5,16)%, при мультиплексному ПЛР-дослідженні – від (48,0±1,20)% до (73,13±2,56)%, такий підхід підвищує ефективність діагностичного пошуку та вказує на необхідність розширення спектру діагностичних тестів на ВЗ.

У розділі 9 представлено динаміку зміни генетичного спектру циркулюючих на території Одеської області РВ та пов'язані з цим особливості перебігу ЕП РВІ.

Протягом періоду проведення ДЕН за РВІ на території Одеської області (2007-2017 рр.) у хворих на ГКІ дітей виявлено 15 G[P]-комбінацій РВ, за G-генотипом: 1-4, 6, 9, 12, 13 та за P-генотипом: 4, 6, 8 (рис. 11), з них чотири основних: G1P[8] – (31,13±1,33)%, G2P[4] – (14,20±1,00)%, G3P[8] – (15,44±1,04)%, та G4P[8] – (28,98±1,30)% (рис. 11).

У епідемічному сезоні 2007 р. домінував генотип G1P[8] (46,0±4,98)%, у 2008 р. переважали 3 генотипи G1P[8] (29,4±4,51) %, G1P[4] (25,6±4,32)% і G4P[8] (23,5±4,20)% – зафіксовано зріст захворюваності на РВІ з 450,76 до 695,15 на 100 тис. населення групи (у 1,54 рази), у 2009 р. - 2 генотипи: G1P[8] (34,7±5,83)% та G3P[8] (27,3±5,46)%, у 2010 р. домінував G3P[8] (55,10±6,25)% – відбувся спад захворюваності з 633,60 до 410,37 (у 1,54 рази). У 2011 р. домінував генотип G4P[8] (64,0±7,84)% – зареєстровано підвищення рівня захворюваності до 576,21 ‰ (у 1,40 рази), у 2012 р. домінував той же генотип (54,4±5,25)%, рівень захворюваності становив 591,83 ‰. У 2013 р. продовжував домінувати G4P[8] (58,8±4,87)%, захворюваність незначно зросла – 642,41 ‰ (у 1,1 рази), у 2014 р.



майже з однаковою частотою зустрічались генотипи: G2P[4] (32,0±4,59)%, G4P[8] (31,0±4,56)% і G1P[8] (30,1±4,52)% рівень захворюваності значно зріс та становив 874,62 ‰ (у 1,36 рази). 2015 р. – переважав G1P[8] (48,5±4,97)% та G4P[8] (27,7±4,45)% відбувся спад захворюваності до 523,72‰ (у 1,67 рази); у 2016 р. також домінував G1P[8] (45,3±4,83)%, зі значною часткою – G4P[8] (37,7±4,71)%, продовжився спад захворюваності до 376,86 ‰ (у 1,39 разів), у наступному, 2017 р. G1P[8] став домінуючим (66,7±4,91)% - рівень захворюваності зріс у 1,28 разів і становив 481,50 ‰ (рис. 12).

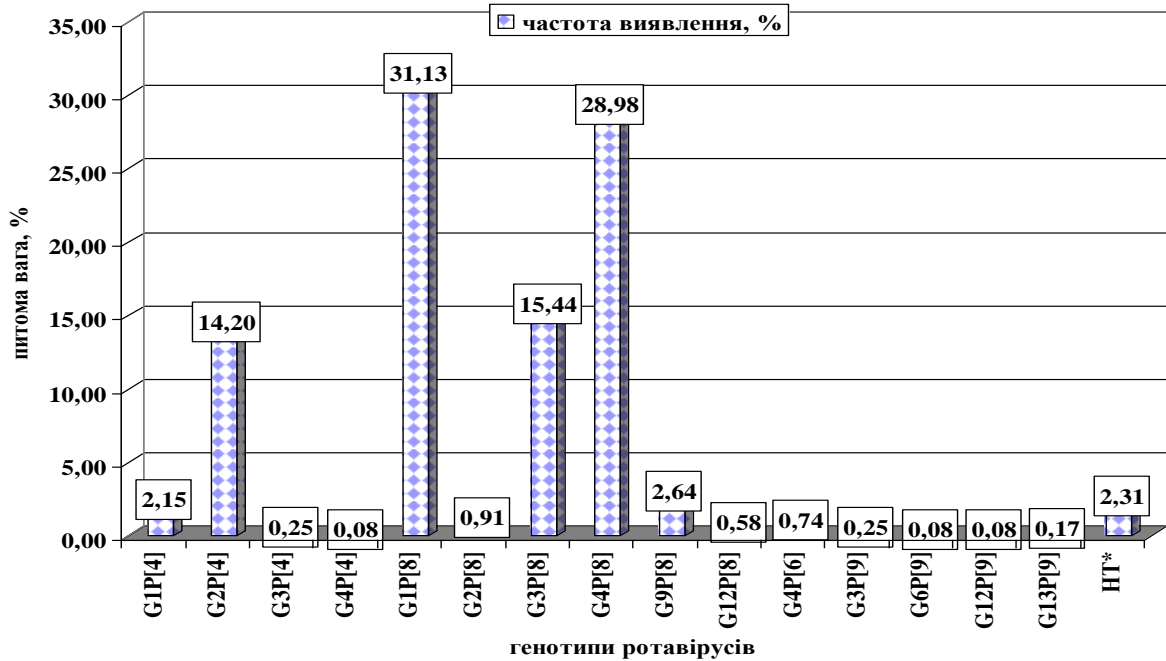


Рисунок 11 – Генетична різноманітність ротавірусів, виявлених в Одеській області протягом 2007-2017 рр. (середня частота виявлення)

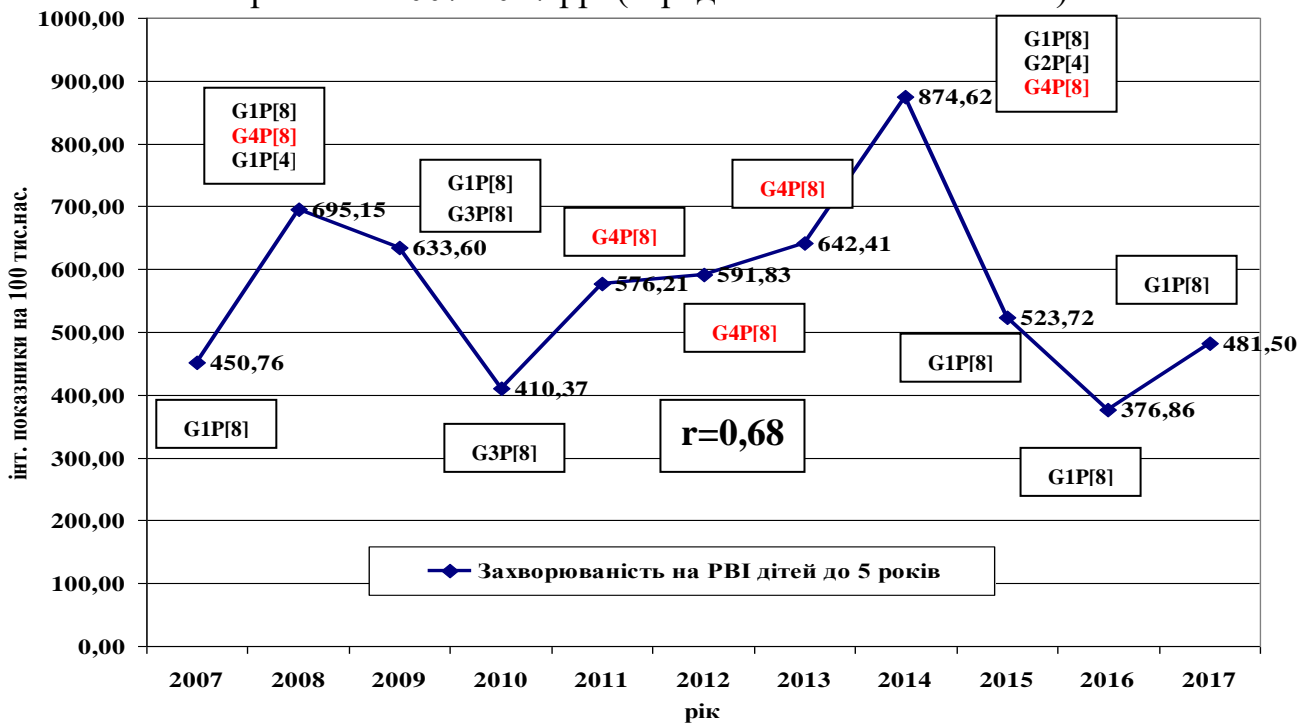


Рисунок 12 – Зміна домінуючих генотипів РВ та динаміка захворюваності на РВІ дітей до 5 років у Одеській області протягом 2007-2017 рр.

Таким чином, на прикладі вікової групи до 5 років, у яких вивчено генотиповий склад виявлених РВ, встановлено, що протягом років домінування генотипу G1P[8] ЕП РВІ характеризувався стабільним перебігом, рівень захворюваності, як правило, не мав значних підйомів, тоді як збільшення питомої частки генотипу G4P[8] супроводжувалось вагомим підвищенням рівня захворюваності на РВІ. Зміна домінуючого генотипу відбувалась протягом 2-3 років активної циркуляції та корелювала ( $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ) зі зростом захворюваності на РВІ дітей перших 5 років життя.

У розділі 10 представлені результати вивчення молекулярно-генетичних і філогенетичних особливостей КВ (норовірусів II геногрупи, ентеровірусів та аденовірусів), що циркулюють на півдні України.

РНК НВ G1 виявлено у  $(2,53\pm 0,63)\%$  випадках, GII у  $(28,28\pm 1,64)\%$ . У результаті генотипування та секвенування 10 ізолятів НВ (GII) виявлено чотири різних генотипи: у  $(60,0\pm 15,49)\%$  GII.P16/GII.4\_Sydney, у  $(20,0\pm 12,64)\%$  GII.Pe/GII.4\_Sydney, по  $(10,0\pm 9,48)\%$  GII.3 та GII.P16/GII.2, останній володіє значним пандемічним потенціалом (Sarah K.C, 2019). Як відомо (Franck, K.T., 2015), близько 90% випадків НВІ, асоційованих з GII-генотипом, пов'язані з контактано-побутовим чи повітряно-крапельним шляхом передачі збудника і лише 10% - з аліментарним. І навпаки, НВ G1 частіше виявляються при спалахах, спричинених вживанням контамінованих НВ харчових продуктів. Отже, отримані нами дані генетичних досліджень дозволяють зробити висновок, що передача НВ GII у регіоні відбувалась переважно контактано-побутовим та повітряно-крапельним шляхами.

Виявлені геногрупи НВ (GII) широко циркулювали у країнах світу упродовж 2016-2019 рр.: РФ, Японії, Китаї, Великобританії та США. Отримані результати дозволили встановити географічне походження циркулюючих НВ, а також прогнозувати подальше зростання інтенсивності ЕП НВІ на території регіону.

РНК EB виявлені у  $(6,57\pm 0,84)\%$  зразків. У результаті генотипування та секвенування РНК 6 ізолятів, виявлено 4 широко розповсюджених, високопатогенних геноваріанти, що часто асоціюються з тяжкими клінічними проявами: Коксаки А6, А9, В5 та ЕСНО25. Коксаки А9 і В5 зустрічались з однаковою частотою  $(33,3\pm 19,24)\%$ , їм належить ведуча роль у ЕП ентеровірусної інфекції (ЕВІ) у регіоні. Коксаки А6 за генетичними особливостями увійшли у загальний кластер зі штамми, що циркулювали у 2016 р. у Польщі, а Коксаки В5 – до субгеногрупи EB, що циркулювали у 2015 р. у Японії та у 2017 р. – у Італії. Наявність циркуляції широкого кола геноваріантів EB є важливим прогностичним показником високої активності ЕП ЕВІ у регіоні.

ДНК АдВ виявлені у  $(10,61\pm 1,05)\%$  зразків. При генотипуванні та секвенуванні ДНК 8 ізолятів ідентифіковано 3 різних серотипи: HAdV2, HAdV5 і HAdV41, суттєву перевагу мав HAdV41  $(75,0\pm 15,31)\%$ , в той же час у частини хворих на ГКІ у вигляді моноінфекції було виявлено HAdV2 і HAdV5 (геногрупа С), що доводить їх роль у виникненні даної інфекційної патології, поряд з HAdV41 (геногрупа F). Ізоляти HAdV41 належали до двох генотипових кластерів GTC1 і GTC2 та мали виражену генетичну гетерогенність. Виявлені ізоляти у досліджуваному регіоні виявляли 99,0-100% подібність з вірусами, що циркулювали у Швеції в 1978 р., у Японії в 2003 і 2006 рр., у Південній Африці в 2009-2014 рр., в Іраку у 2016 р. Це обумовлює високий рівень захворюваності на

АдВІ серед населення регіону ПЗП у сучасний період. Отримані результати дозволяють прогнозувати високу активність перебігу ЕП АдВІ у подальшому.

Таким чином, доведена необхідність проведення подібних досліджень, що відкриває можливості для прогнозування ЕС та удосконалення заходів ЕН: встановлення епідемічного зв'язку між окремими випадками захворювань, виявлення джерела збудника, ідентифікації зареєстрованих спалахів та попередження нових.

У розділі 11 наведено приклади існуючих у різних країнах світу систем ЕН та запропоновано шляхи оптимізації системи, що функціонує в Україні з використанням системи ДЕН, створенням у країні референс-центрів з мережею лабораторій, оснащених сучасним обладнанням і укомплектованих підготовленими кадрами, широке залучення наукових і науково-освітніх установ епідеміологічного профілю для організації та проведення спеціальних епідеміологічних досліджень, міжвідомча взаємодія, чіткий розподіл функцій при проведенні ЕН між МОЗ та Міністерством розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства.

На прикладі регіону ПЗП показано високу інтенсивність ЕП ГКІВЗ, ГКІНЗ, РВІ, загострення ЕС щодо ГА у сучасний період. Відзначено постійний зріст рівня захворюваності на ГКІ серед дітей молодших вікових груп, розширення етіологічного спектру ВЗ у напрямку появи нових видів і їх генетичних варіантів, що володіють високим ЕПт та підтримують високу інтенсивність ЕП та подальше загострення ЕС. Зважаючи на найвищий рівень їх поширеності, саме у регіоні ПЗП запропоновано створити Регіональний референс-центр, як опорну базу ЕН за ІХ з ФОМП, з подальшою інтерполяцією отриманих результатів на всю її територію.

## ВИСНОВКИ

Дисертація містить теоретичне обґрунтування і практичне вирішення актуальної наукової проблеми у галузі медицини, що полягає в розробці шляхів оптимізації епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами з фекально-оральним механізмом передачі. Одержані наукові результати вивчення: епідемічного процесу, етіологічної структури збудників, дані вірусологічних та молекулярно-генетичних досліджень клінічного матеріалу хворих, санітарно-вірусологічних досліджень зразків з водних об'єктів довкілля дозволили розробити та запровадити концепцію удосконалення існуючої системи епідеміологічного нагляду, а реалізована мета та завдання дають можливість зробити такі висновки.

1. У період 2010-2018 рр. відзначено зростання інтенсивності ЕП ГКІ як в Україні: з 232,80 ‰ (2010 р.) до 282,64 (2018 р.), так і у регіоні Північно-західного Причорномор'я: з 386,53 (2010 р.) до 586,06 (2018 р.), де питома вага захворюваності склала майже 1/5 частину від загальнодержавної і була достовірно вищою ( $p < 0,001$ ). Відбулися зміни етіологічної структури збудників – «витіснення» патогенних бактерійних умовно-патогенними та вірусами. У структурі ГКІ зменшилась питома вага: шигельозу з 2,82% (2010 р.) до 0,44% (2018 р.) – у 6,4 рази; сальмонельозу – з 4,04% (2010 р.) до 2,89% (2017 р.) – у 1,4 рази; ГКІВЗ – з 35,23% (2010 р.) до 21,31% (2018 р.) – у 1,7 разів; ГКІНЗ, навпаки, збільшилась – з 53,85% (2010 р.) до 67,63% (2018 р.) – у 1,3 рази.

2. Протягом 2010-2015 рр. на території України ЕП ГА мав низьку інтенсивність  $(5,90 \pm 1,05)^\circ_{\text{oooo}}$ , у регіоні ПЗП – у 2 рази нижчу  $(2,81 \pm 0,49)^\circ_{\text{oooo}}$ . Встановлено зменшення рівня захворюваності на ГА серед дитячого населення Одеської області протягом 2004-2015 рр. більше ніж у 50 разів, а серед загального населення – майже у 30 разів, при зменшенні частоти виявлення анти-НАV IgG серед дітей у 3,5 рази, серед загального населення – у 2,2 рази, свідчить про суттєве переважання безсимптомних форм ГА, що не реєструються. У 2016-2018 рр. на території країни відбулась активізація ЕП ГА, обумовлена зростом захворюваності на ГА у регіоні ПЗП  $(7,03 \pm 0,18)^\circ_{\text{oooo}}$ , а саме – у Одеській області, що пов'язано зі зростанням неімунного прошарку серед дітей  $(79,69 \pm 4,50)\%$  та дорослих до 30 років  $(66,67 \pm 3,91)\%$ . Це підкреслює актуальність проблеми ГА для Одеської області, свідчить про ризик ускладнення ЕС та необхідність проведення вакцинації у випадку її подальшого погіршення. На території регіону ПЗП питома вага захворілих серед дорослих осіб перевищувала таку серед дітей, на даний час ГА перестає бути переважно «дитячою інфекцією».

3. Серед обстежених упродовж 2011-2015 рр. хворих на жовтяницю у 10,91% - виявлено анти-HEV Ig M. При вивченні поширеності антитіл до ВГЕ у жителів Одеської області, анти-HEV IgG виявлено у  $(8,06 \pm 1,50)\%$ , що свідчить про перенесений ГЕ. З віком частота виявлення анти-HEV IgG зростає та складає: серед осіб до 30 років – 2,83%, у старших 30 років – 15,00% у осіб старше 60 років - 20,00%. На території Одеської області встановлено низьку інтенсивність ЕП ГЕ, ВГЕ циркулює поряд з ВГА і займає у структурі гострих гепатитів близько 1,30%, з перевагою серед захворілих осіб чоловіків старших 30 років (75%), що працюють у сільському господарстві.

4. Частота виявлення Аг-ВГА у питній водопровідній воді корелювала ( $r=0,66$ ;  $p<0,005$ ) з рівнем захворюваності на ГА у м. Одесі. У 1991-1999 рр. – при виявленні Аг-ВГА у  $(6,41 \pm 0,31)\%$  проб, середній багаторічний рівень захворюваності склав  $(141,40 \pm 44,61)^\circ_{\text{oooo}}$ , у 2000-2009 рр. -  $(2,02 \pm 0,10)\%$  і  $(24,78 \pm 8,60)^\circ_{\text{oooo}}$ , у 2010-2018 рр. -  $(1,03 \pm 0,35)\%$  і  $(4,84 \pm 1,48)^\circ_{\text{oooo}}$ . Завдяки покращанню якості питної води у м. Одесі роль водного шляху передачі ВГА зменшилася, що вплинуло на рівень захворюваності на ГА. Встановлено зменшення забруднення питної води Аг-РВ у 2010-2018 рр.  $(1,16 \pm 0,13)\%$  у порівнянні з попередніми періодами 1994-1999  $(12,71 \pm 0,46)\%$  та 2001-2009 рр.  $(2,98 \pm 0,10)\%$ , при цьому рівень захворюваності на РВІ у м. Одесі вірогідно ( $t=4,13$ ;  $p=0,003$ ) зріс:  $(57,58 \pm 5,55)^\circ_{\text{oooo}}$  у 2010-2018 рр., проти  $(19,34 \pm 6,17)^\circ_{\text{oooo}}$  у 2001-2009 рр., що свідчить про активність інших шляхів передачі РВ у сучасний період.

5. До проведення знезараження у  $(11,21 \pm 0,81)\%$  проб господарсько-побутових стічних вод м. Одеси виявляли: ЕВ (вакцинні штами поліовірусів 1 типу – у  $(0,92 \pm 0,24)\%$ , 2 – у  $(1,90 \pm 0,35)\%$ , 3 – у  $(2,16 \pm 0,37)\%$ , ЕСНО – у  $(2,10 \pm 0,31)\%$  та Коксаки В – у  $(1,51 \pm 0,31)\%$ ); АдВ – у  $(1,83 \pm 0,34)\%$  та НА – у  $(0,79 \pm 0,23)\%$ . Аг-ВГА виявляли у  $(4,31 \pm 1,09)\%$  зразків, Аг-РВ – у  $(3,04 \pm 1,00)\%$ , що вказує на активну циркуляцію вірусних збудників серед населення. Зразки стічних вод інфекційного стаціонару після проведення знезаражувальних заходів у  $(3,74 \pm 0,93)\%$  випадків містили вказані збудники, у  $(4,92 \pm 1,14)\%$  - Аг-ВГА та у  $(5,1 \pm 1,50)\%$  - Аг-РВ, що вказує на недостатнє їх знезараження та існування ризику забруднення поверхневих водних джерел.

6. На прикладі Одеської області показано етіологічну структуру ГКІ з розшифрованим збудником, що вивчена з використанням рутинних методів діагностики. У дітей виявлено «витіснення» патогенних бактерійних збудників умовно-патогенними та ротавірусами: *St. aureus* (36,71%), *Rotavirus* (18,78%), *Kl. pneumoniae* (17,18%), рідше зустрічались: *Salmonella* (6,89%), *Ent. cloacae* (4,31%), *Ps. aeruginosa* (4,00%); *Ent. aerogenes* (3,72%), *Pr. vulgaris* (3,56%), *Shigella* (1,47%), *Vibrio cholerae* (0,11%), *Salmonella typhi* (0,11%) та інші (3,16%). У дорослих домінували: *Salmonella* (28,42%), *Kl. pneumoniae* (26,08%), *St. aureus* (15,12%), рідше: *Ent. aerogenes* (7,86%), *Ent. cloacae* (6,42%), *Ps. aeruginosa* (4,08%), *Pr. vulgaris* (3,33%), *Shigella* (2,65%), *Rotavirus* (0,53%), *Vibrio cholerae* (0,15%), *Salmonella typhi* (0,15%) та інші (5,21%).

7. Вивчено етіологічну структуру збудників ГКІ на території областей регіону ПЗП з використанням розширеної схеми діагностичного пошуку. У Миколаївській та Херсонській областях переважали УПЗ (у 62,92% та у 51,43% зразків відповідно), у Одеській – віруси (у 43,56%) та УПЗ (у 36,44%). У Херсонській області віруси склали 25,71%, у Миколаївській – 13,48%. Патогенні бактерійні збудники (*Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*) були виявлені лише в 9,33% випадків у Одеській, в 11,24% - у Миколаївській та у 15,24% - у Херсонській області. Не вдалось встановити збудника у 12,36% клінічних зразків у Миколаївській області, у 10,67% - в Одеській та у 7,62% - в Херсонській. Питома вага ГКІНЗ залежить від здатності лабораторної служби виявляти віруси кишкової групи, які не були діагностовані внаслідок відсутності специфічних лабораторних досліджень.

8. Комплексний підхід у діагностиці, а також застосування сучасних ПЛР-методів дослідження підвищує ефективність етіологічної діагностики збудників ГКІ. На прикладі областей регіону ПЗП показано, що при застосуванні і бактеріологічного методу, і мультиплексною ПЛР етіологію ГКІ розшифрували у (89,78±2,36)% випадків, у тому числі у (18,66±1,74)% зразків були виявлені 2-3 збудники.

9. Найбільш поширеними вірусними збудниками ГКІ на території регіону ПЗП є: НВ (37,20±4,83)% та РВ (26,83±4,43)%, рідше виявляли: АдВ (14,02±3,47)%, АсВ (12,80±3,34)%, ЕВ (7,93±2,70)% та СВ (1,22±1,09)%. При ПЛР-дослідженні клінічного матеріалу на наявність 1 вірусного збудника частота виявлення у середньому складала від (5,65±2,48)% до (21,09±5,16)%, при мультиплексному – від (48,0±1,20)% до (73,13±2,56)%. Це свідчить про необхідність розширення спектру діагностичних тестів, спрямованих на виявлення вірусів – збудників ГКІ.

10. Протягом періоду проведення дозорного ЕН за РВІ на території Одеської області у хворих на ГКІ дітей виявлено 15 різних G[P]-комбінацій РВ: 8 – за G-генотипом (1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 13) та 3 – за P-генотипом (4, 6, 8), з них чотири основних: G1P[8], G3P[8], G4P[8] та G2P[4]. При домінуванні генотипу G1P[8] ЕП РВІ характеризувався стабільним перебігом, рівень захворюваності не мав значних підйомів, тоді як збільшення серед циркулюючих генотипів питомої частки G4P[8] супроводжувалось вагомим підвищенням його інтенсивності. Зміна домінуючого генотипу вірусу відбувалась протягом 2-3 років його активної циркуляції та супроводжувалась підйомом рівня захворюваності на РВІ дітей перших 5 років життя ( $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ). Це слід прийняти до уваги при розгляді питання впровадження вакцинації проти РВІ до календаря щеплень за віком.

11. Вивчена молекулярно-генетична структура найбільш актуальних для регіону ПЗП вірусів – збудників ГКІ: норовірусів, ентеровірусів, аденовірусів. Виявлено циркуляцію чотирьох генотипів норовірусів: GII.3, GII.P16/GII.2, GII.Pe/GII.4\_Sydney та GII.P16/GII.4\_Sydney. Найчастіше (60,0±15,49)% виявлявся геноваріант GII.P16/GII.4\_Sydney. Розмаїття циркулюючих геноваріантів норовірусів GII свідчить про високу активність ЕП НВІ у сучасний період у регіоні ПЗП та прогнозує її зростання у найближчі роки. У результаті генотипування та секвенування РНК ізолятів ентеровірусів, виявлено 4 різних типи: Коксаки А6, А9, В5 та ЕСНО25, серед яких переважали Коксаки А9 і В5, які асоціюються з тяжкими клінічними проявами ЕВІ. Серед виявлених ізолятів аденовірусів встановлено виражену генетичну гетерогенність у межах НAdV41 серотипу та доведено роль НAdV2 і НAdV5 (геногрупа С) у виникненні ГКІ на півдні України, що обумовлює високий рівень захворюваності серед населення та підтримує високу активність ЕП АдВІ.

12. Для оптимізації епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами з фекально-оральним механізмом передачі вважаємо за потрібне: відновити функціонування системи ЕН за принципом популяційного підходу з введенням на окремих територіях країни дозорного ЕН з виділенням індикаторних популяцій (діти, особи похилого віку) та ділянок (територій), зі створенням референс-центрів, оснащених лабораторним обладнанням та підготовленим персоналом; розширити форму-2 державного обліку за рахунок реєстрації НВІ, ГЕ, ГКІ з іншими вірусними збудниками, стандартизувати визначення випадку, протоколи діагностичного пошуку при ГКІ; повернути постійний моніторинг санітарно-епідеміологічного режиму на харчових об'єктах держави незалежно від форми власності; покращити міжвідомчу взаємодію, чіткий розподіл функцій при проведенні ЕН між МОЗ та Міністерством розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства для своєчасної ЕД і прогнозування ЕС, проведення необхідних профілактичних та протиепідемічних заходів.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для об'єктивності вивчення проявів ЕП ГКІ необхідна їх етіологічна розшифровка. У сучасний період у структурі діарейних інфекційних хвороб до 50,0% випадків залишаються не розшифрованими внаслідок відсутності можливостей лабораторної бази і об'єктивних критеріїв оцінки ЕС в реальному часі, що ускладнює оперативність проведення протиепідемічних заходів і виявлення ризиків її подальшого ускладнення.

2. ЕП ГКІ у інших областях країни має загальну векторну спрямованість і відрізняється лише активністю, чим вище щільність, тим активніше його прояви. Доведено залежність рівня етіологічної розшифровки збудників ГКІ від можливостей лабораторної бази на конкретній території.

3. Для структур, що виконують функції ЕН необхідно: розуміння стану сучасної ЕС щодо ГКІ на окремій території, можливість проведення динамічного визначення її ускладнення для своєчасного застосування додаткових заходів з боку медичних, профілактичних та наглядових організацій.

4. Показані причини низької ефективності профілактичних і протиепідемічних заходів щодо ГКІ. В першу чергу, існуючі підходи при проведенні етіологічних досліджень не можуть у повній мірі забезпечити повноту

діагностичного пошуку, що призводить до помилкових дій з боку медичної служби та оцінки реальної ЕС у наглядних органів. Проведення досліджень здійснюється тільки на наявність бактерійних збудників і не ув'язується з реальною епідемічною ситуацією, коли половина випадків захворювань залишається нерозшифрованою. Проведення високотехнологічних досліджень, що забезпечують виявлення і типування вірусних збудників, не передбачено взагалі, що виключає точне уявлення про мікробний пейзаж, що циркулює на окремій території і його динамічні зміни.

5. При проведенні оперативного аналізу ЕС у порівнянні з результатами ретроспективного – мають значення зміни етіологічної структури збудників (зміна масової частки участі циркулюючих раніше і поява нових) і зміни в групах ризику для своєчасності та ефективності профілактичних і протиепідемічних заходів.

6. Епідеміологічний нагляд за ГКІ та ентеральними гепатитами є багатоетапним алгоритмом дій, що включає: організацію збору інформації про умови і прояви ЕП кожної нозологічної форми, оцінку якості та ефективності проведених профілактичних і протиепідемічних заходів; епідеміологічне планування та прогнозування для покращання протиепідемічного забезпечення.

7. На відміну від існуючого на сьогодні алгоритму дослідження водних об'єктів на обмежений перелік діагностованих вірусних збудників (у питній, річковій і морській воді – Аг-ВГА, Аг-РВ; у господарсько-побутових стічних водах міста та інфекційного стаціонару – Аг-ВГА, Аг-РВ; ЕВ і АдВ) та тільки при умові загострення ЕС, необхідно розширити їх спектр та запровадити постійний моніторинг, що допоможе мати реальне уявлення про роль водного фактору при передачі інших вірусів на сучасному етапі.

8. Створення у країні референс-центрів, у обов'язки яких буде входити: збір інформації про захворюваність на ІХ з ФОМП, проведення оперативного і ретроспективного епідеміологічного аналізу, моніторингових досліджень поширення актуальних вірусних збудників у водних об'єктах та харчових продуктах, з їх ідентифікацією та вивченням молекулярно-генетичних особливостей, дасть об'єктивну інформацію про поточні зміни ЕС на різних територіях і можливість швидкого реагування.

9. На територіях з високою інтенсивністю ЕП ГКІ доцільно проводити молекулярно-генетичні дослідження вірусних збудників з метою своєчасного виявлення геноваріантів з високим епідемічним потенціалом, що дозволить прогнозувати загострення ЕС та своєчасно його попередити.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Малый В. П., Козишкурт Е.В. Острые кишечные инфекции с диарейным синдромом. Патогенез, клиника, лечение. Монографія. Киев. «ОЛФА» 2019. 199 с. *(Дисертант є співавтором, написано розділ монографії щодо епідеміологічних особливостей гострих кишкових інфекцій на території Одеської області, проведено епідеміологічний аналіз матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*
2. Васильев К.Г., Козишкурт Е.В., Мокиенко А.В. Оценка контаминации водных объектов вирусом гепатита А и влияние на динамику заболеваемости ВГА населения крупных портовых городов Украины // Гигиена и санитария. 2006. №4. С. 25-27. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту,*

формулювання висновків).

3. Особенности эпидемического процесса гепатитов А и Е на юге Украины / Козишкурт Е.В., Засыпка Л.И., Васильев К.Г., Савчук А.И. // International Journal on Immunorehabilitation. 2009, т.11, №1 С. 50. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз результатів лабораторних досліджень, написання тексту, формулювання висновків).*

4. Васильев К.Г., Козишкурт Е.В. Современная эпидемиология и парадоксы гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. №3. С. 12-18. *(Дисертантом проведено огляд літератури, епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка).*

5. Особенности эпидемического процесса ротавирусной инфекции в Одесской области / Васильев К.Г., Доан С.И., Савчук А.И., Козишкурт Е.В., Гайдей В.Р., Красницкая Л.В., Потенко Л.П., Садкова А.Б. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. №4. С. 40-46. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

6. Современные особенности эпидемического процесса гепатита А на юге Украины / Голубятников Н.И., Козишкурт Е.В., Бабиенко В.В., Гайдей В.Р., Герасименко Е.А., Савчук А.И. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №2 (50) С. 113-118. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

7. Голубятников Н.И., Козишкурт Е.В. Иммуноструктура населения юга Украины к возбудителям энтеральных гепатитов // The third international scientists of Europe and Asia, 19-20<sup>th</sup> April 2018. Vienna. Austria. P. 501-522. *(Дисертантом проведено огляд сучасної літератури, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

8. Talalaev K.A., Kozishkurt E. V. Registration of acute viral hepatitis – an «iceberg phenomenon»? // Journal of education, health and sport. 2018; 5(5): 403-412. eISSN 2391-8306. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури аналітичне дослідження, основні розрахунки, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

9. Kozishkurt E. V., Sovirda O.S. Hepatitis A epidemic (past and present) // Journal of education, health and sport; 2018; 8(6): 507-515. eISSN 2391-8306. DOI *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

10. Modern etiological structure of acute gastroenterocolitis in the Southern Ukraine / Kozishkurt O., Babienko V., Golubyatnikov M., Amvrosieva T., Maksymenko Yu., Savchuk A. // Georgian medical news. 2019. №5 (290). С. 77-85. *(Дисертантом запропонована ідея, проведено епідеміологічний аналіз, статистична обробка, написання тексту, сформульовано висновки, зроблено переклад).*

11. Talalaev K., Kozishkurt O., Golubyatnikov M. The justification of the necessity of integrated medical help for patients with the diseases of social significance (based on the results of the target group survey) // Georgian medical news. 2019. №6 (291). С. 35-41. *(Дисертантом запропонована ідея, проведено епідеміологічний аналіз, статистична обробка, написання тексту, сформульовано висновки, зроблено переклад).*

12. Kozishkurt E. V. Prevalence of acute intestinal infections and their role in human pathology (review) // Journal of education, health and sport; 2019; 9(9.): 1308-1323. eISSN 2391-8306. DOI *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури,*



*аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

13. Бабиенко В.В., Козишкурт Е.В., Малахов П.С. Эпидемический процесс острых кишечных вирусных инфекций на современном этапе // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2013, том 8, №3. С. 186-195. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

14. Актуальные вопросы эпидемиологии ротавирусной инфекции / Голубятников Н.И., Доан С.И., Козишкурт Е.В., Савчук А.И., Герасименко Е.А. // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2016, том. 5, № 1. С. 105-113. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

15. Голубятников М.И., Сиденко В.П., Козишкурт О.В. Забруднення морського середовища: сучасні ризики для громадського здоров'я (огляд) // *Вісник морської медицини*. 2017. №2 (75). С. 110-115. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

16. Клинико-эпидемиологические аспекты и патогенетические подходы в лечении осложненной вирусной патологии печени / Голубятников Н.И., Совирда О. С., Герасименко Е.А., Козишкурт Е. В., Ашанина И.В. // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018, том. 7, № 1. С. 118-125. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

17. Козишкурт Е.В. Существует ли необходимость регистрации гепатита Е в Украине? // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018, том, 7. № 2. С. 272-283. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

18. Проблемні питання епідемічного процесу деяких соціально-небезпечних хвороб в Одеській області / Талалаєв К.О., Козишкурт О.В., Лебедюк М.М., Голубятников М.И. // *Одеський медичний журнал*. 2018. №4 (168). С. 5-11. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

19. Перебіг епідемічного процесу соціально небезпечних хвороб на півдні України / Козишкурт О.В., Талалаєв К.О., Голубятников М.И., Лебедюк М.М., Савчук А.И. // *Вісник проблем біології і медицини*. 2018, вип. 3 (145). С. 62-67. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

20. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних вражень печінки / Козишкурт О.В., Талалаєв К.О., Голубятников М.И., Бабиенко В.В., Савчук А.И., Єремєєва Н. В., Пашков І.В. // *Вісник морської медицини*. 2018. № 3 (80). С. 45-56. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

21. Голубятников Н.И., Козишкурт Е.В., Лаврюкова С.Я. Отдельные проявления эпидемического процесса гепатита Е на юге Украины // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2019, том. 8, №1. С. 117-118. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту,*

*формулювання висновків).*

22.Еволюція розвитку епідемічного процесу гострих кишкових інфекцій з невстановленим збудником на сучасному етапі / Козишкурт О.В., Голубятников М.І., Малий В.П., Федоренко Т.В., Гриценко К.С. // Вісник проблем біології і медицини. 2019, вип. 1 (2). С. 80-86. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

23.Кишкові інфекції бактеріальної природи: епідемічна ситуація на півдні України / Козишкурт О.В., Голубятников М.І., Доан С.І., Могилевський Л.Я., Тимошенко О.М., Єремєєва Н.В. // Вісник морської медицини. 2019. № 4 (85). С. 79-89. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

24.Острые диареи – разнообразие возбудителей на юге Украины / Козишкурт Е. В., Амвросьева Т.В., Бабиенко В.В., Лаврюкова С.Я., Федорова С.Ф. // Клиническая инфектология и паразитология. 2019. том. 8. №4. С. 463-469. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

25. Козишкурт О. В. Сучасний епідемічний процес ієрсиніозу в Україні та її південній частині // Актуальні проблеми транспортної медицини. 2019. №4 (58). С. 19-27. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

26.Козишкурт О.В. Поширення кишкових вірусів у водних об'єктах регіону Північно-західного Причорномор'я // Вода: гігієна та екологія. 2019. №1-4 (том 7). С. 93-103. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

27.Козишкурт О. В. Ендемічність гепатиту А на території Одеської області за рівнем серопревалентності // Одеський медичний журнал. 2019. №6. С. 5-11. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

28.Козишкурт Е.В., Васильєв К.Г. Эпидемиологические особенности гепатита А в крупном портовом городе // Збірник тез науково-практичної конференції «Вакцино-профілактика керованих інфекцій та її безпека» 2007 р. Київ. С. 57. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*

29.Эпидемиологическая характеристика распространенности гепатита Е на юге Украины / Васильев К.Г., Доан С.И., Котлик Л.С., Козишкурт Е.В. // Збірник тез XV з'їзду Українського науково-медичного товариства мікробіологів, епідеміологів і паразитологів ім. Д.К. Заболотного – 2011 р. Харків. С. 69. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*

30.Бабиенко В.В., Козишкурт Е.В., Малахов П.С. Современные аспекты эпидемического процесса ротавирусной инфекции // Збірник тез наукової-практичної конференції з міжнародною участю «Молодь – медицині майбутнього», 2011 р. Одеса. С. 56. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

31.Проблема ротавирусной инфекции в южном регионе Украины / Голубятников Н.И., Красницкая Л.В., Козишкурт Е.В., Бабиенко В.В., Малахов П.С. // Матеріали наук.-практ.

конференції «Актуальні проблеми особливо небезпечних інфекцій і біологічної безпеки», 18-20 вересня 2012 р., м. Євпаторія. С. 225-229. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

32. Особливості диференційної діагностики ротавірусних гастроентеритів з урахуванням клініко-епідеміологічних даних / Гайдей В.Р., Савчук А.І., Малахов П.С., Козішкурт О.В. // Вісник морської медицини. 2013. №1 (58). С. 10-14. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*

33. Научное обоснование новых технологий защиты от загрязнения морских акваторий судами гражданского и военного флота / Голубятников Н.И., Козишкурт Е.В., Сиденко В.П., Кальчук Р.Д. // Вісник морської медицини. 2014. №1-2 (62-63). С. 36-43. *(Дисертанту належить ідея роботи, проведено огляд сучасної літератури, аналітичне дослідження, написання тексту, формулювання висновків).*

34. Перебіг епідемічного процесу гепатиту А на сучасному етапі / Голубятников М.І., Козишкурт О.В., Молдованова О.П., Совірда О.С. // Матеріали наук.-практ. конференції з міжнарод. участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних хвороб», 12-13 травня 2016 р., м. Львів. С. 83. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

35. Голубятников М.І., Козишкурт О.В., Тверезовський М.В. Гострі кишкові інфекції – актуальна проблема сьогодення // Матеріали наук.-практ. конференції з міжнарод. участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних хвороб», 12-13 травня 2016 р., м. Львів. С. 84. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

36. Козишкурт О.В., Савчук А.І., Герасименко О.А. Місце гепатиту А в структурі гострих гепатитів на сучасному етапі // Матеріали наук.-практ. конференції з міжнарод. участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних хвороб», 12-13 травня 2016 р., м. Львів. С. 125. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

37. Голубятников М.І., Козишкурт О.В., Тверезовська І.І. Значення моніторингу морської води рекреаційних зон на кишкові віруси в епіднагляді за гострими кишковими інфекціями // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 29-30 вересня 2016 р., м. Вінниця. С. 47-48. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

38. Доан С.І., Козишкурт Е.В., Савчук А.І. Вирусные диареи у взрослых // Матеріали наук.-практ. конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24 листопада 2016 р., м. Київ. С. 50-51. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, статистична обробка, формулювання висновків).*

39. Modern etiological structure of acute intestinal diseases is in the South of Ukraine / Doan S., Kozishkurt O., Savchuk A., Lavriukova S. // Збірник тез IV щорічного регіонального наукового симпозіуму в рамках концепції «Єдине здоров'я» (BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program), м. Київ, 20-24 травня, 2019 р. С. 113, 126. *(Дисертантом проведено епідеміологічний аналіз, написання тексту, формулювання висновків).*

## АНОТАЦІЯ

**Козішкурт О.В. Епідемічний процес інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі у регіоні Північно-західного Причорномор'я та шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія. – Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання – розробці шляхів оптимізації епідеміологічного нагляду за групою інфекційних хвороб з фекально-оральним механізмом передачі на основі отриманих нових наукових даних щодо змін у перебігу епідемічного процесу, структурі захворюваності на ГКІ, етіологічному спектрі збудників, у тому числі вірусної природи, розмаїттям їх генетичних варіантів.

На прикладі трьох південних областей України, де поширеність ГКІ – найвища в країні, показано корінні зміни перебігу епідемічного процесу – постійний зріст захворюваності на ГКІ з іншим встановленим збудником, на ГКІ з невстановленим збудником, на ротавірусну інфекцію і, в той же час, її спад – на шигельоз, сальмонельоз, зміни етіологічної структури ГКІ – «витіснення» патогенних збудників умовно-патогенними та вірусами, виявлення у якості збудників ГКІ широкого кола вірусів: норовірусів I і II генотипів, ротавірусів, астровірусів, аденовірусів, ентеровірусів, саповірусів.

Виявлене широке розмаїття циркулюючих генотипів норовірусів II, ротавірусів, ентеровірусів та аденовірусів є передвісником подальшого зросту інтенсивності ЕП ГКІ з невстановленим збудником. Встановлено зменшення ролі водного фактору у передачі ротавірусів та вірусу гепатиту А, при зрості рівня захворюваності на РВІ та ГА свідчить про активність інших шляхів передачі збудників та необхідність запровадження вірусологічних досліджень харчових продуктів.

Розроблено стратегію оптимізації епідеміологічного нагляду за ГКІ, яка буде здійснюватися шляхом введення дозорного епідеміологічного нагляду, розширення діагностичного пошуку при етіологічній розшифровці, виявлення та вивчення генетичних характеристик збудників, проведення моніторингових досліджень на виявлення кишкових вірусів у водних об'єктах, харчових продуктах, стандартизації випадку та розширення форми статистичного обліку за рахунок внесення нових нозологічних одиниць, що покращить якість епідеміологічної діагностики та дозволить своєчасно прогнозувати та попереджувати загострення епідемічної ситуації.

**Ключові слова:** епідеміологічний нагляд, епідемічний процес, оптимізація, інфекційні хвороби з фекально-оральним механізмом передачі, моніторинг, етіологічна структура, генетичні варіанти вірусів.

## ANNOTATION

**Kozishkurt O.V. Epidemic process of infectious diseases with fecal-oral transmission mechanism in the North-Western Black Sea Region and ways to optimize epidemiological surveillance. – The manuscript.**

The thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.02.02 "Epidemiology". State Institution "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky, NAMS of Ukraine", Kiev, 2020.

The thesis is devoted to solving an actual scientific and practical problem - the development of ways to optimize epidemiological surveillance of the group of infectious diseases with fecal-oral transmission mechanism based on the new scientific data on changes in the course of the epidemic process, the structure of the incidence of acute intestinal infections, the etiological spectrum of pathogens, including viral pathogen, the variety of their genetic variants.

On the example of three southern regions of Ukraine, where the prevalence of acute intestinal diseases is the highest in the country, fundamental changes in the course of the epidemic process was shown – the constant increase in the intensity of the epidemic process of acute intestinal diseases with another established pathogen, acute intestinal diseases with an unknown pathogen, rotavirus infection and, in at the same time, a decrease in the incidence of salmonellosis, the sharp decrease in the incidence of shigellosis, changes in the etiological structure of acute intestinal diseases ("displacement" of pathogenic pathogens by opportunistic pathogens and viruses), the identification of a wide range of viruses as causative agents of acute intestinal diseases (noroviruses GI and GII, rotaviruses, astroviruses, adenoviruses, enteroviruses, sapoviruses).

The discovered wide variety of circulating genovariants of noroviruses GII, rotaviruses, enteroviruses and adenoviruses is harbinger of further increase in the intensity of the epidemic process of acute intestinal diseases with an unknown pathogen. An increase in the incidence of rotavirus infection and hepatitis A was established with a decrease in the role of the water factor in the transmission of rotaviruses and hepatitis A virus, which indicates the activity of other pathways of transmission of pathogens and the need to introduce virological control of food products.

A strategy was developed to optimize the epidemiological surveillance of acute intestinal infections. The strategy will be carried out by introducing sentinel epidemiological surveillance, expanding the diagnostic search for etiological decoding, identifying and studying the genetic characteristics of the pathogens, conducting of monitoring studies to identify the intestinal viruses in water bodies, food products, standardizing the case and expanding the form of statistical accounting by introducing new nosological units. The strategy will improve the quality of epidemiological diagnostics and allow timely forecasting and prevention of exacerbation of the epidemic situation.

*Key words:* epidemiological surveillance, epidemic process, optimization, infectious diseases with fecal-oral transmission mechanism, monitoring, etiological structure, genetic variants of viruses.

## АННОТАЦИЯ

**Козишкурт Е.В. Эпидемический процесс инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи в регионе Северо-Западного Причерноморья и пути оптимизации эпидемиологического надзора. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология. – Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020.

Диссертация посвящена решению актуальной научно-практической задачи – разработке путей оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи на основе новых научных данных об изменениях: течения эпидемического процесса, структуры и этиологического спектра возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ), разнообразия циркулирующих генетических вариантов вирусов.

Эпидемический процесс (ЭП) ОКИ характеризуется: постоянным ростом интенсивности, как на всей территории Украины – с 232,80 (2010) до 333,32 (2017)/ $\text{‰‰‰‰}$  ( $t_{\text{пр.}}^{\text{ср.}}=+3,84\%$ ), так и в регионе Юго-западного Причерноморья (ЮЗП) – с 386,53  $\text{‰‰‰‰}$  (2010) до 643,85 (2017) ( $t_{\text{пр.}}^{\text{ср.}}=+5,76\%$ ); эволюционными изменениями этиологической структуры возбудителей – «вытеснением» патогенных возбудителей (ПВ) условно-патогенными возбудителями (УПВ) и вирусами; в структуре ОКИ – уменьшением удельного веса шигеллеза в 6,4 раза: с 2,82% (2010) до 0,44% (2018); сальмонеллеза – в 1,4 раза: с 4,04% до 2,89%; ОКИ с другим установленным возбудителем (ОКИУВ) – в 1,7 раза: с 35,23% до 21,31%; увеличением удельного веса ОКИ с неустановленным возбудителем (ОКИНВ) – в 1,3 раза: с 53,85% до 67,63%.

В 2016-2018 гг. на территории страны установлен рост заболеваемости гепатитом А  $(7,03\pm 0,18)\text{‰‰‰‰}$ , обусловленный активизацией ЭП в регионе  $(13,66\pm 2,91)\text{‰‰‰‰}$ , а именно – в Одесской области. На территории ЮЗП удельный вес заболевших среди взрослых был выше, чем среди детей – ГА перестает быть преимущественно «детской инфекцией». При сравнительном изучении распространенности антител к вирусу ГА среди населения Одесской области в 2004 и 2015 гг. установлено, что анти-HAV IgG достоверно реже выявляются у детей: до 10 лет ( $t=-5,43$ ;  $p<0,001$ ): в  $(22,26\pm 1,34)\%$  (2015) против  $(68,25\pm 0,71)\%$  (2004); до 15 лет ( $t=-6,65$ ;  $p<0,05$ ) в  $(20,31\pm 1,12)\%$  против  $(71,95\pm 0,58)\%$ ; у взрослых до 30 лет ( $t=-8,79$ ;  $p<0,01$ ) в  $(33,33\pm 1,26)\%$  против  $(74,47\pm 0,43)\%$ ; в то же время у лиц старше 30 лет частота выявления остается высокой в  $(86,25\pm 0,41)\%$  против  $(97,14\pm 0,29)\%$ . Уменьшение уровня заболеваемости среди детского населения в течение 2004-2015 гг. более чем в 50 раз, а среди общего населения – почти в 30 раз, при уменьшении частоты выявления анти-HAV IgG у детей всего лишь в 3,5 раза, а среди взрослых – в 2,2 раза, свидетельствует о существенном преобладании бессимптомных, не регистрируемых форм ГА. Рост неиммунной прослойки может привести к дальнейшему росту заболеваемости, что

подчеркивает актуальность проблемы ГА для Одесской области, а в случае ухудшения эпидемической ситуации, необходимости проведения вакцинации.

При изучении распространенности антител к вирусу GE у (8,06±1,50)% жителей Одесской области обнаружены анти-HEV IgG, с возрастом количество серопозитивных увеличивается: среди лиц до 30 лет – у 2,83%, старших 30 – у 15,0%, старших 60 лет – у 20,0%. В структуре острых вирусных гепатитов в Одесской области GE занимает 1,30%, установлено низкую интенсивность ЭП GE.

В этиологическом спектре возбудителей ОКИУВ в период 2015-2018 гг. в Одесской области у детей доминировали: *St. aureus* (36,71%), *Rotavirus* (18,78%), *Kl. pneumoniae* (17,18%), реже: *Salmonella* (6,89%), *Ent. cloacae* (4,31%), *Ps. aeruginosa* (4,00%); *Ent. aerogenes* (3,72%), *Pr. vulgaris* (3,56%), *Shigella* (1,47%), *Vibrio cholerae* (0,11%), *Salmonella typhi* (0,11%) и другие (3,16%). У взрослых доминировали: *Salmonella* (28,42%), *Kl. pneumoniae* (26,08%) и *St. aureus* (15,12%), реже: *Ent. aerogenes* (7,86%), *Ent. cloacae* (6,42%), *Ps. aeruginosa* (4,08%), *Pr. vulgaris* (3,33%), *Shigella* (2,65%), *Rotavirus* (0,53%), *Vibrio cholerae* (0,15%), *Salmonella typhi* (0,15%), и другие (5,21%).

В общей этиологической структуре возбудителей ОКИ в Николаевской и Херсонской областях преобладали УПВ (62,92% и 51,43% соответственно), в Одесской – вирусы 43,56% и УПВ - 36,44%. В Херсонской области вирусы составили 25,71%, в Николаевской – 13,48%. ПВ (*Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae*) были обнаружены в 9,33% - в Одесской, в 11,24% - в Николаевской и в 15,24% - в Херсонской области. Не удалось установить возбудителя в 12,36% клинических образцов в Николаевской области, в 10,67% - в Одесской и в 7,62% - в Херсонской. Удельный вес ОКИНВ зависит от диагностических возможностей местной лабораторной службы.

Среди вирусов на территории ЮЗП наиболее распространенными были: норовирусы (37,20%) и ротавирусы (26,83%), реже: аденовирусы (14,02%), астровирусы (12,80%), энтеровирусы (7,93%) и саповирусы (1,22%). При ПЦР-исследовании клинических образцов на выявление генетического материала 1 вируса частота обнаружения составляла от (5,65±2,48)% до (21,09±5,16)%, при мультиплексном – от (48,00±1,20)% до (73,13±2,56)%, что свидетельствует о необходимости расширения спектра диагностических тестов, направленных на выявление возбудителей ОКИ.

Изучены генетические характеристики циркулирующих в ЮЗП норовирусов, ротавирусов, аденовирусов и энтеровирусов. Выявлено циркуляцию четырех генотипов норовирусов GII: GII.P16/GII.4\_Sydney (60,0±15,49)%, GII.3, GII.P16/GII.2, GII.Pe/GII.4\_Sydney, что свидетельствует о высокой активности ЭП норовирусной инфекции и прогнозирует рост её заболеваемости в ближайшие годы. Выявлено четыре типа энтеровирусов: Коксаки А6, А9, В5 и ЕСНО25, с преобладанием Коксаки А9 и В5, которые ассоциируются с тяжелыми клиническими симптомами. Среди исследованных изолятов аденовирусов выявлены 3 серотипа: HAdV2, HAdV5 и HAdV41 (75,0±15,31%). В пределах HAdV41 установлена выраженная генетическая гетерогенность, что обуславливает высокую активность ЭП аденовирусной инфекции.

На території Одеської області виявлено 15 G[P]-комбінацій ротавірусів: 8 – по G-генотипу (1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 13) і 3 – по P-генотипу (4, 6, 8). Из них чотири основних: G1P[8], G3P[8], G4P[8] і G2P[4]. Зміна домінуючого генотипу РВ відбувалося в період 2-3 років активної циркуляції, підвищення удільного ваги G4P[8] РВ супроводжувалося зростанням захворюваності ротавірусною інфекцією (РВІ) дітей до 5 років (2008, 2011-2014 гг.) ( $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ).

Результати багаторічного моніторингу циркуляції Аг-ВГА в водних об'єктах г. Одеси показали, що завдяки покращенню якості питтєвої води зменшилася роль водного шляху в передачі ВГА, що вплинуло на рівень захворюваності ГА ( $r=0,66$ ;  $p<0,01$ ). Встановлено зменшення забруднення питтєвої води Аг-РВ в 2010-2018 гг. ( $1,16\pm 0,13$ )% порівняно з 1994-1999 гг. ( $12,71\pm 0,46$ )% і 2001-2009 гг. ( $2,98\pm 0,10$ )%, при цьому рівень захворюваності РВІ в г. Одесі достовірно ( $t=4,13$ ;  $p<0,005$ ) зріс ( $57,58 \pm 5,55$ )‰ в 2010-2018 гг., проти ( $19,34\pm 6,17$ )‰ в 2001-2009 гг., що свідчить про активність інших шляхів передачі РВ в сучасний період.

Розроблена стратегія оптимізації епідеміологічного нагляду за ОКИ, яка буде здійснюватися шляхом введення дозорного епідеміологічного нагляду, розширення діагностичного пошуку при етіологічній розшифровці, виявлення і вивчення генетичних характеристик збудителів, проведення моніторингових досліджень на виявлення кишечних вірусів в водних об'єктах, харчових продуктах, стандартизації випадків і розширення форми статистичного обліку за рахунок внесення нових нозологічних одиниць, що покращить якість епідеміологічної діагностики і дозволить своєчасно прогнозувати і запобігти загостренню епідемічної ситуації.

**Ключові слова:** епідеміологічний нагляд, епідемічний процес, оптимізація, інфекційні захворювання з фекально-оральним механізмом передачі, моніторинг, етіологічна структура, генетичні варіанти вірусів.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НАdV – Human Adenovirus

SRS – метод простої випадкової вибірки – Simple Random Sampling

‰ – на 100 тис. населення

«МКІЛ» ОМР – «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради

«МОЛЦ МОЗУ» – «Миколаївський обласний лабораторний центр МОЗ України»

«МОЦЛІХ» – «Миколаївський обласний центр лікування інфекційних хвороб»

«ООЛЦ МОЗУ» – «Одеський обласний лабораторний центр МОЗ України»

«ХОІЛ ім. Г.І. Горбачевського» – «Херсонська обласна інфекційна лікарня ім. Г.І. Горбачевського»

«ХОЛЦ МОЗУ» – «Херсонський обласний лабораторний центр МОЗ України»

«ЧЛ» ЧМР ОО – «Чорноморська лікарня» Чорноморської міської ради Одеської області

НАV – вірус гепатиту А



HEV – вірус гепатиту E  
Аг – антиген, антигени  
Аг-ВГА – антиген вірусу гепатиту А  
Аг-РВ – антиген ротавірусу  
Анти-HAV – антитіла до вірусу гепатиту А  
Анти-HEV – антитіла до вірусу гепатиту E  
АдВ – аденовіруси  
АдВІ – аденовірусна інфекція  
АсВ – астровіруси  
БЗ – бактеріальні збудники  
ВГ – вірусний гепатит  
ВЗ – вірусні збудники  
ВГА – вірус гепатиту А  
ВГЕ – вірус гепатиту E  
ВЛ – вірусологічна лабораторія  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ВПВ – вакцинні поліовіруси  
ГА – гепатит А  
ГД – гостра діарея  
ГЕ – гепатит E  
ГКІ – гострі кишкові інфекції  
ГКІВЗ – гострі кишкові інфекції зі встановленим збудником  
ГКІНЗ – гострі кишкові інфекції з невстановленим збудником  
ГПСВ – господарсько-побутові стічні води  
ДЕН – дозорний епідеміологічний нагляд  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота  
ДУ - державна установа  
ЕВ – ентеровіруси  
ЕВІ – ентеровірусна інфекція  
ЕД – епідеміологічна діагностика  
ЕН – епідеміологічний нагляд  
ЕП – епідемічний процес  
Епт – епідемічний потенціал  
ЕС – епідемічна ситуація  
ЄР – Європейський регіон  
ІП – інтенсивний показник  
ІФА – імуноферментний аналіз  
ІХ – інфекційні хвороби  
КВ – кишкові віруси  
КНП – комунальне некомерційне підприємство  
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я  
НА – нетиповані агенти  
НВ – норовіруси  
НВІ – норовірусна інфекція  
НДР – номер державної реєстрації

НПВ – неpolіомієлітні віруси  
ОНМедУ – Одеський національний медичний університет  
ПЗ – патогенні збудники  
ПЗП – Південно-західне Причорномор'я  
ПЛР – полімеразна цепна реакція  
ПЛР-ЗТ – полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією  
РБ – Республіка Білорусь  
РВ – ротавіруси  
РВІ – ротавірусна інфекція  
РНК – рибонуклеїнова кислота  
РНПЦ ЕМ – «Республіканський науково-практичний центр епідеміології і мікробіології»  
РФ – Російська Федерація  
УПЗ – умовнопатогенні збудники  
ФОМП – фекально-оральний механізм передачі

ОКИ – острые кишечные инфекции  
ОКИНВ – острые кишечные инфекции с неустановленным возбудителем  
ОКИУВ – острые кишечные инфекции с установленным возбудителем  
ПВ – патогенные возбудители  
РВИ – ротавирусная инфекция  
УПВ – условно-патогенные возбудители  
ЮЗП – Юго-западное Причерноморье  
ЭП – эпидемический процесс