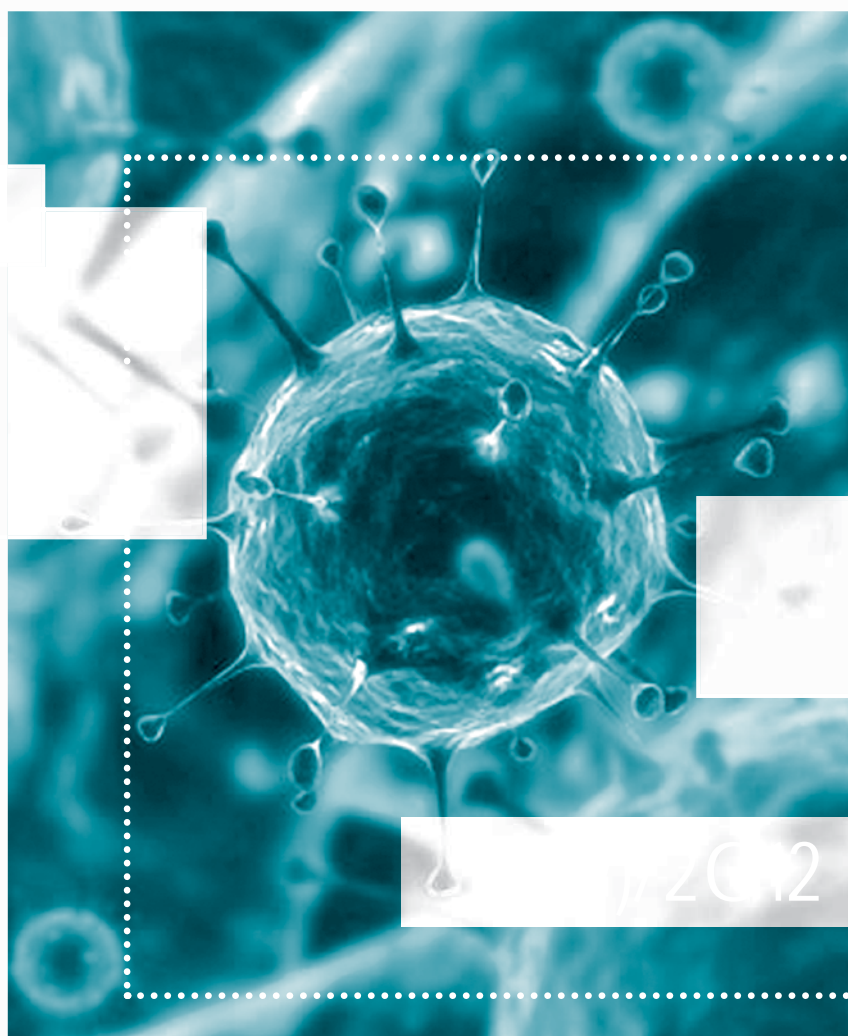


Державна установа
“Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені
Л.В. Громашевського Академії медичних наук України”

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



Головний редактор
В.Ф. Марієвський

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Алексеєнко В.В.
Бодня Є.І.
Гураль А.Л.
Доан С.І.
Зарицький А.М.
Маричев І.Л.
Матяш В.І.
Мироненко А.П.
Мурашко О.В. (відповідальний секретар)
Поліщук О.І.
Рибалко С.Л.
Руденко А.О.
Сергеева Т.А.
Федорченко С.В.
Шагінян В.Р. (заступник головного редактора)
Щербінська А.М.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Андрейчин М.А. (Тернопіль)
Беломеря Т.А. (Донецьк)
Возіанова Ж.І. (Київ)
Вороненко Ю.В. (Київ)
Дикий Б.М. (Івано-Франківськ)
Засипка Л.Г. (Одеса)
Зозуля Ю.П. (Київ)
Кундієв Ю.І. (Київ)
Лазоришинець В.В. (Київ)
Лобзін Ю.В. (Санкт-Петербург)
Михайлов М.І. (Москва)
Міхньов В.А. (Київ)
Морозова Н.С. (Харків)
Москаленко В.Ф. (Київ)
Мухарська Л.М. (Київ)
Павлів Р.М. (Львів)
Покровський В.І. (Москва)
Розенфельд Л.Г. (Київ)
Самотуга В.В. (Черкаси)
Сердюк А.М. (Київ)
Трахтенберг І.М. (Київ)
Хайтович О.Б. (Сімферопіль)
Шандала М.Г. (Москва)
Широбоков В.П. (Київ)
Шкарін В.В. (Нижній Новгород)

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

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

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

Адреса редакції:

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Журнал „Профілактична медицина”,
тел. (044) 275-37-55, E-mail: epidemics@ukr.net

Зміст затверджено Вченою радою ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” 16 січня 2012 р., протокол № 1.

Виготовлення оригінал-макета та друк:

ТОВ «ДІА» 03022, м. Київ, вул. М. Васильківська, 45,
тел. (044) 455-91-52, E-mail: dia@onconet.kiev.ua

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

Здано в набір 26.01.2012. Підписано до друку 15.02.2012.
Формат 60×84/8. Друк офсетний. Ум. др. арк.10,70.
Обл.-вид. арк. 7,2. Наклад 250 прим. Замовлення ПМ-14-12

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ • ВІРУСОЛОГІЯ
ПАРАЗИТОЛОГІЯ • ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Заснований у 1922 році
Поновлений у 2007 році

№1 (17)/2012

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

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

ЗМІСТ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА 3

АКТУАЛЬНА ТЕМА

А.М. Щербінська
Епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні: історичний аспект 4
С.І. Доан, О.С. Голубка, О.В. Оніщенко
Лабораторні дослідження в системі епідеміологічного нагляду за грипом і ГРВІ 10

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В.Ф. Марієвський, О.С. Макушенко, А.Г. Салманов, Е.О. Синетар, Я.Ю. Мачерет, В.В. Венгловська
Розповсюдженість метицилінрезистентних варіантів серед *Staphylococcus aureus*,
виділених від пацієнтів хірургічного профілю: результати багатоцентрового
дослідження 15
В.П. Ширококов, В.В. Бобир, С.І. Доан, А.М. Щербінська, В.А. Понятовський, Л.В. Долінчук
Поширеність кишкових вірусів у хворих з ВІЛ-інфекцією 22
І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин, Р.С. Остяк, А.Л. Процик
Алгоритм діагностики токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок
репродуктивного віку та лікувальна тактика 27
Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва, Ж.В. Хатинська, В.М. Псарьов
Вірусологічний моніторинг як складова епідеміологічного нагляду за грипом
та гострими респіраторними вірусними інфекціями 31
О.В. Покас
Вивчення дії препаратів з наночастинками на здатність до утворення
біоплівки штамми *Pseudomonas aeruginosa* 37
О.И. Скаковская, Д.А. Степанский, Г.Н. Кременчуцкий, А.Л. Дроздов
Чувствительность к антисептикам возбудителей экспериментальной
флегмоны крыс 42
Н.К. Шварсалон, Л.С. Зинич, А.Б. Хайтович
Принципы организации эпиднадзора за чумой в Украине 46

<i>В.І. Трихліб</i> Захворюваність на малярію серед військовослужбовців-миротворців в деяких країнах Африки	52
<i>М.Т. Гафарова, Э.Э. Алиева, С.С. Абдулгасис, Л.Э. Оппанова</i> Иксодовые клещи, как резервуар природно-очаговых риккетсиозов	58
<i>В.Р. Шагінян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева, О.В. Максименок, О.Г. Бояльська, О.В. Мишко, О.С. Ігнатенко, В.І. Лісецька, Л.А. Комасько, О.С. Іваськів</i> Вивчення напруженості імунітету проти гепатиту В у дітей за результатами багатоцентрового дослідження.....	63
<i>Т.Л. Мартинович</i> Клінічні ознаки дисплазії сполучної тканини у хворих на хронічні гепатити В та С	70
<i>И.З. Каримов, П.С. Аршинов, А.А. Дегтярева, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Козловский, И.П. Врабие</i> О лечении хронических заболеваний печени.....	76

ТОЧКА ЗОРУ

<i>В.П. Жалко-Титаренко</i> Проблема происхождения микробной жизни в аспекте термодинамики, информатики, теории предестинантных систем и стохастических представлений.....	83
---	----

НАШІ ЮВІЛЯРИ

До 75-річчя професора Анатолія Леонтійовича Гуралю.....	90
До 75-річчя професора Алли Михайлівни Щербінської.....	91
До 90-річчя з дня народження Петра Михайловича Лернера	92

ШАНОВНІ ЧИТАЧІ ЖУРНАЛУ “ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА”, КОЛЕГИ!

Минув 2011 рік, в якому була відзначена 115-та річниця заснування ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України” — що є видавцем журналу “Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)”.

За цей рік у Журналі було опубліковано 62 статті. Огляди та лекції були присвячені епідеміології бактеріальних і вірусних інфекцій, питанням вакцинопрофілактики і медичної допомоги.

Погляди на проблему торкалися найактуальніших у сучасних умовах питань антибіотикорезистентності клінічних штамів бактерій, епіднагляду та лабораторної діагностики за внутрішньолікарняними інфекціями, вірусними гепатитами, ВІЛ-інфекцією та ін.

48 оригінальних статей освітлювали питання епідеміології, патогенезу, клініки, лікування, профілактики: вірусних гепатитів, ВІЛ-інфекції/СНІД, ентеровірусних, герпетичних, внутрішньолікарняних та дитячих інфекцій, грипу, туберкульозу тощо. Дякуємо всім авторам і експертам за активну співпрацю.

Журнал висвітлює наукові досягнення і розробки вчених нашого Інституту, інших наукових закладів України. В ньому друкуються матеріали науково-практичних конференцій, розглядаються актуальні питання сьогодення. Журнал користується популярністю у пошукувачів наукових ступенів доктора та кандидата наук для друкування результатів науково-дослідних робіт, оскільки віднесений до переліку фахових видань, що рекомендовані ВАК України.

Сподіваємося, що журнал “Профілактична медицина” буде добрим помічником для широкого кола фахівців та постійним супутником і порадиником кожного медичного працівника у надзвичайно поважній справі, якою є профілактика інфекційної захворюваності населення.

Редакційна колегія журналу чекає від Вас, шановні читачі, нових статей, пропозицій. Сподіваємося на продовження співробітництва. Нагадуємо, що вартість передплати Журналу не змінилась — 213 грн. 72 коп.. Передплатний індекс журналу “Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби)” — 99220.

Редакційна колегія журналу

УДК. 616-036,2:616.98:578.828(477)

А.М. Щербінська

ЕПІДЕМІЯ ВІЛ/СНІДУ В УКРАЇНІ: ІСТОРИЧНИЙ АСПЕКТ

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

В роботі представлені матеріали стосовно політики держави в сфері боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДУ та її наслідками впродовж 1987–2011 років. Висвітлені питання щодо організації і забезпечення заходів профілактики, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, здійснено огляд національних програм профілактики, оцінка їх ефективності та дієвості.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, захворюваність, заходи протидії

Вперше медична громадськість України дізналась про нову хворобу серед молодих чоловіків нетрадиційної орієнтації зі шпальт тижневика *Weakly Report* 1981 року. Особливого інтересу перші статті не викликали, оскільки стосувались проблеми, яка в часи Радянського Союзу була закритою. Подальші повідомлення про перебіг хвороби, обумовлений глибоким імунodefіцитом, доведена інфекційну природу та поширення серед жінок і дітей змінили ставлення до неї з боку вчених, релігійних та громадських діячів, змусили фахівців серйозно задуматись над природою захворювання [10]. Інтерес до нової хвороби збудила лекція одного з відкривачів вірусу імунodefіциту людини професора інституту ім. Л.Пастера у Франції Баррі-Заноуссі, зроблена в 1985 році, яку широко обговорювали на засіданнях наукових медичних товариств України. Проте офіційно над проблемою в Радянському Союзі не працювали, оскільки керівництво Міністерства охорони здоров'я СРСР вважало, що соціального підґрунтя для поширення синдрому набутого імунodefіциту людини — СНІДУ, як була названа на той час хвороба, в країні немає.

Дійсність перевершила заяву чиновників від медицини і змусила повернутись до неї обличчям. Уже в 1987 р. в Радянському Союзі розпочались перші дослідження, спрямовані на виявлення антитіл до ВІЛ серед населення. За розпорядженням міністра охорони здоров'я СРСР в кожній республіці були створені лабораторії, які займались виявленням осіб, інфікованих ВІЛ та хворих на СНІД. В Україні такою установою став Київський НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського МОЗ України (надалі Інститут). Фахівці лабораторії за-

гальної вірусології, яку очолював директор Інституту чл.-кор. АМН СРСР проф. А.Ф. Фролов, розпочали збір зразків крові та первинне тестування на антитіла до ВІЛ з подальшою верифікацією результату в Інституті епідеміології АМН СРСР ім. Гамалеї в Москві. Результати 1987 року приголомшили: в Україні було виявлено 81 ВІЛ-інфіковану особу, переважно це були студенти з країн Африки та Латинської Америки, які навчалися у ВУЗах України, серед них — 6 українців [3, 9].

Основними нормативними документами того часу стали накази МОЗ СРСР та МОЗ України, відповідно до яких проводилось пильне вивчення епідеміологічних ланцюгів кожного інфікованого. Особливо шокуючою була історія одного перекладача, який досить тривалий час працював в країнах центральної Африки і там був інфікований. Повернувшись додому і впродовж кількох років він інфікував шістьох жінок, одна з них народила ВІЛ-інфіковану дитину.

Невелика кількість інфікованих, у порівнянні з десятками тисяч хворих в інших країнах, справляла враження епідемічного благополуччя і не сприяла активній протидії поширенню ВІЛ в Україні. Дійсно, в подальші 7 років захворюваність носила спорадичний характер — 30–50 випадків щорічно, що наприкінці 80 років заспокоювало епідеміологів та інфекціоністів. І все ж в цей час (1989 р.) відповідно до розпоряджень МОЗ СРСР та МОЗ України у складі Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського був створений Республіканський центр СНІДУ, який запровадив епідеміологічний нагляд за поширенням ВІЛ в країні, у відділенні вірусних гепатитів були виділені ліжка для хворих на СНІД, розпочато тестування крові донорів.

В 1991 році Україна стала незалежною державою, і політика Уряду в сфері боротьби зі СНІДом різко змінилась. В значній мірі цьому сприяв віце-прем'єр міністр України С.В. Комісаренко, який створив спеціальну надзвичайну комісію для вирішення проблем боротьби зі СНІДом. Гостро стало питання розробки нормативної бази і вже в грудні того ж 1991 року Верховна Рада першого скликання прийняла Закон України “Про запобі-

гання захворювання на СНІД та соціальний захист населення". Це був перший визначний документ, який декларував основні положення боротьби зі СНІДом на державному рівні: гарантував безпеку донорської крові та безоплатну медичну допомогу інфікованим і хворим на СНІД, застерігав від дискримінації та осуду ВІЛ-інфікованих громадян, забезпечував пільги медичним працівникам в разі професійного інфікування.

Водночас при Інституті було створено науково-виробниче підприємство ДіаПроф, яке розпочало розробку, а згодом і виробництво діагностичних імуноферментних тест-систем для виявлення анти-тіл до ВІЛ-1.

За наказом Міністра охорони здоров'я України Ю.П. Спіженко в червні 1992 р. був створений Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України (надалі Український центр), його директором була призначена д.м.н. А.М. Щербінська. Центр взяв на себе всю організаційно-методичну роботу щодо створення мережі спеціалізованих закладів охорони здоров'я — центрів профілактики і боротьби зі СНІДом, передусім, в крупних обласних центрах — Одесі, Донецьку, Запоріжжі, організації їх діяльності, епідеміологічного нагляду за поширенням ВІЛ-інфекції та багато інших проблем. В цьому ж році МОЗ України розпочав роботу над створенням першої програми профілактики СНІДу в країні, яка планувалась до виконання у 1993–95 роках і була спрямована на забезпечення медичних закладів одноразовим інструментарієм, стерилізаторами, дезінфекційним обладнанням тощо. На базі Інституту Центр функціонував до кінця 2000 року, допоки цей науковий заклад не перейшов до системи Академії медичних наук України, а Центр залишився у підпорядкуванні МОЗ України.

Важливим кроком у вирішенні питань боротьби зі СНІДом було створення в 1993 році Національного комітету боротьби зі СНІДом при Президентіві України на чолі з акад. НАН України Г.Х. Мацукою. Його заступниками стали народний депутат к.м.н. В.П. Івасюк, акад. НАН України В.А. Кордюм, директор Українського центру профілактики і боротьби зі СНІДом д.м.н. А.М. Щербінська. Комітет мав широкі повноваження щодо попередження поширення ВІЛ-інфекції в країні, координував діяльність всіх, задіяних в сфері боротьби зі СНІДом міністерств і відомств, дуже швидко набув авторитету в країні та за її межами. При Комітеті працювала Вчена рада, її головою був проф. Г.М. Бутенко. Фахівці Комітету вели

контроль за виконанням першої програми профілактики, розробили і впровадили другу програму (1996–1998 роки), спрямовану, насамперед, на безпеку донорства в країні. В 1995 році була проведена перша науково-практична конференція з проблем ВІЛ-інфекції та СНІДу, в роботі якої прийняли участь працівники центрів СНІДу країни, вчені різних фахів України та зарубіжжя. Національний Комітет активно співпрацював з міжнародними організаціями, передусім, з агенціями представництва ООН в Україні, за їх сприяння незалежними експертами під керівництвом Пола Олавін вперше була здійснена оцінка діяльності в сфері профілактики СНІДу в країні, яка позитивно оцінила її і дала рекомендації щодо подальшого напрямку роботи. В 1995 році Комітет очолив В.П. Івасюк, який працював головою до його реорганізації в 1998 році, коли функції Комітету були передані Міністерству охорони здоров'я України.

1995 рік став вирішальним в розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в країні. До цього часу провідним шляхом інфікування ВІЛ був статевий, гетеросексуальний, коли в епідемічний процес майже однаково були залучені чоловіки (51%) і жінки (49%). Восени 1994 р. два брати з м. Миколаїв повернулись з Польщі, де були якийсь час на заробітках і призвичаїлись до ін'єкційного вживання наркотиків. Один з братів захворів на пневмонію, довго лікувався, аж поки не був встановлений діагноз — ВІЛ-інфекція, згодом наявність анти-тіл до ВІЛ була підтверджена і в його брата. Це були перші ластівки могутнього сплеску епідемії в 1995 році, коли захворюваність на ВІЛ-інфекцію у порівнянні з попереднім роком зросла в 10 разів і набрала епідемічного характеру. Слід зазначити, що починаючи з 1988 року, в Україні щорічно на антитіла до ВІЛ обстежувалась значна кількість наркоманів (від 200 до 400 тисяч в рік) — пацієнтів наркологічних диспансерів, проте жодного позитивного на антитіла до ВІЛ результату серед них не було виявлено. З епідеміологічної точки зору це був спалах ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), який тривав впродовж 1995–1998 років. Передумовою стало швидке зростання рівня ін'єкційного вживання наркотиків серед молоді, насамперед чоловіків, про що свідчили матеріали, отримані Національним Комітетом від МВС України.

Вогнищем епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу стали Одеська, Миколаївська, Донецька і Дніпропетровська області, АР Крим, м. Київ, звідки вона швидко поширилась на регіони центральної України. До

кінця 90-х років вся країна, за виключенням кількох областей Західної України, була охоплена епідемією [2]. Нова епідемічна ситуація зумовила необхідність розробки цілої низки нових нормативних документів, а саме: в 1998 р. була прийнята нова редакція Закону України “Про запобігання захворювання на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення”, затверджені постанови Кабінету Міністрів України про порядок медичного обстеження, акредитацію лабораторій, страхування медичних працівників та ін. Нова редакція закону була більш прогресивною за попередню і декларувала добровільність тестування осіб з груп ризику і громадян в цілому, внаслідок чого в наступні роки число протестованих на антитіла до ВІЛ зменшилось, передусім серед СН, що призвело до нібито спаду епідемічної хвилі. Глибокий аналіз, проведений епідеміологами Українського центру, виявив некоректність такого висновку, оскільки показник числа виявлених позитивних на 100 тис. протестованих продовжував швидко зростати.

Середина 90-х років минулого століття відзначилась розробкою широкого спектру препаратів для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Розпочалась ера комбінованої високоактивної антиретровірусної терапії, заснованої на вибіркового пригніченні процесів реплікації вірусу імунodefіциту людини в клітині, так званих антиретровірусних препаратів, дія яких була спрямована на ферменти вірусу — зворотню транскриптазу та протеазу [7]. До України вони надійшли в 1997–98 роках (Ретровір, Криксіван) для лікування незначної кількості хворих. Це був перший, дуже обмежений досвід застосування антиретровірусних препаратів в країні, здебільшого у формі монотерапії.

У період 1996–98 років діяла друга Національна програма профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу, основним спрямуванням якої стала безпека донорської крові. При обласних станціях переливання крові були організовані і забезпечені сучасним обладнанням лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції, які проводили первинний скринінг на ВІЛ зразків крові донорів. Кожний випадок переливання не тестованої крові прискіпливо обговорювався фахівцями Українського центру і МОЗУ, приймались оргвисновки по кожному з них.

Реорганізація Національного Комітету в 1998 році призвела до того, що наступна програма профілактики була прийнята із запізненням, діяла два роки (1999–2000 рр.) і не мала серйозного впливу на характер відповіді на епідемію ВІЛ-ін-

фекції/СНІДу. За сприяння та фінансової підтримки Фонду допомоги дітям ООН (ЮНІСЕФ) розпочались перші спроби впровадження заходів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини за короткою, так званою тайландською схемою, з використанням азидотимідину (ретровір) з 36 тижня вагітності. Дослідження, проведені напередодні, визначили, що в умовах відсутності профілактичних втручань кожна 3–4 ВІЛ-інфікована вагітна народжувала хвору на вроджену ВІЛ-інфекцію дитину (у 27,5% випадків) [6, 8]. Вже в перший рік впровадження програми профілактики цей відсоток зменшився майже вдвічі і досяг 15%.

В цей же період в двох містах Києві та Одесі розпочалось лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД антиретровірусними препаратами, які для дуже невеликої кількості хворих були закуплені за кошти державного бюджету, а також надані у формі гуманітарної допомоги міжнародною організацією “Лікарі без кордонів”. Наприкінці 2000 року був розроблений перший Клінічний протокол антиретровірусного лікування дорослих і дітей, затверджений наказом Міністра охорони здоров'я № 120.

Знаменно, що на початку 21 століття (2001 р.) спільноту ВІЛ-позитивних людей була створена громадська організація Всеукраїнська мережа людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом (ЛЖВ), очолив її В. Жовтяк. Метою мережі стало об'єднання ВІЛ-інфікованих людей в єдину організацію, щоб захистити їх громадянські права, забезпечити лікування, діагностику та підтримку, боротись за поліпшення умов життя, і т. ін. Мережа ЛЖВ в подальшому стала органом адвокації прав ВІЛ-інфікованих громадян, що набула авторитету в країні та за її межами.

В 2001 р. прийнята наступна четверта Національна програма профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу (2001–2003 роки). Основною метою її було забезпечення широких профілактичних заходів щодо запобігання поширення СНІДу в країні. В цей час відбулось завершення організації центрів СНІДу в усіх областях країни, розпочалось створення мережі кабінетів “Довіра”, налагодились широкі партнерські взаємовідносини з національними і міжнародними неурядовими організаціями. На подолання туберкульозу і ВІЛ-інфекції/СНІДу в рамках пільгового кредиту Світового банку був започаткований проект “Контроль за туберкульозом і ВІЛ/СНІДом в Україні” з обсягом фінансування у 60 млн. дол. США, спрямований на розвиток профілактичних програм, передусім серед груп

високого ризику інфікування ВІЛ. На жаль, несумісність національних юридичних канонів з фінансовими нормативами Світового Банку не дозволила своєчасно і в повному обсязі виконати проект, що не призвело до стабілізації епідемічної ситуації в країні. Завдання проекту кілька разів змінювались, їх реалізація закінчилась лише в 2009 році і не мала відчутного профілактичного ефекту.

Вступ в нове тисячоліття ознаменувався прийняттям світовою спільнотою так званих Цілей Розвитку Тисячоліття, де було визначено перелік найбільш важливих для людства напрямків діяльності, серед них ціль № 6 — боротьба з епідемією ВІЛ/СНІДу. Видатною подією 2001 року, яка дала новий поштовх для об'єднання зусиль людства у відповідь на епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу, стала Спеціальна сесія Генеральної Асамблеї ООН, присвячена проблемам СНІДу. Глобальне поширення ВІЛ-інфекції та СНІДу, передусім в країнах Африки, Латинської Америки, Південно-східної Азії та Східної Європи поставило перед світовою громадськістю питання про відповідальність урядів всіх країн, організацію широких превентивних заходів, залучення у сферу боротьби з епідемією громадянського суспільства, неурядових організацій, насамперед людей, які живуть з ВІЛ. До участі в роботі Генеральної Асамблеї була запрошена і Україна, делегацію очолив міністр охорони здоров'я В.Ф. Москаленко. Представник мережі ЛЖВ І. Борушек, член урядової делегації України, виступила на відкритті Асамблеї з проникливими словами про долю хворих на СНІД людей і заклик до активної протидії епідемії в усіх країнах.

Інтерес до України був великий, оскільки за темпами розвитку епідемії в цьому регіоні ситуація залишалась найбільш гострою. Зазначене було підкреслено у доповіді Генерального секретаря ООН Кофі Аннона на відкритті Асамблеї та виступі глави делегації В.Ф. Москаленка, який відбувся вже на її першому засіданні. Заходи, прийняті відповідно до Указів Президента України, Постанов Уряду країни, нормативних документів Міністерства охорони здоров'я, свідчили про визнання протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу пріоритетом державної політики в сфері охорони здоров'я і соціального розвитку.

Спеціальна сесія ГА ООН ухвалила надзвичайно важливий документ, який підписали 187 країн-учасниць, в тому числі і Україна — Декларацію про прихильність боротьбі з ВІЛ/СНІДом. Вона містила основні напрямки глобальної політики

в сфері відповіді на епідемію ВІЛ/СНІДу в світі, узагальнені рекомендації щодо діяльності в цій сфері і її оцінки.

За ініціативи К. Аннона було прийнято рішення про створення Глобального фонду для боротьби зі СНІД, туберкульозом та малярією (далі Глобальний фонд) — найбільш поширеними соціальними хворобами інфекційної природи, смертність від яких стала загрозою в глобальному масштабі. Було підраховано, що для ефективної глобальної відповіді на епідемію необхідно 10 млрд. дол. США, їх можуть надати багаті розвинені країни. Перший раунд допомоги Глобальний фонд оголосив на початку 2002 року, Україна подала свою заявку 8 березня і була визнана переможцем разом з вибраними 7 країнами, що отримали гранти. Сума коштів гранту для нашої країни склала 92 млн. дол. США, більша частина з них була спрямована на впровадження в країні лікування хворих на СНІД, зміцнення лабораторної бази для діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу, забезпечення антиретровірусними ліками та діагностичними тест-системами, навчання медичних та соціальних працівників, задоволення багатьох інших потреб у галузі протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Доречно зазначити, що серйозність ситуації в регіоні Східної Європи була відзначена на XIV Міжнародній конференції зі СНІДу в Барселоні (2002 р.), де виконавчий директор об'єднаної програми ООН/СНІД (ЮНЕЙДС) Пітер Піот охарактеризував стан країн регіону, зазначивши, що вони в своїй історії переживають швидко зростаючу епідемію і при цьому мають найбільші недоліки в плані реагування на неї. З цього приводу відбувся візит до України Генерального секретаря ООН К. Аннона, який відвідав Київ і взяв участь у важливому засіданні Національної координаційної ради з проблем СНІДу в МОЗ України, де зазначив, що епідемія СНІДу — це не просто криза охорони здоров'я, це загроза самому розвитку і існуванню країни. Людство ще ніколи не стикалось ні з чим, подібним до епідемії СНІДу, а тому воно повинно виступити на боротьбу єдиним фронтом. Сьогодні ВІЛ-інфекція/СНІД являє собою нову форму надзвичайної ситуації у планетарному масштабі, безпрецедентну загрозу людському розвитку, яка поки що не має ознак до ослаблення [4].

Початок третього тисячоліття відзначився бурхливим розвитком фармацевтичної галузі в сфері виробництва нових антиретровірусних препаратів. До відомих раніше і широко вживаних нуклеозидних

і нуклеозидних аналогів, інгібіторів протеази, долучились нові сполуки з класу інгібіторів інтегрази, інгібіторів проникнення, прикріплення, злиття, блокатори ко-рецепторів, розпочалось вивчення глибоких механізмів розвитку резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів [1] Міжнародне визнання ефективної відповіді на епідемію отримали препарати-генерики для лікування СНІДу, його потребувало 3 млн. хворих. В багатьох країнах розпочались програми лікування за стратегією Універсального доступу, розробленою ЮНЕЙДС.

Кошти Глобального фонду надійшли в Україну в 2004 році і були розраховані на 5 років, що співпало з часом виконання п'ятої Національної програми. Основним реципієнтом став Міжнародний благодійний фонд Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні, який відповідав за цільове використання виділених коштів. Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом став одним з головних субреципієнтів від МОЗ України і впродовж 5 років виконував всі завдання, передбачені проектом. Саме в цей період була суттєво зміцнена мережа лікувально-профілактичних закладів, що надавали медичну допомогу хворим на ВІЛ-інфекцію. Значно збільшено фінансування з Державного бюджету на виконання заходів Національної програми, розширена участь громадянського суспільства у боротьбі з епідемією. Зросло партнерство державних, національних неурядових і міжнародних донорських організацій у спільній справі подолання епідемії та її наслідків. Отримані хоч і невеликі, але значні успіхи в лікуванні хворих, стабілізувалась і почала зменшуватись захворюваність на СНІД та смертність від хвороб, обумовлених СНІДом, уповільнились темпи росту епідемії; майже в 5 разів у порівнянні з 2000 роком зменшилась кількість дітей з вродженою ВІЛ-інфекцією, розпочалась активна боротьба з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, мікстами ВІЛ+вірусні гепатити В і С. Громадські організації здійснювали активну роботу щодо медичного і соціального супроводу і догляду хворих, організації центрів реабілітації, центрів денного перебування ВІЛ-інфікованих дітей і багато інших заходів в напрямку підтримки хворих на СНІД людей.

З метою координації зусиль держави та громадських організацій за Указом Президента України в 2005 р. при Кабінеті Міністрів України був створений дорадчий орган Національна координаційна рада з питань попередження захворювання на ВІЛ-інфекцію/СНІД, яку очолив віце-прем'єр України. Відповідно, в областях почали

функціонувати регіональні координаційні ради. В подальшому Національна координаційна рада була реорганізована в Національну раду з протидії туберкульозу та ВІЛ/СНІДу.

Разом з тим слід відзначити, що не все йшло гладко і було успішним. Насамперед це стосується низької ефективності профілактичних програм, які здебільшого виконувались неурядовими організаціями, оскільки державне фінансування було незначним. Кошти держави та Глобального фонду використовувались здебільшого на заходи медичного спрямування — лікування хворих, а цілеспрямованого, масштабного тиску профілактичних програм на поширення ВІЛ-інфекції в регіонах країни не було. Настороги населення щодо захисту свого здоров'я через зменшення ризиків поведінки, особливо сексуальної, незважаючи на вжиті за Національною програмою заходи, теж не домоглись успіху. Обсяг інформаційно-просвітницьких програм у сфері охорони здоров'я, передусім профілактики СНІДу, був недостатнім для того, щоб реально змінити поведінку людей.

З метою подальшого поглиблення відповіді на епідемію була розроблена і подана друга заявка України до Глобального Фонду, 6 раунд, і вона отримала позитивне рішення: кошти в сумі 150 млн. дол. США були виділені на подолання епідемії в групах ризику інфікування, для надання медичної допомоги хворим, що мали ускладнену потрійну патологію — ВІЛ-інфекцію, туберкульоз і наркозалежність, термін реалізації 2007–2012 рр. Реципієнтами стали громадські організації МБФ Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні та Всеукраїнська мережа ЛЖВ. Виділені кошти влились у фінансову підтримку п'ятої Національної програми, що дозволило значно розширити кількість хворих, які отримали АРТ. За роки виконання 5-ї національної програми були запроваджені нові сучасні методи діагностики ВІЛ-інфекції: визначення стану імуносупресії — кількості СД4, репродукції ВІЛ в організмі хворого за рівнем вірусного навантаження та наявності ДНК-провірусу, що стало рутинним в лабораторному контролі лікування в регіонах країни. Розпочались дослідження наявності мутацій резистентності ВІЛ до антивірусних препаратів. У складі Українського центру почала функціонувати Референс-лабораторія діагностики ВІЛ-інфекції, розташована на базі НДЛ "ОХМАТДИТ".

В 2008 році за ініціативи і технічної підтримки ЮНЕЙДС вперше була проведена Комплексна зовнішня оцінка ефективності національних заходів з протидії СНІДу в Україні з метою визначення

досягнень, сильних та слабких сторін, викликів, які стоять перед відповіддю країни на епідемію. До участі в роботі було залучено 32 незалежних експерта на чолі з Олаві Ело. Звіт групи, яка провела зовнішню оцінку, містив аналіз ситуації у сфері протидії епідемії в країні, окреслені недоліки та надані рекомендації для подальшої роботи [7].

Результати зовнішньої оцінки були враховані при розробці шостої програми профілактики, прийнятої як Закон України від 19.02.2009 № 1026-VI “Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 рр.” [5]. Метою Програми є стабілізація епідемічної ситуації, зниження рівня захворюваності та смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу шляхом реалізації державної політики щодо забезпечення доступу населення до широкомасштабних профілактичних заходів, послуг з лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, включаючи забезпечення стерильними медичними виробами одноразового використання вітчизняного виробництва.

Реалізація Програми здійснюватиметься за основними блоками заходів:

- Профілактика;
- Лікування;
- Догляд та підтримка;
- Організація діяльності.

Обсяг фінансування складається з коштів державного та місцевих бюджетів, інших джерел в загальній сумі на 5 років — 3 651 847,7 тис. грн. В рамках Загальнодержавної програми була проведена Національна конференція з проблем ВІЛ/СНІДу

з міжнародною участю “За кожне життя разом”, в якому взяли участь понад 500 учасників.

У 2006 р. в структурі МОЗ України був створений Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам, який очолив протидію епідемії ВІЛ/СНІДу і туберкульозу в країні. Головою Комітету був призначений проф. В.І. Петренко, в подальшому — проф. С.О. Черенко. Діяльність Комітету обмежилась 2006–2011 рр., коли внаслідок реформи охорони здоров'я при МОЗ України була створена Державна служба з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань під керівництвом О.А. Федько, в подальшому її очолила Т.А. Александріна. Держслужба — центральний орган виконавчої влади і утворена для реалізації державної політики у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань.

Визначальним для служби СНІДу став 2011 р. Розроблена і подана до Глобального фонду, 10 раунд (ГФ-10), заявка України, спрямована на протидію епідемії ВІЛ/СНІДу через реалізацію п'ятирічної Програми, метою якої є стримування епідемії і зниження захворюваності та смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні. Враховуючи концентрований характер епідемії, акцент робиться на споживачів ін'єкційних наркотиків, робітників комерційного сексу, чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками, транссексуалів, ЛЖВ і сексуальних партнерів груп високого ризику інфікування, особливо жінок, уразливих дітей, молоді та підлітків, ув'язнених. Завдання Програми повністю узгоджуються з метою і цілями Загальнодержавної програми профілактики. Реалізація програми ГФ-10 розпочинається з 2012 р.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бартлетт Д.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. / Д. Бартлетт, Д. Галлант — Медицинская школа Университета Джона Хопкинса, Балтимор, США, 2007. — 558 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 11. — Киев, 1998. — 14 с.
3. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / [Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г.] — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 496 с.
4. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа / ЮНЭЙДС, 4-й Глобальный доклад. Женева, 2004. — 237 с.
5. Закон України “Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки”, 19.02.2009 № 1026-VI.
6. *Запорожан В.М.* ВІЛ-інфекція і СНІД. / В.М. Запорожан, М.Л. Аряєв. — К.: Здоров'я, 2004. — 625 с.
7. Комплексна зовнішня оцінка національних заходів з протидії СНІДу в Україні. Зведений звіт. Січень 2009 / Представництво ЮНЕЙДС в Україні. — К., 2009. — 240 с.
8. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці. / [Дикий Б.М., Грижак І.Г., А.М. Щербинська та ін.] — Ів.-Франківськ, 2007. — 235 с.
9. *Щербинская А.М.* Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Украине / А.М. Щербинская, Ю.В. Кобыща, Ю.В. Круглов // Журн. Микробиол. — 1999. — № 1. — С. 26–29.
10. *Moss A.R.* Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS-related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital Cohort / A.R. Moss, P. Bacchetti, D. Osmond // Br. Med. J. — 1988. — Vol. 296, suppl. 6624 — P. 745–750.

ЭПИДЕМИЯ ВИЧ/СПИДА В УКРАИНЕ: ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

А.М. Щербинская

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

В работе представлены материалы, касающиеся политики государства в сфере борьбы с эпидемией ВИЧ/СПИД и ее последствиями в 1987–2011 годы. Освещены вопросы по организации и обеспечению мероприятий по профилактике, лечению, уходу и поддержке ВИЧ-инфицированных и больных СПИД, представлен обзор национальных программ профилактики, оценка их эффективности и действенности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, заболеваемость, мероприятия противодействия.

THE HIV/AIDS EPIDEMIC IN UKRAINE: HISTORICAL ASPECTS

A.M. Shcherbinska

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

The materials relating to the state policy in the fight against HIV/AIDS epidemic and its consequences in 1987–2011 years were presented. The questions of the organization and provide prevention, treatment, care and support for HIV-infected and AIDS patients, provides an overview of national prevention programs, assess their effectiveness and efficiency.

Key words: HIV-infection/AIDS, morbidity, activity response.

Рецензент: д.мед.н. В.Р. Шагинян

УДК 616.921.5.001.891:616-036.2.001.891.53

С.І. Доан, О.С. Голубка, О.В. Оніщенко

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СИСТЕМІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ І ГРВІ

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

Розвиток лабораторних методів дослідження дозволяє сьогодні ефективно здійснювати епідеміологічний нагляд за грипом та іншими ГРВІ в Україні, своєчасно виявляти нові епідемічно актуальні варіанти вірусів грипу, прогнозувати активність епідемічного процесу, оцінювати відповідність штамового складу вакцин етіологічним факторам епідемії.

Надана порівняльна характеристика різних методологічних підходів для здійснення досліджень з профілактичною та діагностичною метою. Показано зростання ролі експрес-діагностики грипу, яка дозволяє своєчасно призначити етіотропну терапію і сприяє поліпшенню надання медичної допомоги.

Ключові слова: вірус, грип, молекулярно-генетичний та вірусологічний методи дослідження, експрес-тести.

Для розробки ефективної стратегії боротьби з грипом та гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), оптимізації роботи з прогнозування епідемії грипу необхідним є отримання об'єктивної

інформації про захворюваність, її етіологічну структуру, біологічні властивості циркулюючих збудників тощо. Зазначене обумовлює важливість забезпечення належного лабораторного супроводу епідеміологічного нагляду за грипом та іншими ГРВІ. Особливості лабораторних досліджень в системі епідеміологічного нагляду за цими інфекціями тісно пов'язані з особливостями респіраторної патології.

Грип — одна з небагатьох інфекційних хвороб, здатна до пандемічного поширення. Щорічні епідемії грипу, періодичні пандемії завдають шкоди як здоров'ю населення, так і економіці країни. У загальній структурі інфекційної патології питома вага респіраторних захворювань складає понад 90%.

Особливості грипу та інших ГРВІ є підґрунтям для здійснення лабораторних досліджень з профілактичною та діагностичною метою. Щорічна зміна епідемічно актуального етіологічного чинника епідемії та штамоспецифічна вакцинопрофілактика зумовили надзвичайну актуальність лабораторних досліджень в системі епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ, що здійснюються з профілактичною

© С.І. Доан

метою. Такі дослідження забезпечують своєчасне прогнозування епідемічно актуального етіологічного фактору та рівнів захворюваності грипом на найближчий сезон, визначення груп ризику, тяжкості патології, чутливості збудника до противірусних препаратів, надання рекомендацій виробникам протигрипозних вакцин щодо їх штамового складу.

Зважаючи на актуальність проблеми в 1947 р. на Міжнародній конференції в Копенгагені ВООЗ прийняла рішення про створення глобальної мережі лабораторій з вивчення грипу. На даний час 5 Всесвітніх центрів грипу координують роботу з епідагляду за грипом (Англія, США, Австралія, Японія, Росія). У програмі ВООЗ з моніторингу грипу та інших ГРВІ приймає участь 122 національних лабораторій у 83 країнах, які виділяють вірус грипу від хворих, характеризують ізоляти і передають в один з центрів для поглибленого вивчення. Така система нагляду за грипом забезпечує центральні лабораторії ВООЗ штамами вірусу грипу для вивчення їх еволюції в масштабах всієї планети.

Служба вірусологічного спостереження виконує важливу функцію оперативного підтвердження настання пандемії, повідомлення медичних служб про виділення і характеристики вірусу, а також відповідність варіанту вірусу, що викликав епідемію, штамовому складу протигрипозних вакцин.

У листопаді 2007 р. до глобальної мережі моніторингу за грипом включено відділ респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. До тепер цей відділ є єдиним в Україні референс-центром з грипу, визнаним ВООЗ. В Інституті постійно проводиться моніторинг за епідемічною ситуацією з грипу та циркуляцією вірусів; розроблена та впроваджується в практику охорони здоров'я система дозорного епідеміологічного нагляду за грипом та іншими ГРВІ, яка функціонує в даний час разом з класичною системою епідеміологічного нагляду; здійснюється прогнозування епідемічного процесу грипу на найближчий сезон та інше [2].

Сучасні методи лабораторної діагностики ґрунтуються на ізоляції вірусу на біологічних субстратах, виявленні противірусних антитіл, індикації вірусу, його антигенів, генного матеріалу, інших компонентів збудника. З цією метою використовують наступні методи діагностики: вірусологічний, молекулярно-генетичний, серологічний (реакція гальмування гемаглютинації, реакція зв'язування комплементу, нейтралізації, імуноферментний аналіз, імуно-флюоресцентний тощо), імуно-хроматографічний (швидкі тести).

Надзвичайно важливим є той факт, що в епідемічному сезоні 2009–2010 рр. суттєво змі-

нилися підходи до лабораторного забезпечення вірусологічного нагляду за грипом. На теперішній час перевага надається молекулярно-генетичним методам дослідження.

Слід відмітити, що при перших повідомленнях ВООЗ щодо можливої пандемії грипу у 2009 р. Державною установою “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (завдяки тісній співпраці з Міжнародним благодійним фондом “Організація оптимальних технологій в сфері охорони здоров'я” (PATH) та “Центром контролю та профілактики захворювань” (CDC, США) було отримано обладнання для здійснення полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, відповідні тест-системи для індикації пандемічного вірусу грипу А (H₁N₁) та підготовлені фахівці. Це дозволило співробітникам Інституту першими встановити випадок пандемічного грипу у 2009 р. та в жовтні того ж року включитися до етіологічної розшифровки спалаху в Західному регіоні України. Після чого розпочалося широке розгортання протиепідемічних та профілактичних заходів, виділення матеріального ресурсу для облаштування регіональних вірусологічних лабораторій сучасним обладнанням для здійснення молекулярно-генетичних досліджень.

Впровадження методу ПЛР сприяло підвищенню результативності лабораторних досліджень в системі моніторингу за респіраторною патологією завдяки високій чутливості та специфічності методу, його стандартизації, наявності внутрішнього контролю, швидкості та об'єктивності отримання результату, уможливлення визначення тих варіантів збудників, які не вдається виявити класичним вірусологічним методом та ін. Результати лабораторних досліджень методом ПЛР показали провідну роль пандемічного вірусу грипу А (H₁N₁) в сезоні 2009–2010 рр. та виражену гетерогенність вірусів грипу на рівні підтипу і типу в епідемію 2009–2010 рр. (табл. 1). Слід зазначити, що у 50,5–60,4% досліджених проб визначено вірус грипу [2].

Методи молекулярної біології дозволяють проводити не тільки індикацію, а й ідентифікацію вірусів грипу на рівні субтипу. Удосконалення методу ПЛР діагностики призвело до створення технології постановки ПЛР у режимі реального часу, що значно підвищило чутливість методу і скоротило час отримання результату до кількох годин [4]. Основними генетичними мішенями є ген, що кодує матричний білок вірусу грипу А, ген гемаглютиніну, специфічний для пандемічного вірусу грипу А (H₁N₁) і ген гемаглютиніну, специфічний для сезонних вірусів грипу типів А (H₁N₁/H₃N₂) та В.

Таблиця 1. Результати лабораторного обстеження осіб з респіраторною патологією методом ПЛР (За даними А.П. Міроненко, 2011)

Епідемічний сезон	Досліджено проб			Грип А		Грип В
	Всього	З них позитивні		H ₁ N ₁	H ₃ N ₂	
		Абс.	%	%	%	
2009–2010 рр.	564	285	50,5	49,6	0	0,9
2010–2011 рр.	197	119	60,4	26,4	1,0	33,0

Останніми роками з'явилися мультиплексні тест-системи для одночасного визначення, поряд з вірусами грипу типів А і В, й інших збудників респіраторних інфекцій (бока-, адено-, корона-, респіраторно-синцитіальних вірусів). Зазначене є досить актуальним в міжепідемічний період для диференційної діагностики спорадичної захворюваності на ГРВІ. Завдяки застосуванню сучасних молекулярно-генетичних методів досліджень в вірусологічній практиці нагляд за циркуляцією збудників грипу та ГРВІ набув більшої результативності.

На теперішній час в Україні назріла необхідність впровадження методу секвенування — розшифровки нуклеотидних послідовностей геному збудників респіраторних інфекцій. Зазначене дозволить визначати еволюційні процеси та тенденції у розбудові популяцій збудників за антигенними характеристиками, вірулентністю, резистентністю до противірусних препаратів, імуногенністю тощо, встановлювати еволюційні взаємозв'язки між циркулюючими вірусами в різних регіонах. На превеликий жаль проводити секвенування циркулюючих вірусів грипу в Україні ми не маємо можливості, хоча є відповідно підготовлені кадри. Включення відділу респіраторних та інших вірусних інфекцій Інституту до глобальної мережі вірусологічного нагляду за грипом дозволяє використовувати дані розшифровки нуклеотидних послідовностей циркулюючих в Україні вірусів грипу, проведені в одному з глобальних центрів.

У результаті філогенетичного аналізу результатів секвенування нуклеотидних послідовностей ділянки геному, що кодує гемаглютиніни, доведено, що перші випадки захворювань на пандемічний грип в Україні у 2009 р. були пов'язані зі збудником, занесеним з

Європейського регіону, а надалі загострення епідемічної ситуації в Західному регіоні (жовтень–листопад 2009 р.) спричинене вірусами грипу з Росії. Крім того, встановлено чутливість циркулюючих в Україні вірусів грипу до противірусних препаратів.

До найбільш точних методів діагностики відноситься вірусологічний метод — виділення вірусу грипу на біологічних субстратах. До недавнього часу з цією метою найчастіше використовували 10–12 денні курячі ембріони, значно рідше лабораторні тварини. Слід зазначити, що в нашому Інституті було апробовано та впроваджено в практику охорони здоров'я методику виділення вірусів грипу на перещеплювальній клітинній культурі МДСК. Надалі її було включено до наказу МОЗ України від 17.07.2006 р. № 488 “Про заходи щодо профілактики і боротьби з пташиним грипом та запобігання виникненню пандемії”. Такий підхід сприяв зростанню результативності та зменшенню вартості досліджень по виділенню вірусів грипу [2]. Порівняльна характеристика результатів досліджень на грип методом ПЛР у реальному часі та вірусологічним з використанням клітинної культури МДСК свідчить про однакові тенденції щодо етіологічної структури циркулюючих в Україні вірусів грипу епідемічних сезонів 2009–2010 рр. та 2010–2011 рр. (табл. 2) при значно вищій ефективності методу ПЛР.

Вірусологічні методи дозволяють виділити вірус грипу від хворого, що уможливорює вивчення біологічних властивостей збудника. Ця інформація є важливою для співставлення характеристик (вірулентність, чутливість до противірусних препаратів, новизна за поверхневими антигенами) циркулюючих епідемічних варіантів вірусів грипу і його еталонних

Таблиця 2. Результати вірусологічних досліджень по виділенню вірусів грипу на клітинній культурі МДСК (За даними А.П. Міроненко, 2011)

Епідемічний сезон	Досліджено проб			Грип А		Грип В
	Всього	З них позитивні		H ₁ N ₁	H ₃ N ₂	
		Абс.	%	%	%	
2009–2010 рр.	79	38	48,1	48,1	0	0
2010–2011 рр.	197	76	38,6	14,2	0,5	23,9

штамів з метою розробки рекомендацій щодо ефективного використання етіотропних терапевтичних засобів, а також для визначення складу протигрипозної вакцини на майбутній епідемічний сезон. Ізольовані віруси можна використовувати в подальших дослідженнях (для визначення рівня захищеності населення різних вікових груп щодо зазначеного збудника, виготовлення вакцин та ін.), поповнювати колекцію музею патогенних для людини мікроорганізмів тощо. Однак, суттєвим недоліком вірусологічного методу є його висока трудоемність, тривалі строки отримання результату (1–3 тижні), необхідність подальшого типування та субтипування [1].

Ідентифікація та типування виділеного вірусу грипу може бути здійснено за допомогою ПЛР, непрямого флюоресцентного аналізу з використанням специфічних моноклональних антитіл до нуклеопротеїнів або антигенного аналізу гемаглютиніну у разі субтипування, за допомогою реакції гальмування гемаглютинації, використовуючи специфічні референтні антисироватки.

Серологічні методи в системі епідеміологічно-го нагляду за грипом використовуються не тільки з метою ідентифікації збудника, але й для діагностики грипу. Серологічна діагностика грипу забезпечує точне визначення етіології вірусу шляхом виявлення в крові збільшення кількості специфічних антитіл у динаміці захворювання. При цьому діагностичним є наростання титру антитіл в 4 і більше разів при дослідженні парних сироваток крові, взятих на початку захворювання і через 7–14 днів. Серологічний метод має обмежене застосування для діагностики грипу, тому що не може бути використаний для діагностики грипу на ранніх стадіях захворювання. Це пов'язано з тим, що протигрипозні антитіла з'являються в крові через два тижні після інфікування, а до цього часу хворі, як правило, вже одужують і лабораторна верифікація інфекційного агента стає мало актуальною для хворого. Основне значення серологічних методів — це ретроспективна діагностика грипу, що дозволяє опосередковано визначити спектр циркулюючих в людській популяції вірусів грипу. Так само широко застосовуються серологічні методи і для оцінки поствакцинальної імунної відповіді [5].

Останніми роками особливого значення на-

буває питання термінової діагностики грипу та інших ГРВІ, зважаючи на появу засобів етіотропного лікування, які найефективніші в перші 2 доби захворювання. Швидка діагностика грипу стала можливою завдяки створенню експрес-тестів, оснований на методі імунної хроматографії, що дозволяє протягом 15–20 хвилин встановити тип і навіть підтип вірусу — етіологічного чинника захворювання. [3]. Для його проведення використовують зв'язані з ферментом і сорбовані на мембрані антитіла до вірусного антигену. Під час інкубації вірус взаємодіє з кон'югатом. Суміш, просуваючись по хроматографічній мембрані, досягає місця нанесення моноклональних антитіл, специфічних до певного вірусу. У разі позитивного результату відбувається специфічне зв'язування антигену з антитілом, що призводить до зміни забарвлення індикатора (рис. 1). При проведенні тестування з використанням швидких тестів може бути отримано негативний, позитивний або сумнівний результат. Клінічні дослідження, проведені в різних країнах світу, показали високу чутливість та специфічність швидких тестів, які перевищують 99%.

Перевагами використання швидких тестів є простота і доступність, результат обстеження можна отримати біля ліжка хворого й оперативно призначити етіотропне лікування. Для проведення досліджень не потрібне спеціальне лабораторне обладнання, персонал високої кваліфікації. Зберігання швидких тестів здійснюється в широких температурних межах (від 2° до 30°С), що спрощує їх використання, особливо в умовах реформування медицини. Метод дозволяє також швидко відібрати контингент для поглибленого серологічного та вірусологічного обстеження на грип.

Специфічна діагностика особливо актуальна в міжепідемічний період. В епідемію грипу через

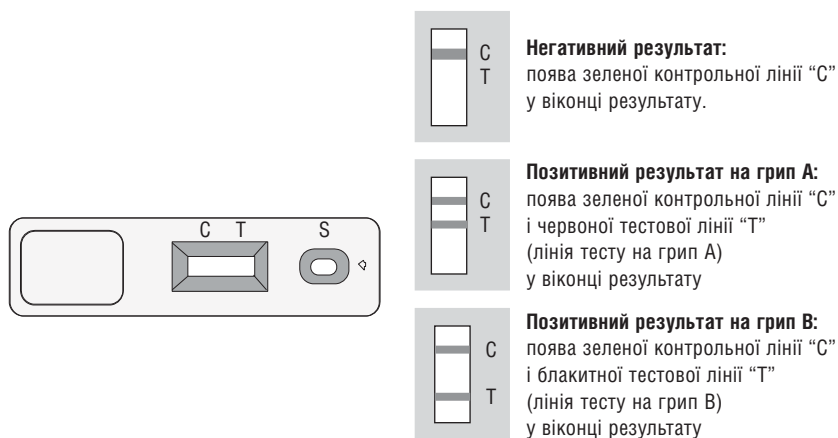


Рисунок 1. Інтерпретація результатів досліджень імунохроматографічним методом для виявлення антигенів вірусів грипу А та В у назальних змивах (CITO TEST INFLUENZA A+B)S

витіснення вірусами грипу інших збудників респіраторної патології діагноз встановлюється на підставі клініко-епідеміологічних даних і, зазвичай, не потребує лабораторного підтвердження. Через здатність грипозної інфекції викликати ускладнення у певних груп населення актуальним є використання експрес-методів діагностики в осіб з важкою супутньою хронічною патологією, вагітних жінок, осіб похилого віку та ін. Застосування швидких тестів для ранньої індикації збудника у клітинній культурі суттєво впливає на результативність вірусологічного методу, зменшує економічні витрати.

Висновок. Розвиток лабораторних методів дослідження дозволяє сьогодні ефективно здійснювати епідеміологічний нагляд за грипом та ГРВІ, своєчасно виявляти нові епідемічно

актуальні варіанти грипу, прогнозувати активність епідемічного процесу, оцінювати відповідність штамового складу вакцин етіологічним фактором епідемії. Рання діагностика грипу дозволяє своєчасно коригувати схему лікування хворого і сприяє поліпшенню надання медичної допомоги.

Перспектива дослідження. Лабораторний супровід епідеміологічного нагляду за грипом повинен підлягати періодичному перегляду з урахуванням розробки нових методів досліджень. На сьогоднішній час в Україні назріла нагальна необхідність впровадження методів для вивчення еволюційної трансформації популяції вірусів грипу, а саме секвенування геному збудника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєва Н.А. Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дементьєва, Я.І. Йосик // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 4 (66). — С. 14–16.
2. Голубка О.С. Оцінка ефективності дозорного епіднагляду за грипом в Україні / О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.П. Міроненко // Профілактична медицина. — 2011. — № 4 (16). — С. 25–32.
3. Шмелева Н.П. Новые подходы в лабораторной диагностике гриппа / Н.П. Шмелева, Н.В. Грибкова // Медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 18–21.
4. Allwinn R. Laboratory diagnosis of influenza-virology or serology / R. Allwinn, W. Preiser, H. Rabenau [et al.] // Med Microbiol Immunol — 2002. — Vol. 191. — P. 157–160.
5. Influenza Report 2006. — Flying Publisher. — 2006. — Chapter 7. — P. 150–159.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГРИПОМ И ОРВИ

С.И. Доан, О.С. Голубка, О.В. Онищенко

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины” Развитие лабораторных методов исследования позволяет сегодня эффективно осуществлять эпидемиологический надзор за гриппом и другими ОРВИ в Украине, своевременно выявлять новые эпидемически актуальные варианты вирусов гриппа, прогнозировать активность эпидемического процесса, оценивать соответствие штаммового состава вакцин этиологическим факторам эпидемии. Представлена сравнительная характеристика различных методологических подходов для осуществления исследований с профилактической и диагностической целью. Показано увеличение роли экспресс-диагностики гриппа, которая позволяет своевременно назначить этиотропную терапию и способствует улучшению качества предоставляемой медицинской помощи.

Ключевые слова: вирус, грипп, молекулярно-генетический и вирусологический методы исследования, экспресс-тесты.

LABORATORY INVESTIGATIONS IN THE SURVEILLANCE OF INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTION

S.I. Doan, O.S. Golubka, O.V. Onischenko

SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine” The development of laboratory studies can now effectively carry out surveillance of influenza and other viral respiratory infections in Ukraine, to define new epidemically actual variants of influenza viruses in a timely manner and to predict the activity of the epidemic process, evaluate the appropriateness of the strain vaccine etiological factors of the epidemic.

Presented a comparative analysis of different methodological approaches for research in preventive and diagnostic purposes. Shows an increase in the role of rapid diagnostic of influenza, that allows to assign a causal therapy and helps to improve the quality of medical care.

Key words: virus, influenza, molecular genetic and virological research methods, rapid tests.

Рецензент: д.м.н., А.П. Міроненко

УДК 615.015.8:579.861.1"312"

**В.Ф. Марієвський¹, О.С. Макушенко¹, А.Г. Салманов²,
Е.О. Синетар¹, Я.Ю. Мачерет³, В.В. Венгловська¹**

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МЕТИЦИЛІНРЕЗИСТЕНТНИХ ВАРІАНТІВ СЕРЕД *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ВИДІЛЕНИХ ВІД ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ: РЕЗУЛЬТАТИ БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”

²Міністерство охорони здоров’я України

³Головний військовий клінічний госпіталь МО України

У багатоцентровому дослідженні встановлено, що множинні стійкостями до антибіотиків виявились 11% штамів стафілококів, виділених від хворих хірургічного профілю з нозокоміальними гнійно-запальними захворюваннями. Рівень розповсюдженості MRSA в Україні склав 19%, при цьому 35,7% штамів MRSA мали стійкість до групи бета-лактамних антибіотиків.

Ключові слова: рівень розповсюдженості MRSA, штамів стафілококів, бета-лактамні антибіотики.

У сучасний період стійкість збудників інфекцій до антибіотиків розвивається надзвичайно швидкими темпами та набуває настільки значних масштабів, що розглядається розвиненими країнами як загроза національній безпеці. 2011 рік був оголошений ВООЗ роком боротьби із антибіотикорезистентністю під гаслом “Якщо сьогодні не вжити заходів — завтра нічим буде лікувати”. Глобальна стратегія із стримування стійкості до антимікробних препаратів одним з надзвичайно важливих заходів вважає моніторинг стійкості збудників до антибіотиків, який дозволяє визначати масштаби проблеми та прогнозувати розвиток подій. Найбільшою у світі системою нагляду і контролю за антибіотикорезистентністю є Європейська система EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), яка забезпечує офіційні, обґрунтовані і порівняльні дані щодо резистентності стосовно 7 видів індикаторних бактерій в Європі. Одним із них є метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). Термін “метицилінрезистентність”, що є еквівалентним терміну “оксацилінрезистентність”, широко використовується як характеристика стійкості до напівсинтетичних пеніцилінів. Перші повідомлення про появу штамів *S. aureus*, стійких до пеніциліназостабільних пеніцилінів, з’явилися у

1961 році невдовзі після впровадження у медичну практику метициліну. Дуже скоро такі штами зареєстрували в багатьох країнах [9,15]. Так, у скандинавських країнах та Нідерландах рівні розповсюдженості MRSA — 1–5%, Німеччині — 7%, Греції, Італії, Португалії, Франції — 36–57%, Китаї та Японії — 60%. У США в період з 1975 до 1996 року частота виділення MRSA зросла з 2,4% до 36% [3, 4, 6]. Неоднаковими також є рівні стійкості до оксациліну і всередині однієї і тієї ж країни, у різних лікувальних закладах та навіть у різних відділеннях одного і того ж стаціонару [8]. У різних містах Росії у 2000–2002 рр. показники розповсюдженості MRSA становили від 27,3 до 73% [2, 5, 12]. За вибірковими дослідженнями українських авторів рівень розповсюдженості MRSA у 2009 р. становив 31,3–77,3% [1, 7].

Віднесення MRSA до так званих “проблемних” видів мікроорганізмів пов’язано із тим, що ці збудники виявляють високу частоту асоційованої стійкості до бета-лактамних антибіотиків, аміноглікозидів, еритроміцину, іміпенему, кліндаміцину [13]. Це значною мірою звужує коло антибактеріальних препаратів при лікуванні інфекцій, викликаних стафілококами. При захворюваннях, обумовлених MRSA, застосовують найбільш ефективні на сьогодні в таких випадках глікопептидні антибіотики, зокрема, ванкоміцин. Однак, незважаючи на високу ефективність ванкоміцину порівняно з бета-лактамами є бактеріостатичний тип дії відносно стафілококів, а широке застосування ванкоміцину сприяло формуванню стійкості до нього у *S. aureus*. Це дозволяє розглядати застосування глікопептидів при стафілококових інфекціях як субоптимальний варіант, а зусилля спрямовувати на недопущення подальшого розповсюдження MRSA шляхом впровадження системи інфекційного контролю.

© В.Ф. Марієвський, О.С. Макушенко, А.Г. Салманов, Е.О. Синетар, Я.Ю. Мачерет, В.В. Венгловська

Стійкість стафілококів до бета-лактамних антибіотиків обумовлена здатністю цих мікроорганізмів виробляти ферменти бета-лактамази, які гідролізують природні і напівсинтетичні пеніциліни, за виключенням метициліну та ізоксазолілпеніцилінів (оксациліну, клоксациліну, диклоксациліну). Стафілококові бета-лактамази ефективно інгібуються клавуланатом, сульбактамом, тазобактамом [13, 16].

Стійкість до оксациліну пов'язана з набуттям додаткового пеніцилінзв'язуючого білка — ПЗБ2а (може позначатися також як РВР2', РВР2а — penicillin-bound protein), який має знижену афінність до бета-лактамних антибіотиків. Білок ПЗБ2а на генетичному рівні кодується геном *tes A*, що входить до складу рухомого генетичного елемента “стафілокової хромосомної касети *tes*”. Збереження життєздатності MRSA в присутності бета-лактамних антибіотиків пояснюють збереженням функціональної активності білка ПЗБ2а, тоді як інші пеніцилінзв'язуючі білки в присутності бета-лактамів неактивні [16].

На сьогодні розрізняють кілька механізмів стійкості стафілококів до оксациліну. Класична оксацилінрезистентність — викликана продукцією ПЗБ2а. Для таких штамів характерна стійкість як до бета-лактамних, так і до інших класів антибіотиків, і в цьому випадку комбінація бета-лактамного антибіотика та інгібітора бета-лактамаз не усуває стійкість штамів до бета-лактамів. Інший тип оксацилінрезистентності обумовлений гіперпродукцією бета-лактамаз. Такі штами характеризуються відсутністю множинної резистентності до інших класів антибіотиків та втрачають стійкість до бета-лактамів при застосуванні інгібіторів бета-лактамаз. Якщо ж штам стійкий до оксациліну за рахунок продукції модифікованих пеніцилінзв'язуючих білків, то він не матиме множинної стійкості до багатьох класів антибіотиків та перехресної стійкості до всіх бета-лактамів, проте інгібітори бета-лактамаз в такому випадку будуть неефективними [3, 10]. Саме особливості стійкості MRSA до антибактеріальних препаратів та, відповідно, труднощі у лікуванні гнійно-запальних захворювань, викликаних цим збудником, обумовлюють необхідність мікробіологічного моніторингу його розповсюдження для розробки заходів щодо стримування поширення.

Метою даного дослідження було визначення розповсюдженості метицилінстійких штамів *Staphylococcus aureus*, виділених від хворих хірургічного профілю.

Матеріали та методи досліджень

Дана робота є проспективним багатоцентровим мікробіологічним дослідженням, в якому вивчали розповсюдженість штамів *Staphylococcus aureus* стійких до дії оксациліну (метициліну), виділених від хворих хірургічного профілю. В роботі було задіяно 5 географічних регіонів України: Одеська, Житомирська, Харківська, Волинська області та м. Київ.

До дослідження були включені пацієнти, у яких розвинулись нозокоміальні інфекції. Такими вважали гнійно-запальні захворювання, які розвинулись у пацієнтів не раніше, ніж через 48 год після госпіталізації та яких не було у хворого на момент госпіталізації. Біологічний матеріал отримували від хворих з клінічно та лабораторно підтвердженою інфекцією. До досліджень не були включені штами одного виду, виділені в динаміці від одного й того ж хворого.

В місцевих бактеріологічних лабораторіях здійснювали первинну ідентифікацію виділених культур за допомогою рутинних методів, які базуються на чинних нормативних документах. Всі відібрані культури мікроорганізмів, первинно ідентифіковані як *S. aureus*, доставлялись у пробірках з м'ясо-пептонним агаром, з відповідними, за єдиною формою заповненими, паспортами, у лабораторію медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. Всього з регіонів було отримано 128 штамів стафілококів. У лабораторії медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів здійснювали 100% ідентифікацію отриманих культур та визначали їх чутливість до антибактеріальних препаратів за допомогою автоматизованого аналізатора Vitek 2 System (виробництва BioMérieux, Франція), використовуючи для ідентифікації картки GP, а для визначення чутливості до антибіотиків — картки AST-P580 (BioMérieux, Франція). Загалом чутливість штамів стафілококів визначали до таких антибіотиків: бензилпеніцилін, оксацилін, цефокситін, гентаміцин, тобраміцин, левофлоксацин, моксіфлоксацин, еритроміцин, кліндаміцин, лінезолід, тейкопланін, ванкоміцин, тетрациклін, тайгециклін, фосфоміцин, нітрофурантоїн, фузидієва кислота, мупіроцин, ріфампіцин та триметоприм/сульфометоксазол. Підготовку культур до ідентифікації та визначення чутливості до антибіотиків здійснювали відповідно до інструкції з використання автоматичного аналізатора. Внутрішній контроль якості досліджень здійснювали із застосуванням контрольних штамів *S. aureus* ATCC

25923 та *S. aureus* 2708 [11] (метицилінрезистентний), отримані з колекції музею патогенних для людини мікроорганізмів IEIX.

Отримані дані заносили для подальшого аналізу до комп'ютерної програми WHO-NET 5.1 (Copyright 1989–2001 World Health Organization. All rights reserved). Застосовували ПК типу IBM з використанням пакету програм фірми Microsoft.

Результати досліджень

Для проведення дослідження після реідентифікації відібрано 100 штамів *S. aureus*. Аналізуючи випадки, коли дані паспорта штаму не співпадали з результатами реідентифікації з використанням тестів на каталазу, коагулазу та забарвлення по Граму та автоматичного аналізатора, ми виділили два типи помилок: 1) помилки пов'язані з суб'єктивним впливом персоналу лабораторії та 2) помилки внаслідок особливостей біологічних властивостей мікроорганізмів.

До причин помилок, пов'язаних з суб'єктивним впливом персоналу лабораторії, ми віднесли випадки, коли штам, у паспорті якого було зазначено належність до виду *S. aureus*, показував

негативну реакцію на каталазу, що є нехарактерною ознакою для бактерій родини *Micrococaceae*. Також мали місце розбіжності у ідентифікації внаслідок забруднення культур стафілококів сторонньою мікрофлорою. Такі випадки свідчать про необхідність приділяти більше уваги внутрішньому контролю якості виконуваних робіт у лабораторіях.

Інші помилки, коли результат реідентифікації не відповідав даним паспорта штаму, пов'язані, очевидно, з біологічними властивостями мікроорганізмів. Так, ряд штамів, які показали позитивну реакцію на наявність коагулази, при ідентифікації за іншими біохімічними ознаками не належали до виду *S. aureus*, а також коагулазонегативний штам, що за біохімічними ознаками був ідентифікований як *S. aureus*. Це свідчить, що тест на коагулазу не може бути єдиним критерієм розподілу штамів на *S. aureus* та всі інші види стафілококів.

В результаті вивчення чутливості досліджуваних штамів стафілококів до антибіотиків встановлено, що в цілому найактивнішими щодо них антибіотиками були лінезолід, тайгециклін та мупіроцин, які пригнічували ріст 100% досліджуваних штамів (табл. 1).

Таблиця 1. Чутливість до антибіотиків ізолятів *S. aureus* виділених у різних регіонах

Антибіотик	Розподіл за чутливістю, %		
	Стійкі	Помірно стійкі	Чутливі
Цефокситін	14	0	86
Бензилпеніцилін	72	0	28
Оксацилін	19	0	81
Гентаміцин	8	0	92
Тобраміцин	7	0	93
Левовфлоксацин	2	9	89
Моксіфлоксацин	2	1	97
Еритроміцин	16	0	84
Кліндаміцин	21	0	79
Лінезолід	0	0	100
Тейкопланін	4	0	96
Ванкоміцин	5	0	95
Тетрациклін	12	0	88
Тайгециклін	0	0	100
Фосфоміцин	5	0	95
Нітрофурантоїн	1	0	99
Фузидієва кислота	1	1	98
Мупіроцин	0	0	100
Ріфампін	8	5	87
Триметоприм /сульфометаксазол	1	0	99

Чутливість до інших препаратів також була на достатньо високому рівні. Так, 99% штамів виявились чутливими до нітрофурантоїну та триметоприм/сульфометоксазолу, 98% — до фузидієвої кислоти, 97% — до моксіфлоксацину, 96% — до тейкопланіну, 95% — до ванкомицину та фосфоміцину, 93% — до гентаміцину та 92% — до тобраміцину. Дещо нижчими виявилися рівні чутливості до левофлоксацину — 89%, тетрацикліну — 88%, ріфампіну — 87%, еритроміцину — 84% та кліндаміцину — 79%. Рівень стійкості до оксациліну складав 19%. До бензилпеніциліну, який сьогодні не використовують для лікування стафілококових інфекцій, стійкими виявилися 72% штамів, що свідчить про можливість використання

цього антибіотика для лікування хворих з урахуванням даних антибіотикограми.

На перший погляд, враховуючи, що рівні стійкості до антибіотиків досліджуваних штамів *S. aureus* не перевищували 21%, видається достатньо простим вибір будь-якого з зазначених антибіотиків, окрім бензилпеніциліну, з метою лікування стафілококових інфекцій різної локалізації. Однак, аналіз профілів резистентності до антибіотиків показав наявність штамів, що мали стійкість до 9–13 антибіотиків, які належали до 6–10 класів антимікробних речовин, що суттєво обмежує вибір антибіотиків для лікування інфекцій викликаних такими штамми, не дивлячись на невисокі рівні стійкості у групі стафілококів в цілому (табл. 2).

Таблиця 2. Профілі антибіотикорезистентності штамів *S. aureus*

Послання детермінант стійкості до антибіотиків	Кількість детермінант стійкості	Кількість класів антибіотиків у профілі стійкості	Частка штамів <i>S. aureus</i> , %
не виявлено	0		22
Y	1	1	1
L	1	1	1
P	1	1	40
GT	2	1	1
PY	2	2	1
PL	2	2	4
PO	2	1	1
PED	3	3	4
CPO	3	1	5
DTVR	4	4	2
ODVR	4	4	1
PEDY	4	4	3
PLED	4	4	1
PGTE	4	3	1
CPOF	4	2	1
CPODF	5	3	1
CPODFR	6	4	3
POEDTVYSR	9	6	1
POGTLEDYR	9	7	1
CPOGTLEDYR	10	7	2
CPOGTLMEYR	10	6	1
CPOGTLMEDYR	11	7	1
POGMEDTVYNSRH	13	10	1

Примітка. С — цефокситін, Р — пеніцилін, О — оксацилін, G — гентаміцин, Т — тобраміцин, L — левофлоксацин, М — моксіфлоксацин, Е — еритроміцин, D — кліндаміцин, J — тейкопланін, V — ванкомицин, Y — тетрациклін, F — фосфоміцин, N — нітрофурантоїн, S — фузидієва кислота, R — ріфампіцин, H — триметоприм/сульфометоксазол.

Аналіз профілів штамів, стійких до 6 і більше класів антибіотиків, показав, що усі вони були стійкими до оксациліну, що підтверджує дані літератури про множинну антибіотикорезистентність стійких до оксациліну стафілококів.

Оксацилінрезистентні штамми мали неоднакову чутливість до цефокситіну, а отже, мали різні механізми стійкості до оксациліну. Так, оксацилінрезистентні штамми, що були чутливими до цефокситіну, очевидно, є стійкими до оксациліну за рахунок гіперпродукції бета-лактамаз, а штамми стійкі до цефокситіну мали стійкість до оксациліну за рахунок продукції пеніцилінзв'язуючого білка 2a (ПЗБ 2a) або за рахунок інших модифікованих пеніцилінзв'язуючих білків, що не можливо було диференціювати без застосування молекулярних методів аналізу.

Профілі стійкості MRSA, крім різниці у стійкості до цефокситіну, характеризувалися деякою різноманітністю. Так, 35,7% штамів MRSA мали стійкість лише до групи бета-лактамних антибіотиків — пеніциліну, цефокситіну та оксациліну — такий фенотип MRSA характерний для позалікарняних *S. aureus* або для штамів стійких за рахунок мо-

дифікованих пеніцилінзв'язуючих білків (не ПЗБ 2a). Інші штамми, крім бета-лактамів, мали стійкість до інших класів антибіотиків, такий фенотип характерний для госпітальних MRSA.

Відомо, що крім різниці у фенотипі стійкості до антибіотиків госпітальні та позагоспітальні MRSA мають ряд відмінностей у генотипі, наприклад, позагоспітальні штамми містять хромосомну касету *SCCmec IV* типу (*staphylococcal cassette chromosome*), яка не зустрічається у госпітальних штамів стафілококів. Також більшість позагоспітальних штамів MRSA характеризуються продукцією лейкоцидина Пантон-Валентайна, тоді як у оксацилінрезистентних госпітальних *S. aureus* ця ознака зустрічається значно рідше [14].

При виділенні MRSA особливу увагу слід приділити вибору антибіотика для лікування, тому проаналізувавши рівні стійкості MRSA до антибіотиків, ми визначили антибіотики вибору для лікування інфекцій викликаних такими стафілококами (табл. 3).

Рівні стійкості MRSA, порівняно з чутливістю усієї вибірки штамів в цілому, були вищими, а отже й перелік антибіотиків, які можуть бути викори-

Таблиця 3. Чутливість до антибіотиків оксацилінрезистентних *S. aureus*

Антибіотик	Розподіл за чутливістю, %		
	Стійкі	Помірно стійкі	Чутливі
Цефокситін	73,7	0	26,3
Гентаміцин	31,6	0	68,4
Тобраміцин	26,3	0	73,7
Левофлоксацин	10,5	15,8	73,7
Моксіфлоксацин	10,5	5,3	84,2
Ерітроміцин	36,8	0	63,2
Кліндаміцин	57,9	0	42,1
Лінезолід	0	0	100,0
Тейкопланін	10,5	0	89,5
Ванкоміцин	15,8	0	84,2
Тетрациклін	36,8	0	63,2
Тайгециклін	0	0	100,0
Фосфоміцин	26,3	0	73,7
Нітрофурантоїн	5,3	0	94,7
Фузидієва кислота	5,3	5,3	89,4
Мупіроцин	0	0	100,0
Ріфампін	42,1	15,8	42,1
Триметоприм/сульфометаксазол	5,3	0	94,7

стані емпірично для MRSA, був більш обмеженим. Крім лінезоліду, мупіроцину та тайгецикліну, до яких не було виявлено жодного стійкого штаму, досить високі рівні чутливості MRSA мали до нітрофурантоїну та триметоприм/сульфометаксазолу — по 94,7%, фузидієвої кислоти — 89,4%, моксіфлоксацину — 84,2%. Вказані антибіотики можуть бути препаратами вибору для лікування інфекцій викликаних MRSA.

Окремо слід відзначити зниження рівнів чутливості MRSA до глікопептидних антибіотиків — ванкоміцину та тейкопланіну, до яких ще у недалекому минулому не виявлялося жодного стійкого штаму, та які вважалися антибіотиками вибору для лікування інфекцій викликаних MRSA. Так, рівень стійкості MRSA до ванкоміцину складає 15,8%, а до тейкопланіну — 10,5%. Виділення таких штамів свідчить про набуття стафілококами стійкості до ванкоміцину та про актуальність пошуку нових антибіотиків активних проти MRSA.

Так як проаналізовані штами отримані з лікувальних установ різних областей, представляло інтерес визначення розповсюдженості MRSA у різних регіонах країни. Результати виявились такими: у Харкові розповсюдженість MRSA складала 36,4%, у Одесі — 25%, у Києві — 16,7%, у Житомирі — 9,1%, у Луцьку — MRSA не виявлено. Наведені дані, на наш погляд, не відображують реальної картини розповсюдженості MRSA у регіонах через вплив ряду факторів, основним з яких є невелика вибірка штамів. Так, якщо у масштабах держави у даному дослідженні ми розглядаємо вибірку із 100 штамів, то в масштабах області — лише 20.

Для боротьби з розповсюдженням стійких до антибіотиків штамів у першу чергу слід мати достовірні дані про стан проблеми у кожному регіоні, лікарні та навіть відділенні. Реалізація шляхів отримання такої інформації та впровадження на

її основі ефективних санітарно-гігієнічних заходів боротьби з розповсюдженням проблемних мікроорганізмів можлива лише шляхом тісної співпраці фахівців санітарно-епідеміологічного та лікувального профілів.

Висновки:

1. Рівень розповсюдженості оксацилінрезистентних *S. aureus* в Україні складає 19%.
2. Серед досліджених штамів *S. aureus* 11% несли від 5 до 13 детермінант стійкості до 3–10 класів антибіотиків, тобто виявили множинну стійкість.
3. 35,7% штамів MRSA мали стійкість лише до групи бета-лактамних антибіотиків, решта мали стійкість також до інших класів антибіотиків.
4. Найбільш активними антибіотиками в сучасний період по відношенню до оксацилінрезистентних *S. aureus*, виділених від хворих хірургічного профілю, виявились лінезолід, мупіроцин, тайгециклін, ванкоміцин, тейкопланін, моксіфлоксацин, нітрофурантоїн, фузидієва кислота та триметоприм/сульфометаксазол.
5. Значні розбіжності у рівнях розповсюдження MRSA серед штамів, отриманих від хворих з різних регіонів України, потребують уточнення шляхом подальшого визначення метицилінрезистентності стафілококів із залученням більшої кількості ізолятів.

Перспектива подальших досліджень полягає у визначенні динаміки розповсюдженості MRSA серед збудників гнійно-запальних інфекцій, зокрема внутрішньолікарняних, у стаціонарах різного профілю та пошуку шляхів попередження цих захворювань.

Подяки. Авторський колектив висловлює щирі подяки ТОВ “Діаверітас”(Україна) та компанії Bio-Merieux (Франція) за організаційну та спонсорську підтримку досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антибіотикорезистентність збудників опортуністичних інфекцій. Проблеми та підходи до їх вирішення / Л.В. Авдеева // XII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського. Тези доповідей. Ужгород. — 2009. — С. 6.
2. Горшенин П.В. Антибіотикорезистентность *Staphylococcus aureus* в ДРКБ МЗ РТ / П.В. Горшенин, Р.Н. Мамлеев, Н.Е. Марусина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 2002. — Т. 4, № 2, Приложение 1. — С. 17.
3. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим β-лактамным антибиотикам методом скрининга / А.В. Дехнич // Современные методы клинической микробиологии. — 2003. — Выпуск 1. — С. 63–68.
4. Дмитренко О.А. Особенности современных метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) как возбудителей внутрибольничных инфекций. Идентификация эпидемических клонов, выделенных в стационарах города Москвы / Дмитренко О.А., Прохоров В.Я., Шагинян И.А., [и др.] // Сб. Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва. — 2002. — Т. 4. — С. 83.
5. Ершов Г.В. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей послеоперационных осложнений в гинекологических стационарах Волгограда / Г.В. Ершов, И.В. Смоленов, Ю.С. Бауман // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 2002. — Т. 4, № 2, Приложение 1. — С. 20.

6. Зайцев А.А. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния / А.А. Зайцев, О.И. Карпов, С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 48, Т. 6. — С. 20–26.
7. Крисенко О.В. Чувствительность до β-лактамов антибиотиков та продукція β-лактамаз клінічними ізолятами стафілококів / О.В. Крисенко, Т.В. Скляр, А.І. Вінніков // XII з'їзд товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського. Тези доповідей. Ужгород. — 2009. — С. 213.
8. Лебедева О.В. Антибиотикорезистентность *S. aureus*, выделенных от госпитализированных больных / О.В. Лебедева, Т.А. Бажукова, Н.В. Семенова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 2, Приложение 1. — С. 40.
9. Макушенко О.С. Сучасний стан проблеми оксацилінрезистентності стафілококів / О.С. Макушенко // Профілактична медицина. — 2011. — № 1(13). — С. 53–57.
10. Малафеева Э.В. Антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных при урогенитальных инфекциях / Э.В. Малафеева, Е.Н. Шевьёва, Н.Е. Абайтова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 2000. — № 2, Приложение 1. — С. 28.
11. Пат. 44415 Україна, МПК А61К 39/085, С12N 1/20. Використання штаму *Staphylococcus aureus* 2708 для визначення стійкості клінічних штамів *S. aureus* до оксациліну / Макушенко О.С.; заявник та власник ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України”. — № и 200900258; заявл. 14.01.09; опубл. 12.10.09, бюл. № 19.
12. Перьянова О.В. Антибиотикорезистентность микрофлоры гнойных ран кожи и мягких тканей / О.В. Перьянова, В.А. Куконков, О.А. Жабрович // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 2002. — Т. 4, № 2, Приложение 1. — С. 34.
13. Сидоренко С.В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / С.В. Сидоренко, В.И. Тишков // Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44. — С. 263–306.
14. Стречунский Л.С. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности / Л.С. Стречунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 32–46.
15. Hiramatsu K. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / K. Hiramatsu, L. Cui, M. Kuroda [et al.] // Trends in Microbiology. — 2001, Suppl. 9. — № 10, Vol. 9. — P. 486–493.
16. Stapleton P.D., Taylor P.W. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation // Science Progress. — 2002. — Vol. 85. N 1. — P. 57–72.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТИЦИЛИНРЕЗИСТЕНТНИХ ВАРИАНТОВ СРЕДИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Ф. Мариевский¹, А.С. Макушенко¹, А.Г. Салманов², Э.А. Синетар¹, Я.Ю. Мачерет³, В.В. Венгловская¹
¹ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України”

²Министерство здравоохранения Украины

³Главный военный клинический госпиталь МО Украины

В многоцентровом исследовании установлено, что множественноустойчивыми к антибиотикам оказалось 11% штаммов стафилококков, выделенных от больных хирургического профиля с нозокомиальными гнойно-воспалительными заболеваниями. Уровень распространенности MRSA в Україні составил 19%, при этом 35,7% штаммов MRSA были устойчивыми лишь к антибиотикам бета-лактамовой группы.

Ключевые слова: уровень распространенности MRSA, штаммы стафилококков, бета-лактамы антибиотиков.

PREVALENCE METICILLINRESISTENTNIH OPTION AMONG *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ISOLATED FROM SURGICAL PATIENTS: RESULTS OF A MULTICENTER RESEARCH

V.F. Marievskiy¹, A.S. Makushenko¹, A.G. Salmanov², E.A. Sinetar¹, Ya.Yu. Macheret³, V.V. Venglovskaya¹
¹SI “L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases NAMS of Ukraine”

²Ministry of Health of Ukraine

³Central Military Hospital Ministry of Defence of Ukraine

Multi-center research of MRSA prevalence in surgical departments in Ukraine shown, that 11% of staphylococci strains, isolated from patients having nosocomial pyoinflammatory infections, had multiple resistance to antibiotics. Total prevalence of MRSA in Ukraine was evaluated as 19%, varying in every region studied. Further, 35,7% of MRSA strains were resistant only to the group of beta-lactamic antibiotics.

Key words: prevalence of MRSA, strains of staphylococci, beta-lactam antibiotics

Рецензент: д.м.д., професор О.І. Поліщук

УДК 578.835.15:578.835.17: 578.24:578.52

В.П. Ширококов¹, В.В. Бобир¹, С.І. Доан², А.М. Щербинська², В.А. Понятовський¹, Л.В. Долінчук¹**ПОШИРЕНІСТЬ КИШКОВИХ ВІРУСІВ У ХВОРИХ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ**¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України²ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України"

Досліджена поширеність ентеровірусів та інших кишкових вірусів у хворих з ВІЛ / СНІД, визначений видовий спектр виділених вірусів, порівняно вивчені їх властивості. За результатами досліджень зроблено припущення, що кишкові віруси, зокрема, ентеровіруси у хворих з ВІЛ / СНІД не викликають опортуністичних інфекцій.

Ключові слова: ентеровіруси, Норфолк, культура клітин, полімеразна ланцюгова реакція.

Поліовіруси є найбільш патогенною групою ентеровірусів, вони є збудниками поліомієліту, що загрожує життю розвитком гострих паралічів. Масове використання вакцин Солка і Себіна протягом останніх 50 років призвело до викорінення хвороби у розвинених країнах світу. Згідно резолюції асамблеї ВООЗ, передбачалося провести ліквідацію поліомієліту в світі до 2000 року. Цей термін був продовжений у зв'язку із необхідністю вирішення складних питань наукового та практичного характеру.

Не зважаючи на прийняті рішення та масову імунізацію населення живою поліомієлітною вакциною, проблема поліомієліту продовжує залишатися актуальною. На даний час в Україні триває циркуляція вакцинних штамів вірусу поліомієліту, виділяються віруси Коксакі, ЕСНО та діагностуються нозологічні форми спричинених ними захворювань [2, 6].

Попередніми багаторічними дослідженнями, проведеними на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НМУ ім. О.О. Богомольця, було встановлено, що ентеровіруси здатні впливати на імунну відповідь до гетерологічних антигенів (особливо з позиції імуноорганотропізму). Показано, що віруси поліомієліту здатні спричинити імуномодуючі ефекти — пригнічувати синтез антитіл до дифтерійного та правцевого анатоксину. Імунна відповідь до вірусів поліомієліту зазнає ушкодження від імуносупресивного впливу АКДП. На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології виконані також масштабні дослідження поширеності ентеровірусів на території України [3–5].

ВІЛ-інфекція супроводжується різким пригніченням імунної системи [7]. На пізніх стадіях розвитку хвороба супроводжується так званими СНІД-асоційованими інфекціями, які вважаються проявом СНІДу. Не виключається, що при ВІЛ-інфекції відбувається активізація патологічних процесів, спричиненими ентеровірусами [1].

Метою роботи було дослідити питання поширення ентеровірусів у хворих на ВІЛ/СНІД, встановити видовий спектр, вивчити їх біологічні властивості у порівнянні з ентеровірусами, виділеними від контрольної групи осіб.

Матеріали і методи:

Матеріалом для дослідження слугували фекальні маси, отримані від осіб з ВІЛ/СНІД, які знаходились на лікуванні в Центрі профілактики СНІДу. Пацієнти представляли різні вікові групи. Загалом від осіб ВІЛ/СНІД було отримано 49 зразків фекальних мас. З них, 22 зразки від осіб віком 17–30 років, 23 зразки від осіб віком 30–45 років і 4 зразки від осіб віком старше 45 років.

Контрольними зразками слугували зразки, які раніше отримані від двох контрольних груп осіб — це особи з порушенням складу нормальної мікрофлори кишківника, найчастіше це особи, які перенесли інфекційне захворювання та проводили лікування антибактеріальними препаратами (контрольна група № 1) та практично здорові люди (контрольна група № 2). Особи від яких було взято матеріал, проживають на території м. Києва та Київської області, а також у Рівненській, Івано-Франківській та Закарпатській областях. Від контрольної групи осіб загалом було відібрано 54 зразки фекалій, з них 26 зразків від хворих з дисбіозами (вікова категорія 17–45 і більше років) — контрольна група № 1, та 28 зразків, отриманих від практично здорових осіб — контрольна група № 3.

Для проведення експериментальних досліджень використано наступні перещеплювані культури клітин: НEr-2 (Circinnati), RD, L20B, Vero. Усі роботи з культурами клітин проводились у відповідності з методичними рекомендаціями ВООЗ [2].

© В.П. Ширококов, В.В. Бобир, С.І. Доан, А.М. Щербинська, В.А. Понятовський, Л.В. Долінчук

Для імуноферментного аналізу використано тест-систему RIDASCREEN Norwalk-like Virus, виробництва фірми r-Biopharm (Німеччина), дана тест-система передбачає виявлення антигену вірусу Норфолк в фекальних масах людини.

Методика постановки реакції віруснейтралізації для серологічної ідентифікації виділених штамів ентеровірусів принципово не відрізнялась від загальноприйнятої [2]. В роботі були використані моно- та полівалентні сироватки виробництва Інституту поліомієліту і вірусних енцефалітів імені М.П. Чумакова РАМН.

Генетичні методи дослідження ентеровірусів проводились у лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця. Методологія виділення РНК та проведення зворотної транскрипції не відрізнялась від загальноприйнятої [6] і відповідала вимогам виробника. Ампліфікацію вірусної кДНК проводили на багатоканальному ампліфікаторі "Perkin Elmer" (США) за звичайною методикою в об'ємі 25 мкл. В реакції використовували реактиви ("Медбіосервіс", Україна). В режимі ампліфікації було здійснено 40 автоматичних циклів.

Наявність та якість ПЛР-продуктів аналізували методом гель-електрофорезу, який проводили у 1,5% агарозному гелі в однократному трис-ацетатному буфері рН 8,5 (0,04 М трис-ацетат, 0,002 М ЕДТА), що містив 0,5 мкг/мл етидія броміду (2,7-діаміно-10-етил-9-фенілфенантрідіній бромід).

Отримані кількісні результати досліджень оброблені загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики з використанням значень середньої арифметичної (М), середньої похибки середньої арифметичної (m), квадратичного відхилення (y), достовірності результатів досліджень (t), достовірності результатів двох серій досліджень (p). Застосовували ПК типу IBM (PENTIUM-4) з використанням пакету програм фірми Microsoft.

Результати та їх обговорення.

Для виявлення цитопатичних агентів, усі зразки були протестовані на культурах клітин: HEp-2, RD, L20B, Vero. Оцінку цитопатогенної дії проводили за системою 4+ під інвертованим мікроскопом, порівнюючи з контролем клітин.

Експерименти дали змогу встановити присутність у деяких контрольних зразках матеріалу цитопатогенних агентів, які проявляють цитопатичну дію в культурах клітин. Цитопатична дія найчастіше розпочиналась через 24–48 годин після внесення досліджуваного матеріалу, супроводжувалась подвійним світлозаломленням цитоплазми клітин, появою зернистості з подальшим округленням клітин. В усіх зразках взятих від осіб з ВІЛ/СНІД, в яких було виявлено присутність цитопатогенних агентів, цитодеструктивний ефект розпочався через 16–18 годин і проявлявся круглоклітинною дегенерацією моношару.

Результати проведених досліджень (табл. 1) свідчать про те, що у хворих з ВІЛ/СНІД не відбувається зростання частоти виділення цитопатогенних агентів у фекальних масах в порівнянні з згаданими вище контрольними групами, в тому числі і з контрольною групою практично здорових осіб (контрольна група № 2).

Із 49 зразків отриманих від хворих з ВІЛ/СНІД, протестованих на трьох культурах клітин (HEp-2, L 20B та RD), лише у трьох зразках було встановлено присутність цитопатогенних агентів, при чому лише один з них (зразок № 16) проявляв цитопатичний ефект у всіх використаних для роботи клітинних культурах і був узятий від чоловіка 72 років з 4 стадією ВІЛ-інфекції. У двох інших випадках цитопатична дія обмежувалась окремими лініями клітинних культур і була не вираженою. Частота виявлення цитопатогенних агентів у матеріалі, взятому від контрольних осіб з порушенням складу нормальної мікрофлори

Таблиця 1. Частота реєстрації цитопатогенних агентів у осіб з ВІЛ/СНІД та контрольних груп осіб

Вік пацієнтів	Групи осіб					
	Дослідна група		Контрольна група № 1		Контрольна група № 2	
	Всього зразків	ЦПД	Всього зразків	ЦПД	Всього зразків	ЦПД
17–30 років	22	1	16	3	12	1
30–45 років	23	1	6	1	11	1
Старші 45 років	4	1	4	0	5	0

Примітки: контрольна група № 1 — особи з порушенням складу нормальної мікрофлори кишківника; контрольна група № 2 — практично здорові люди

кишківника, була такою: з 26 взятих для роботи зразків виявлено шість цитопатогенних агентів. У групі клінічно здорових осіб з 28 зразків було виявлено два цитопатогенних агенти.

Наступним етапом досліджень було вивчення природи виявлених агентів, які здатні викликати деструкцію моношару клітин. Орієнтовно, належність виявлених цитопатичних агентів до ентеровірусів можна з'ясувати, провівши їх тестування на культурі клітин L20B — це лінія мишачих клітин, що створена методами генетичної інженерії і наділена рецепторами до вірусів поліомієліту.

Для експерименту було відібрано 61 зразок, отриманих від обох контрольних груп та від осіб з ВІЛ, які на культурах клітин проявляли ЦПД. Результати тестування порівнювали з результатами тестування, отриманими на культурі клітин HEp-2. Крім того, для порівняння брали матеріал, який попередньо обробляли ефіром та антибіотиками.

Отримані результати, свідчать про те, що 56% зразків, які проявляли цитопатичний ефект у клітинах HEp-2, здатні давати цитопатичний ефект на клітинах L20B, які є чутливими лише до вірусів поліомієліту. Таким чином, не можна виключати того, що близько половини виявлених цитопатогенних агентів представлені вірусами поліомієліту 1, 2 або 3-го типу. Крім того, результати досліджень дають підстави стверджувати, що після обробки матеріалу антибіотиками, в порівнянні з обробкою ефіром, зростає кількість зареєстрованих цитопатогенних агентів, що може свідчити про те, що серед них, можливо, зустрічаються мікроорганізми, чутливі до даного органічного розчинника.

Видову приналежність виявлених цитопатогенних агентів визначали у реакції віруснейтралізації з ентеровірусними полівалентними видовими сироватками. Постановка даної реакції проводилась мікрометодом з використанням стерильних 96 лункових планшетів. На кожне зроблене десятикратне розведення вірусомісного матеріалу було взято по дві лунки.

Встановлено, що з чотирьох зразків вірусів, одержаних від осіб з порушенням складу нормальної мікрофлори (контрольна група № 1), які проявляли цитопатичну дію у культурах клітин, два містили вірус поліомієліту, інші два не вдалося ідентифікувати.

З двох зразків, які були взяті від клінічно здорових осіб (контрольна група № 2) і які проявляли цитопатичну дію у культурах клітин, один нейтралізувався полівалентною поліомієлітною сироваткою, один не нейтралізувався жодною

з використаних сироваток (поліомієлітною, до вірусів Коксаки А, Коксаки В та ECHO) і, очевидно, належить до інших вірусів.

З трьох зразків, які були взяті від осіб хворих на ВІЛ/СНІД (основна група) один (зразок № 16) нейтралізувався полівалентною сироваткою, що містила антитіла до вірусів поліомієліту.

Проведені експериментальні дослідження дали змогу встановити, що у хворих з ВІЛ/СНІД не відмічається зростання частоти виділення ентеровірусів у фекальних масах, а видовий спектр виділених цитопатогенних агентів близький до відповідних цитопатогенів, які були виділені від здорових осіб.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення поширення інших кишкових вірусів у хворих на ВІЛ/СНІД, зокрема з'ясування питання поширеності у таких хворих вірусів Норфолк. Дане завдання було реалізовано шляхом постановки імуноферментного аналізу (ІФА), що передбачав виявлення антигену вірусу Норфолк у випорожненнях хворих. Для дослідів було відібрано 30 зразків, отриманих від осіб з ВІЛ/СНІД (основна група) та 60 зразків, відібраних від контрольних груп, з них — 30 від дорослих та 30 від дітей до 12 років з попереднім діагнозом “дисбіоз кишківника”.

Експерименти дали змогу встановити, що в жодному з 30 досліджених зразків, отриманих від основної групи, не відмічається присутність антигену вірусу Норфолк. Один з досліджених зразків знаходився у так званій “сірій зоні” (Cut-off).

На відміну від основної групи, в контрольній групі, яка складала 60 зразків, виявлено 7 випадків присутності антигену вірусу Норфолк (зразки № 5, 6, 14, 15, 23, 25, 27), при чому усі вони зареєстровані у дітей з порушенням складу нормальної мікрофлори кишківника (контрольна група № 2). Отже, не виключено, що існує прямий зв'язок частоти розвитку дисбіозів кишківника з частотою реєстрації вірусів Норфолк.

Отримані результати експериментальних досліджень свідчать про те, що в осіб з ВІЛ/СНІД не спостерігається зростання частоти виділення інших кишкових вірусів, зокрема вірусів Норфолк. Імунологічні механізми захисту хворих на СНІД від кишкових вірусів потребують подальшого вивчення.

Методи, які основані на використанні ПЛР, характеризуються високою чутливістю і дозволяють провести детекцію безпосередньо геному збудника. Для досліджень було відібрано 30 зразків фекальних мас, отриманих від осіб з ВІЛ та 20 контрольних зразків, отриманих від клінічно здорових осіб. Усі

особливості генетичних досліджень: виділення РНК, зворотна транскрипція, ампліфікація, дослідження продуктів ПЛР за допомогою електрофорезу в агарозному гелі описані у відповідному розділі.

В результаті проведених експериментів з матеріалом від хворих на ВІЛ/СНІД було встановлено присутність ентеровірусної РНК в зразку № 16 (рис. 1). В контрольних зразках було виявлено ентеровірусну РНК у двох випадках (зразок № 12 та зразок № 20 (рис. 2). Таким чином, в результаті проведених молекулярно-генетичних досліджень показано, що частота виявлення ентеровірусної РНК в осіб з ВІЛ не перевищує частоту виявлення ентеровірусної РНК у здорових осіб, що підтверджує результати наших попередніх досліджень.

Експерименти дали змогу встановити, що за структурно-морфологічними особливостями виділені мікроорганізми відповідають морфології ентеровірусів та є простими вірусами, що мають кубічний тип симетрії і розміри близько 30 нм (рис. 3).

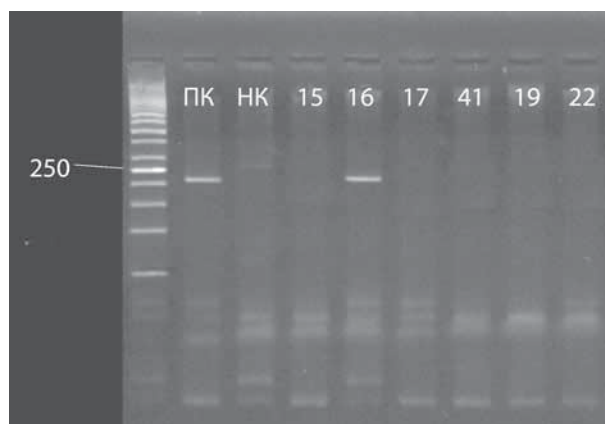


Рисунок 1. Результати електрофоретичного дослідження продуктів ПЛР в агарозному гелі зразків, що отримані від хворих з ВІЛ



Рисунок 2. Результати електрофоретичного дослідження продуктів ПЛР в агарозному гелі зразків, що отримані від контрольної групи осіб

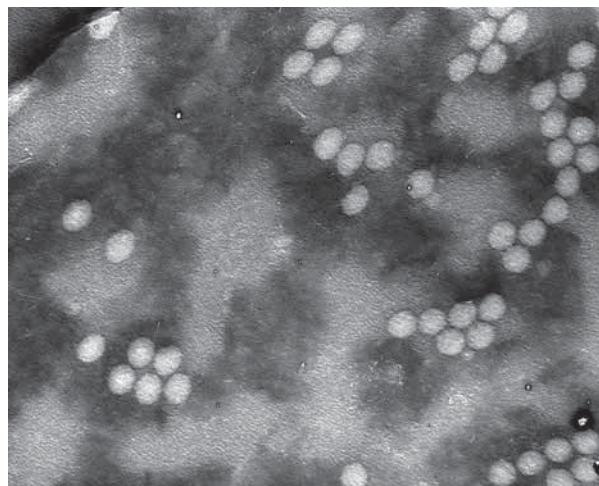


Рисунок 3. Ентеровіруси, виділені від осіб з ВІЛ. Концентрований препарат бентонітом. Контрастування 1% фосфорно-вольфрамовою кислотою (рН 6,0). Електронна мікроскопія, збільшення 60 тис.

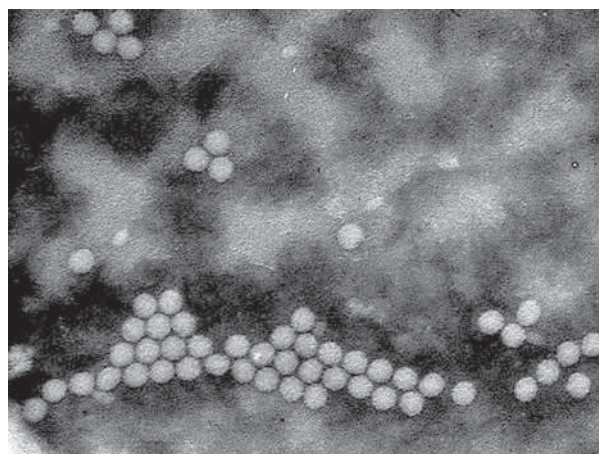


Рисунок 4. Віруси поліомієліту (вакциний штам, тип 1). Концентрований препарат бентонітом. Контрастування 1% фосфорно-вольфрамовою кислотою (рН 6,0). Електронна мікроскопія, збільшення 60 тис.

Разом з тим, було встановлено, що вони морфологічно не відрізняються від лабораторних штамів. В якості лабораторного штаму було використано вакциний штам вірусу поліомієліту 1 типу, який пройшов десятки пассажів в лабораторії вірусології кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця (рис. 4).

Висновки

Проведені експериментальні дослідження дозволили вирішити важливе наукове завдання — з'ясувати питання поширеності ентеровірусів та інших кишкових вірусів у хворих з ВІЛ/СНІД, визначити видовий спектр виділених вірусних патогенів, вивчити їх властивості та зробити припущення, що

кишкові віруси, зокрема, ентеровіруси у хворих з ВІЛ/СНІД не викликають опортуністичні інфекції.

У хворих з ВІЛ/СНІД не відмічається зростання частоти виділення ентеровірусів у фекальних масах, а видовий спектр виділених цитопатогенних агентів близький до відповідних цитопатогенів, які були виділені від здорових осіб.

Показано, що в осіб з ВІЛ/СНІД не спостерігається зростання частоти виділення інших кишкових вірусів, зокрема вірусів Норфолк.

Частота виявлення ентеровірусної РНК в осіб з ВІЛ не перевищує частоту виявлення ентеровірусної РНК у здорових осіб, що підтверджує результати наших попередніх досліджень.

Перспектива подальших досліджень. Враховуючи епідемію ВІЛ-інфекції в Україні, збільшення хворих на ВІЛ/СНІД, виникає особлива необхідність подальшого вивчення спектру ентеровірусів, ізольованих від таких осіб та дослідження їх біологічних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демина А.А. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений / Демина А.А., Нетесов С.В. // Бюллетень СО РАМН. — 2009. — № 6 (140). — С. 116–125.
2. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. Глобальная программа по вакцинам и иммунизации ВОЗ, Женева. — Москва. — 1998. — 114 с.
3. Ширококов В.П. К патогенезу вирусиндуцированного диабета / Ширококов В.П., Журба Т.Б. // Врачебное дело. — 1986. — № 10. — С. 1–5.
4. Ширококов В.П. Жива поліовірусна вакцина: проблеми подальшого застосування / Ширококов В.П., Корнюшенко О.М., Сичова В.В., Шилов М.В. // Тези IV конгресу світової федерації українських лікарських товариств. — Харків. 1992. — С. 130.
5. Ширококов В.П. До механізму дисоціації ентеровірусів / Ширококов В.П., Костенко І.Г. // Збірка тез доповідей X З'їзду Товариства мікробіологів України (15–17 вересня 2004 р.). — Одеса. — С. 9.
6. Sachse Konrad PCR Detection of Microbial Pathogens / Konrad Sachse, Joachim Frey. // Methods in Molecular Biology. — 2002. — Vol. 216. — 324 p.
7. Sharpstone D. Gastrointestinal manifestation of HIV infection / D. Sharpstone, B. Gazzard // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 379–383.

РАСПОСТРАНЕННОСТЬ КИШЕЧНЫХ ВИРУСОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.П. Ширококов¹, В.В. Бобыр¹, С.И. Доан², А.М. Щербинская², В.А. Понятовский¹

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины

²ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины".

Исследовано распространённость энтеровирусов и других кишечных вирусов у больных с ВИЧ/СПИД, определен видовой спектр выделенных вирусов, сравнительно изучены их свойства. Сделано предположение, что кишечные вирусы, в частности, энтеровирусы у больных с ВИЧ / СПИД не вызывают оппортунистические инфекции.

Ключевые слова: энтеровирусы, Норфолк, культура клеток, полимеразная цепная реакция.

ENTERIC VIRUSES HAVE SPREAD THE WORD HIV-INFECTED PATIENTS

V.P. Shyrobokov¹, V.V. Bobyr¹, S.I. Doan², A.M. Shcherbinskaya², V.A. Poniatowski¹

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца МЗ Украины

²ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины".

Prevalence of enteroviruses and other enteric viruses in patients with HIV/AIDS was investigated, the species range selected viruses was identified, their properties relatively was studied. It is suggested that enteric viruses, particularly enteroviruses in patients with HIV / AIDS do not cause opportunistic infections.

Key words: enterovirus, Norfolk, cell culture, polymerase chain reaction.

Рецензент: д.мед.н., професор В.І. Бондаренко

УДК:616.993.192.1+616.98:578.828

І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин, Р.С. Остяк*, А.Л. Процик

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА

Івано-Франківський національний медичний університет

*Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом, м. Івано-Франківськ

Проведено порівняльний аналіз виявлення серологічних маркерів токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних жінок репродуктивного віку. Встановлено, що поширеність маркерів токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних жінок менша на 25,24%, ніж у неінфікованих з причини зниження функції раннього антитілоутворення при гострій інвазії. Підвищена частота реактивації токсоплазмозової інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб проявляється синтезом високих рівнів специфічних IgG. Діагностика активних форм токсоплазмозу оптимізована завдяки поділу пацієнтів на три категорії відповідно до клініко-лабораторних показників та запропонована тактика їх лікування.

Ключові слова: діагностика токсоплазмозу, ВІЛ-інфіковані жінки, тактика лікування.

Токсоплазмозова інфекція широко розповсюджена в людській популяції, третина людства є інвазованою. За даними досліджень 1986–1988 рр. в Україні інвазія виявляється в 30–40% населення [6]. Після аліментарного інфікування здебільшого розвивається латентна інфекція без клінічних проявів. В інших випадках виникає хронічна інвазія з комплексом неспецифічних симптомів: підвищення температури тіла, слабкість, дратівливість, порушення сну, вегетосудинні порушення, зниження пам'яті, працездатності, м'язеві болі, полілімфаденопатія, гепатолієнальний синдром, запальні зміни очного дна тощо [3].

У ВІЛ-інфікованих осіб токсоплазмозова інфекція перебігає на тлі різних ступенів імунодефіциту, тож набуває різноманітних форм — від безсимптомного перебігу до тяжкого енцефаліту з летальним наслідком. Захворювання може розвинути як після первинного інфікування, так і в результаті реактивації латентного токсоплазмозу [3, 4, 5]. В імунокомпетентних осіб реакція імунної системи на репродуктивну активність токсоплазм в тканинах та паразитемію призводить до появи специфічних антитіл класів IgM, IgA, IgE, а з 2-го

тижня з'являються низькоавідні IgG [7]. Зважаючи на велику кількість лабораторних тестів, які не можуть трактуватися достатньо однозначно, своєчасна діагностика активних форм токсоплазмозу складає значні труднощі [2]. У імунокомпроментованих ВІЛ-інфікованих осіб первинне інфікування часто не супроводжується синтезом ранніх антитіл класу IgM та IgA, а на стадії СНІДу цілковито зникають реакції шкірної гіперчутливості [2, 4, 6]. Тест авідності IgG, що допомагає диференціювати гостре інфікування [7] не придатний для діагностики реактивації хронічної інфекції у ВІЛ-інфікованих [8, 9].

Дослідники відзначають недостатньо високу частоту підтверджень токсоплазмозу на основі полімеразної ланцюгової реакції. Тільки у 35–50% хворих із гострим захворюванням у перші кілька тижнів хвороби можна виявити ДНК токсоплазм у крові чи в лікворі [2, 8, 9]. Тому від'ємний результат дослідження не заперечує активного токсоплазмозу [9]. Це пояснюється особливостями біологічного циклу токсоплазм в організмі людини, який відбувається в тканинах із формуванням цист, псевдоцист та гістіоцитарних гранульом [3]. В цьому разі, якщо елементи геному збудника і потрапляють в кров, то тільки в незначних кількостях, які нижчі за рівень чутливості методу.

Мета роботи: вивчення можливості діагностики активних форм токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку на підставі переважно одномоментного клініко-лабораторного обстеження в реальних умовах регіональних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом.

Матеріали та методи

На предмет діагностики токсоплазмозової інфекції обстежено 101 ВІЛ-інфікована жінка у віці 19–40 років (середній вік $25,4 \pm 1,8$ років) із різними стадіями ВІЛ-інфекції (71 жінка — з I та II, 18 — з III та 12 — з IV стадією ВІЛ-інфекції), а також 6 чоловіків у віці 28–41 років (середній вік $34,7 \pm 3,3$ років)

© І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин, Р.С. Остяк, А.Л. Процик

із ознаками токсоплазмозового вогнищового енцефаліту. Обстежено на маркери токсоплазмозової інфекції 96 жінок з негативним ВІЛ-статусом віком 16–39 років (26,3±2,7 років). Методом імуно-ферментного аналізу (ІФА) з використанням тест систем “ДіапрофМед” (Україна) проводилося визначення титрів протитоксоплазмозових *IgG*, *IgM*, а також *IgA*, авідність *IgG* (Вектор-Бест, Росія). Паралельно визначали специфічні *IgG*, *IgM* проти цитомегаловірусів (ЦМВ), герпесвірусів 1/2 типів, Епштейна-Барр-вірусів (ЕБВ) (“ДіапрофМед”, Україна). Методом якісної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) визначали присутність ДНК *Toxoplasma gondii* в крові й лікворі.

Результати та обговорення

У вибірці ВІЛ-інфікованих жінок виявлено менший відсоток осіб із присутніми серологічними маркерами токсоплазмозової інфекції, порівняно із неінфікованими жінками — 44,55% (50 осіб) проти 69,79% (67 осіб). Цей феномен не можливо пояснити інакше як зникненням антитіл у міру прогресування імунодефіциту або запізним утворенням антитіл у відповідь на гостру інвазію. У ВІЛ-позитивних осіб середнє значення рівня специфічних антитіл було вищим — (158,97±32,15) Од/мл, ніж у ВІЛ-неінфікованих — (98,30±21,98) Од/мл ($p < 0,05$). Також і максимальне значення рівнів антитіл у них сягало 653,33 Од/мл, а в жінок без ВІЛ тільки 408,91 Од/мл. Факт вказує на тенденцію до посиленого утворення антитіл класу *IgG* в організмі людей із ВІЛ-інфекцією, на що впливають два чинники: тривала і повторна антигенна стимуляція при хронічній токсоплазмозовій інфекції та поліклональна активація В-лімфоцитів. Натомість, у ВІЛ-інфікованих рідше зустрічається низький титр специфічного *IgG* — у 13,33% пацієток, порівняно із 20,90% осіб без ВІЛ-інфекції, що може приховувати частину жінок з токсоплазмозовою інфекцією у зв'язку зі зникаючими антитілами на тлі вираженого імунодефіциту ($CD 4 < 100$ в 1 мкл крові).

Виключивши активні ЦМВ-, ЕБВ-інфекції і туберкульоз, 50 жінок з наявністю серологічних маркерів токсоплазмозової інфекції розподілено на категорії А і В. У пацієнтів цих двох категорій рівень $CD4+$ Т-лімфоцитів становив не менше 100 кл/мкл (таблиця).

Із даних, що представлені в табл., у категорію А зараховано 31 жінку, в яких не спостерігали симптомів значимих для токсоплазмозу, а титр специфічних антитіл *IgG* не перевищував 200 Од/мл (референтне значення *IgG* — 20 Од/мл). Таких

осіб ми вважали тільки інфікованими токсоплазмами, тобто, мав місце латентний токсоплазмоз. До категорії В зараховано 19 пацієток, у яких виявлено симптоми 2-х і більше патологічних станів, що значимі для діагностики хронічного токсоплазмозу. Залежно від присутніх маркерів, у 15-ти з них із титром протитоксоплазмозових антитіл *IgG* >200 МО/мл діагностовано хронічний (активний) токсоплазмоз із субклінічним (11 жінок) чи легким перебігом (4 жінки), у 3-х — гостре інфікування (присутність *IgA+* і/або *IgM+*).

Значну проблему діагностики представляють особи із активним токсоплазмозом в період серонегативного “вікна”, коли вироблення ранніх антитіл (*IgM* або *IgA*) і пізніх *IgG* запізнюється, або може не відбутися взагалі. Цей стан, можливо, триває досить довго, якщо є виражений імунодефіцит ($CD4+$ Т-лімфоцитів менше від 200 кл/мкл). За відсутності антитіл будь-якого класу до токсоплазм у однієї хворої з В-категорії діагностовано ймовірний токсоплазмоз в період серонегативного вікна на підставі присутності 3-х клінічних синдромів (вегетосудинна дистонія, тривала субфебрильна температура, полілімфаденопатія). Хоча гепатолієнальний синдром у неї теж був виявлений, але не враховувався, оскільки міг бути зумовлений супутнім гепатитом В+С.

Для прикладу, у жінки, 26 років, з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції та рівнем $CD4+$ Т-лімфоцитів 302 кл/мкл виявлено тривалий субфебрилітет, збільшені підпахвинні лімфатичні вузли до 1,5 см в діаметрі, помірне збільшення печінки та селезінки, дратівливість, головний біль, періодично неприємні відчуття в ділянці серця, тахікардія, схильність до гіпотонії. В серологічному профілі антитіл до токсоплазм не виявлено. Пацієнтці встановлено ймовірний діагноз серонегативного активного токсоплазмозу. Проведено лікування *ex juvantibus* азитроміцином 1,2 гр/добу впродовж 2-х тижнів. За цей час самопочуття покращилося, субфебрилітет зник, зменшився головний біль, дратівливість, тахікардія. В повторних дослідженнях крові виявлено протитоксоплазмозовий *IgG* 189 Од/мл, що належав до низькоавідних антитіл (16,93%). Лікування азитроміцином продовжено до 4 тижнів.

Тяжкі прояви токсоплазмозу (токсоплазмозовий енцефаліт) характерні для пацієнтів в IV стадії ВІЛ-інфекції із рівнем $CD4+$ Т-лімфоцитів <100 кл/мкл та різними органічними ураженнями — хоріоретиніт, міокардит, пульмоніт. В жодній жінки тяжких проявів токсоплазмозу (енцефаліту, хоріо-

Таблиця. Алгоритм діагностики та лікувальна тактика токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб

Категорія пацієнтів	Симптоматика та рівень імунodefіциту	Протитоксоплазмозові антитіла	Клінічна інтерпретація та лікувальна тактика
A (n=31)	Немає симптомів (CD4 > 100 кл/мкл крові)	IgG < 200 Од/мл*	Неактивна (латентна) токсоплазмозова інфекція Лікування не потребує
B (n=19)	– Субфебрильна температура тіла; – полілімфаденопатія; – м'язеві болі чи затерпання кінцівок; – вегетосудинна дистонія (коливання АТ, серцеві болі, тахікардія, дратівливість і безсоння); – міокардит, кардіосклероз. (CD4 Т-лімфоцити > 100 кл/мкл крові)	1. Рівень IgG > 200 Од/мл а) відсутні симптоми, або наявність до 2-х синдромів б) наявність 3-х і більше синдромів 2. IgA+ і/або IgM+ (наявність або відсутність симптомів) 3. Серонегативні за наявності 3-х і більше синдромів токсоплазмозу	1. Активна хронічна токсоплазмозова інфекція: а) субклінічний перебіг (n=11) б) легкий перебіг (n=4) 2. Гостра токсоплазмозова інфекція, сероконверсія (n=3) 3. Ймовірна активна токсоплазмозова інфекція (n=1) Лікувальні заходи: протитоксоплазмозове етіотропне лікування
C (n= 6)	– Фебрильна температура тіла – менінгоенцефаліт (вогнищевий, дифузний), – пульмоніт, – хоріоретиніт, – тяжкий міокардит. (CD4 < 100 кл/мкл крові)	1. рівень IgG > 200 Од/мл (наявність 1-ї й більше органних патологій) 2. Серонегативні за наявності ознак СНІД-індикаторного токсоплазмозу	Активний токсоплазмоз (хронічний чи гострий), важкий перебіг: 1. серопозитивний (n=5); 2. серонегативний (n=1) Лікувальні заходи: потребує інтенсивного протитоксоплазмозового та посиндромного лікування

Примітка: * референтне значення IgG — 20 Од/мл

ретиніту) не спостерігали. Тому в категорію С були включені 6 чоловіків із ознаками токсоплазмозового вогнищового енцефаліту, який підтверджений завдяки характерній картині магніто-резонансної томографії (кільцеподібне накопичення контрасту у речовині мозку). Рівень протитоксоплазмозових IgG у пацієнтів цієї групи був >200 Од/мл, а IgM, IgA — відсутні. Через 4 тижні лікування із застосуванням далацину, вогнища зникали, подекуди залишаючи після себе кистоподібні утворення. Лікування далацином продовжено до 6 тижнів.

У всіх пацієнтів з категорії С, при дослідженнях крові й ліквору на ДНК токсоплазм, отримано негативний результат. Низька інформативність ПЛР ймовірно пов'язана із внутрішньоклітинною життєдіяльністю токсоплазм, що перешкоджає появі значної кількості ДНК збудника в рідинах організму. Визначення токсоплазмозових антигенів у біологічному середовищі чи в лейкоцитарній зависі могло б стати більш придатним для діагностики активного токсоплазмозу. Однак, комерційні тест-

системи для визначення антигену токсоплазм у людей відсутні.

Поділ ВІЛ-інфікованих пацієнтів на категорії А, В, С стосовно активності токсоплазмозової інфекції допомагає визначити тактику лікування. Пацієнтам з А-категорії протитоксоплазмозове лікування не потрібне, а провадиться клініко-лабораторне спостереження в рамках диспансеризації ВІЛ-інфікованих осіб. У категорії В і С пацієнтам слід проводити комбіновану протитоксоплазмозову хіміотерапію. Згідно з протоколом діагностики та лікування опортуністичних інфекцій рекомендовано застосовувати у першу чергу піриметамін із сульфадіазиним [5]. Однак, обидва препарати не мають реєстрації національного фармкомітету і не можуть бути застосовані. Натомість протокол дозволяє використовувати кліндаміцин 600 мг чотири рази на день, азитроміцин 1200 мг раз на день, кларитроміцин 1000 мг двічі на день протягом 6 тижнів. Відома також протитоксоплазмозова активність бісептолу [4].

Пацієнтам з В-категорії ми пропонуємо застосувати азитроміцин 1,2 г/добу всередину впродовж 3–4-х тижнів та, додатково, імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* 6,0 внутрішньом'язово через день № 3. Пацієнтам з С-категорії рекомендуємо призначити інтенсивну хіміотерапію токсоплазмозу (далацин або азитроміцин у поєднанні з бісептолом) впродовж 6–8 тижнів/ В умовах глибокого імунодефіциту ефективність хіміотерапії можна збільшити, поєднавши її із замісною імунотерапією[5]. З цієї метою рекомендується призначити специфічний імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* в дозі 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день № 3 та біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно щоденно — 3 дні поспіль [1].

Висновки

1. Поширеність серологічних маркерів токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих жінок менша, ніж в осіб

без ВІЛ-інфекції, внаслідок запізнілого утворення антитіл або відсутності імунологічної відповіді на гостру чи активацію хронічної інвазії.

2. При хронічній токсоплазмозній інфекції для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з рівнем CD4+ Т-лімфоцитами не менше 100 в 1 мкл крові характерне утворення більш високих титрів специфічних антитіл класу *IgG*, ніж у ВІЛ-негативних осіб внаслідок частішої реактивації токсоплазм.

3. Поділ ВІЛ-інфікованих пацієнтів на три категорії А, В, С, відповідно до клініко-лабораторних ознак активності токсоплазмозної інфекції, дозволяє оптимізувати діагностику активного токсоплазмозу та визначити тактику лікування хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці універсального алгоритму діагностики токсоплазмозу на різних стадіях ВІЛ-інфекції та вивченні ефективності запропонованих схем лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бодня Е.И. Иммуноглобулин против *Toxoplasma gondii* человека: перспективы применения в комплексном лечении токсоплазмоза. Учебное пособие [для самостоятельной работы врачей] / Е.И. Бодня, С.С. Коцына, О.В. Боброва. — Харьков. — 2011. — 64 с.
2. Бондаренко А.Н. Диагностика токсоплазмоза у беременных / А.Н. Бондаренко, А.А. Бондаренко // Сучасні інфекції. — 2008. — № 4. — С. 11–24.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: у 3 т. / Ж.І. Возіанова — К.: Здоров'я. — 2001. — Т. 3. — С. 285–315.
4. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. — К.: Здоров'я. — 2004 — 636 с.
5. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. Затверджений наказом МОЗ України № 182 від 13.04.2007. — 46 с.
6. Ковалева Н.М. Токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция / Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції. — 2000. — №1. — С. 44–50.
7. Крамарев С.О. Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних і дітей / С.О. Крамарев, Л.В. Пипа // Лабораторна діагностика. — 2003. — № 1. — С. 21–25.
8. Лечение ВИЧ-инфекции 2005. / под ред. Кристиана Хоффмана, Юргена К. Рокстро, Бернда Себастьяна Кампса [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://tb-hiv.ru/doc_pdf/vih/HIVMedicine2005.pdf
9. Limited Value of PCR for Detection of *Toxoplasma gondii* in Blood from Human Immunodeficiency Virus Infected Patients / C. Franzen, M. Altfeld, P. Hegener [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35, N 10. — P. 2639–2641.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТОКСОПЛАЗМОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

И.Г. Грижак, Б.М. Дикий, О.Е. Кондрин, Р.С. Остяк*, А.Л. Процик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

*Областной центр профилактики и борьбы со СПИДом, Ивано-Франковск

Проведен сравнительный анализ обнаружения серологических маркеров токсоплазмоза у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин репродуктивного возраста. Установлено, что распространенность маркеров токсоплазмоза у ВИЧ-положительных женщин меньше на 25,24%, чем в неинфицированных в виду снижения функции раннего антителообразования при острой инвазии. Повышенная частота реактивации токсоплазменной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц проявляется синтезом высоких уровней специфических *IgG*. Диагностика активных форм токсоплазмоза оптимизирована благодаря делению пациентов на три категории в соответствии с клинико-лабораторными показателями и предложена тактика их лечения.

Ключевые слова: диагностика токсоплазмоза, ВИЧ-инфицированные женщины, тактика лечения.

ALGORHYTHM OF DIAGNOSTIC OF TOXOPLAZMOSIS AND MEDICAL TACTIC IN HIV-INFECTED WOMEN OF GENESIAL AGE

I.G. Gryzhak, B.M. Dykiy, O.Je. Kondryn, R.S. Ostyak*, A.L. Procyk

Ivano-Francovsk national medical university

*Regional Prevention Center of AIDS, Ivano-Frankovsk

The comparative analysis of serum markers of Toxoplasmosis in the HIV-positive and the HIV-negative women of genesial age was conducted. It is set that prevalence of the Toxoplasmosis markers in the HIV-positive women is less on 25,24% than in HIV-negative women because of the early antibody formed decline in the ones with a sharp invasion. Enhance frequency of reactivation of Toxoplasmosis infection in HIV-infected persons shows up the synthesis of higher levels of specific *IgG*. The dividing of the patients into three categories on the basis of clinical and laboratories indexes can optimize diagnostic of the active forms of Toxoplasmosis and tactic of its treatment define.

Key words: *diagnostic of Toxoplasmosis, HIV-infected women, tactic of treatment.*

Рецензент: к.м.н. І.Л. Маричев

УДК 616.921.5-036.22

Н.Г. Малиш¹, М.Д. Чемич¹, В.В. Захлебасва¹, Ж.В. Хатинська², В.М. Псарьов²

ВІРУСОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЯК СКЛАДОВА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГРИПОМ ТА ГОСТРИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ВІРУСНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

¹Сумський державний університет

²Сумська обласна санітарно-епідеміологічна станція

Наведені результати вивчення сучасної етіологічної структури грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Встановлено зростання рівня захворюваності в епідсезон 2009-2010 рр. З клінічного матеріалу хворих у епідсезон 2009-2010 та 2010-2011 рр. найчастіше виділяли вірус грипу А (H₁N₁). Доведено, що дані вірусологічного моніторингу є важливими для прогнозування динаміки епідемічного процесу, визначення етіологічного чинника.

Ключові слова: *грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, етіологічна структура, віруси.*

Грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є однією з актуальних проблем охорони здоров'я, обумовленою їх широким розповсюдженням і соціально-медичними наслідками [2, 3, 6, 7]. Класична епідеміологія розглядає грип як антропонозну інфекцію [5, 10]. Водночас, розвиток вірусології дозволив розширити уявлення про різноманітність шляхів циркуляції у природі вірусів грипу, а також про можливість передачі вірусів від людини до тварин і навпаки [8, 11]. Захворювання у людини

можуть спричиняти усі віруси грипу, які належать до родини *Orthomyxoviridae*. Кожен із вірусів грипу має свій потенціал поширення у людській популяції. Грип А характеризується пандемічним і епідемічним поширенням, грип В може спричинити спалахи захворювання, грип С реєструється у вигляді спорадичних випадків. Найвагоміше значення у патології людини має вірус грипу А. Він надзвичайно мінливий за своїми антигенними властивостями. Причина такої мінливості полягає у зміні амінокислотного складу поверхневих глікопротеїнів HA і NA, яка визначається змінами в генах, що кодують гемаглютинін і нейрамінідазу вірусу. Розрізняють два типи антигенної мінливості збудника грипу А: антигенний шифт та антигенний дрейф. Шифтова мінливість вірусу грипу призводить до появи штамів із зовсім новими поверхневими глікопротеїнами, тобто супроводжується радикальним, внаслідок повної заміни нуклеотидних послідовностей, оновленням антигенів збудника. Прогнозувати шифт неможливо, він є непередбачуваним, а в умовах відсутності специфічного імунного захисту шифтовий штам вірусу грипу

© Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич, В.В. Захлебасва, Ж.В. Хатинська, В.М. Псарьов

А швидко розповсюджується серед населення та спричиняє пандемії. Причиною антигенного дрейфу є звичайна селекція вірусів зі зміненими властивостями глікопротеїнів, які “вिसлизують” з-під дії колективного імунітету населення, що перехворіло та має високий рівень антитіл проти певного штаму вірусу. Дрейфові зміни характерні як для вірусів грипу А, так і для вірусів грипу В, хоча і значно меншою мірою. Внаслідок антигенного дрейфу з’являються варіанти збудника, що мають, як правило, епідемічне поширення: майже щорічне для вірусів грипу А та через 4–5 років для вірусів грипу В [1]. Виражена мінливість збудника грипу та надзвичайна активність механізму його передачі зумовлюють щорічні епідемії як в нашій країні, так і в інших країнах світу [9]. Періодичні кардинальні (шифтові) зміни вірусу грипу призводять до виникнення пандемій, які характеризуються як підвищенням рівня захворюваності, так і смертності від цієї хвороби [4].

Моніторинг циркуляції вірусів грипу на території країни, їх ідентифікація є необхідною складовою епідеміологічного нагляду, що дозволяє складати прогноз наступних епідемій грипу, співвідносити прогнози зі штамовим складом вакцин, які пропонуються для специфічної профілактики грипу, своєчасно і правильно вибрати препарат для хіміотерапії або хіміопротекції.

Мета роботи — встановити рівень захворюваності та особливості етіологічної структури грипу та ГРВІ на сучасному етапі.

Матеріали і методи дослідження

З метою оцінки проявів епідемічного процесу грипу та ГРВІ нами проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на грип та ГРВІ в Сумській області за 2005–2011 рр. Використані дані статистичної звітності Сумської обласної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) (щомісячні регіональні звіти для МОЗ України, державна статистична звітність ф. № 1 місячна, державна статистична звітність ф. № 2), матеріали інформаційного листа Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України “Щодо стану епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ в Україні у 2010 р. і епідсезоні 2010–2011 рр.”.

Для встановлення етіологічної структури ГРВІ використовували експрес-діагностику грипу та ГРВІ за допомогою методу люмінесцентної мікроскопії (МФА) з використанням флуоресціюючих імуноглобулінів, до вірусів грипу А, В, парагрипу I і II типів, аденовірусів та РС-вірусів (усього проведено 6385

досліджень). Здійснювали молекулярно-генетичне дослідження — полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) з використанням тест систем “АмплиСенс Influenza virus A/H₁ — swine — FL”, “АмплиСенс Influenza A/B — FL” (усього — 3295 досліджень). Обстеженню підлягали хворі з тяжкою респіраторною патологією та померлі від грипу. Матеріалами для проведення діагностичних досліджень були носоглоткові змиви хворих та секційний матеріал померлих.

Для визначення стану колективного імунітету населення області до грипу досліджувались показники наявності специфічних антитіл у титрах 1:40 і більше у крові донорів. Застосовувалась реакція гальмування гемаглютинації (РГГА) з сухими грипозними діагностикумами різних типів (виробництво Росія, м. Санкт-Петербург). Всього проведено 824 серологічних досліджень. Отримані дані були проаналізовані за допомогою пакету C-STAT (Oxford Statistic).

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в епідсезоні 2005–2006 рр. частота захворюваності населення Сумщини на грип складала 25,5 на 100 тис. нас. (рис. 1). У 2006–2007 рр. кількість зареєстрованих випадків захворювання населення на грип різко зросла (у 30,8 разів). Починаючи з епідсезону 2007–2008 рр., рівень захворюваності на грип знизився до — 140,1 і залишався практично на цьому рівні у 2008–2009 рр., зростаючи у 1,6 рази в епідсезоні 2009–2010 рр. і знову знижуючись до 135,9 на 100 тис. нас. у 2010–2011 рр.

Тобто, нами встановлено, що показник захворюваності населення на грип в епідсезоні 2010–2011 рр. був меншим за аналогічний показник у 2006–2007 рр. у 5,8 разу.

Водночас, зареєстрований рівень захворюваності населення на ГРВІ був значно вищим, ніж

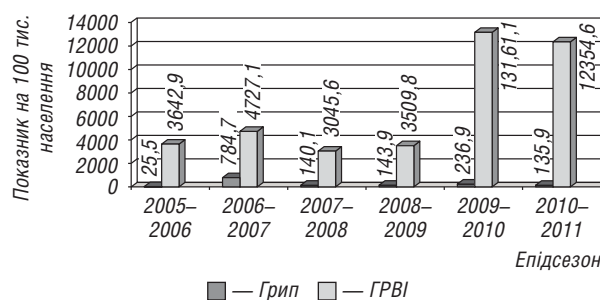


Рисунок 1. Динаміка захворюваності населення Сумщини на грип та ГРВІ

на грип. Так, у 2005–2006 рр. показник захворюваності на ГРВІ перевищував такий при грипі у 142,9 разу, у 2006–2007 рр. — у 6 разу, у 2007–2008 рр. та 2008–2009 рр. відповідно — у 21,7 та 24,4 разу. У 2009–2010 рр. та 2010–2011 рр. показники захворюваності при ГРВІ не тільки значно перевищували дані по грипу, але і зросли відносно 2008–2009 рр. більше, ніж на 70%. Аналізуючи захворюваність, ми зважали на те, що, з одного боку, офіційна реєстрація не відповідає дійсному рівню захворюваності населення, так як залежить від частоти звернення за медичною допомогою. Пацієнти у випадку, коли хвороба мала легкий перебіг або коли не було потреби у виписуванні лікарняного листка, не зверталися за допомогою до лікаря. А з іншого боку, лікарям амбулаторно-поліклінічної мережі складно, особливо на початку хвороби, встановити нозологічну форму недуги, а тому зазвичай діагностують хворобу як ГРВІ. Так, ми з'ясували, що віруси грипу А(H₃N₂) Каліфорнія в епідсезонах 2009–2010 та 2010–2011 рр., виявляли у 17,7% пацієнтів з діагнозом грип, у 8,9% — ГРВІ, у 20,1% — пневмонія. Тобто, значна кількість випадків захворювань людей на грип не діагностується і, як наслідок, не реєструється, що призводить до заниження показників та не відображає реальну епідеміологічну ситуацію. Встановлення діагнозу грипу клінічно можливе за певних умов: типова клініка, епідсезон, виділення в регіоні вірусу, характерні дані епіданамнезу. Етіологічна верифікація діагнозу неможлива без виявлення у біологічних субстратах хворих МФА відповідних антигенів, або без виділення самих вірусів грипу, або без вивчення динаміки антитіл у сироватці крові протягом хвороби.

Наведені дані свідчать про те, що необхідною складовою епідеміологічного нагляду за грипом та ГРВІ повинен стати вірусологічний моніторинг. Дані лабораторної діагностики є важливими як для встановлення етіології захворювання у пацієнта, так і для проведення вірусологічного нагляду та етіологічного прогнозування епідемічного процесу, вивчення імунної структури населення щодо різних варіантів вірусу грипу. Для визначення характеру епідемічної ситуації, прогнозування динаміки епідемічного процесу, етіології епідемій, цілеспрямованого проведення профілактичних та протиепідемічних заходів необхідно постійно та систематично вивчати особливості штамової структури популяції вірусів грипу.

В епідсезон 2005–2006 рр. у вірусологічній лабораторії проведено 297 досліджень носоглоткових

змивів методом МФА. Найчастіше у клінічному матеріалі хворих осіб виявляли антигени РС-вірусів — у (6,4±1,4)% досліджень (рис. 2). Як відомо, найвища сприйнятливість до РС-вірусів у дітей до року. Школярі та дорослі хворіють рідко або в легкій формі. Отже, дані експрес-діагностики опосередковано свідчили про те, що в епідемічний процес ГРВІ у 2005–2006 рр. найбільше були втягнуті діти раннього віку. У епідсезоні 2006–2007 рр. і до епідсезону 2009–2010 рр. у носоглоткових змивах превалювали аденовіруси та віруси парагрипу. У 2006–2007 рр. антигени аденовірусів виявлені у (5,7±0,9)% проведених досліджень, антигени вірусів парагрипу — у (5,1±0,9)%. У 2007–2008 та 2008–2009 рр. аденовіруси ізолювали у (10,7±1,6)% та (4,8±0,6)% випадків, віруси парагрипу у (9,1±1,5)% та (5,1±0,6)% відповідно. Захворювання, викликані парагрипозними вірусами і аденовірусами, відзначаються не таким бурхливим перебігом, як грип. Для аденовірусної інфекції взагалі властивий повзучий характер процесу, поява під час захворювання нових спалахів та перехід однієї клінічної форми в іншу. На парагрип дорослі хворіють не часто і переносять хворобу легко, у дітей, навпаки, парагрип має більш тяжкий перебіг. Тобто, для даної епідемічної ситуації характерним було втягнення в епідемічний процес дітей дошкільного віку, а тому профілактичні заходи в першу чергу необхідно було проводити саме серед осіб даної вікової категорії.

Слід зазначити, що в епідсезонах 2009–2010 та 2010–2011 рр. кількість виявлених МФА антигенів аденовірусів та РС-вірусів значно зменшилася ($p < 0,05$) у порівнянні з попередніми роками. Так, антигени аденовірусів ізолювали лише у (2,4±0,4)% досліджень у 2009–2010 рр. та у (1,1±0,3)% у 2010–2011 рр., РС-вірусів відповідно у (0,2±0,1)% та (0,5±0,2)%. Антигени вірусів пара-

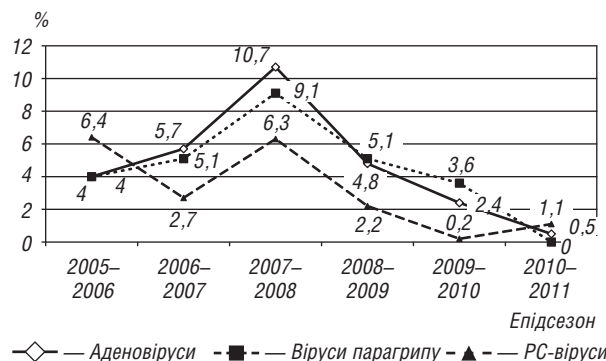


Рисунок 2. Частота виявлення МФА антигенів аденовірусів, РС-вірусів, вірусів парагрипу з носоглоткових змивів хворих на ГРВІ

грипу у 2010–2011 епідсезоні не виявили взагалі. На нашу думку, це пов'язано з тим, що дослідження даним методом проводилися тільки після ПЛР, що зумовлювало затримку та впливало на його достовірність. Відомо що, РС-вірус відрізняється надзвичайною лабільністю і низьким титром у секретах хворого, а це робить практично неможливим його ізоляцію із проб, які довго зберігалися.

Отримані нами дані щодо виявлення антигенів аденовірусів, РС-вірусів, вірусів парагрипу у 2010–2011 рр. відрізняються від даних, що були надані в “Центральну санітарно-епідеміологічну станцію МОЗ України” з інших областей України. Так, середній показник виявлення антигенів аденовірусів у країні складав 9,5%, РС-вірусів — 6,5%, вірусів парагрипу — 16,5%. На нашу думку, це свідчило про те, що у 2010–2011 рр. на Сумщині вищезгадані віруси були збудниками тяжких форм ГРВІ вкрай рідко.

Для грипу властивий не тільки епідемічний характер хвороби, а й швидкий розвиток захворювання. Найбільшу вірулентність та контагіозність мають віруси грипу А, в яких, як відомо, значно виражена антигенна варіабельність. Вірус грипу В має нижчу, ніж вірус типу А, вірулентність, контагіозність та епідемічну значущість. Він характеризується більш повільними і плавними змінами гемагглютиніну, нейрамінідаза практично не змінюється. А тому вірус грипу В не викликає пандемій.

Нами встановлено, що частота виявлення антигенів вірусів грипу А та В зростала (рис. 3). У 2005–2006 рр. з матеріалу, направлено для дослідження у вірусологічну лабораторію, антигенів вірусу грипу А було ізольовано у (2,4±0,9)% випадків, вірусів грипу В у (0,3±0,3)%. У епідсезоні 2009–2010 рр. показник виявлення антигенів вірусу грипу А збільшився до (3,9±0,6)%, а у 2010–2011 рр. достовірно ($p < 0,05$) зріс у 2,8 рази і складав (6,7±0,7)% (середньоукраїнський показник —

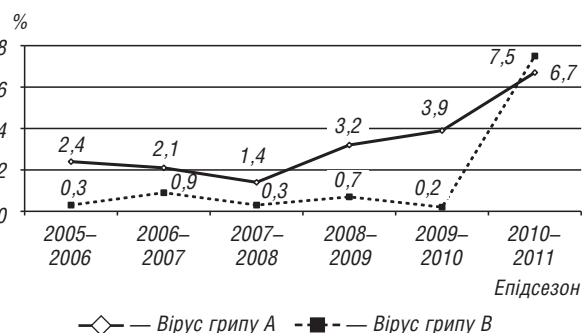


Рисунок 3. Частота виявлення МФА антигенів вірусів грипу А і В, з носоглоткових змивів у хворих на ГРВІ

3,0%). Рівень виявлення антигенів вірусів грипу В з носоглоткових змивів складав у 2006–2007 рр. (0,9±0,4)%, у 2007–2008 рр. — (0,3±0,3)%, у 2008–2009 рр. — (0,7±0,2)%. У 2010–2011 рр. у (7,5±0,8)% проведених досліджень були ізольовані антигени вірусу грипу В (середньоукраїнський показник — 3,6%), що опосередковано свідчило про зростання його ролі в якості збудника гострих респіраторних інфекцій ($p < 0,05$). А це, на нашу думку, в свою чергу зумовило зміни характеру епідемічного процесу грипу у 2010–2011 рр. Так, якщо у 2009–2010 рр. показник госпіталізації хворих на грип та ГРВІ дорослого населення складав (7,5±0,01)%, то вже у 2010–2011 рр. знизився до (0,9±0,05)% ($p < 0,05$).

Вважаємо, що методи експрес-діагностики необхідно використовувати у лабораторіях інфекційних стаціонарів як з метою своєчасного призначення специфічних засобів етіотропної терапії, прогнозування подальшого перебігу хвороби і одужання, так і раціонального розміщення хворих у відділенні за етіологічною ознакою.

У 2009–2010 рр. у Сумській області, як і по всій Україні, суттєво змінилися підходи до лабораторного забезпечення вірусологічного нагляду за грипом. Для індикації збудника набув поширення метод ПЛР у реальному часі, який, на відміну від вірусологічного методу з використанням курячих ембріонів та клітинної культури, дозволяє у короткі терміни отримати результати. Ізоляція інших вірусів з біологічного матеріалу, відібраного від хворих, проводилася після отримання негативного результату щодо “нового” вірусу грипу А (H₁N₁) Каліфорнія методом ПЛР. Водночас, обмежене використання вірусологічного методу для виділення вірусів грипу на курячих ембріонах та культурі клітин унеможливило достеменно визначення циркулюючих варіантів цього збудника, що значно ускладнювало прогнозування етіологічного фактора епідемії на наступний сезон.

В епідсезоні 2009–2010 рр. методом ПЛР у вірусологічній лабораторії проведено 1838 досліджень носоглоткових змивів. У (34,2±1,1)% випадків були виявлені фрагменти нуклеїнових кислот вірусу грипу А (H₁N₁) Каліфорнія. В епідсезоні 2010–2011 рр. проведено 1457 досліджень клінічного матеріалу. У (16,4±0,9)% випадків виявлені геноми вірусів грипу А (H₁N₁) Каліфорнія, у (4,9±0,6)% — вірусів грипу В, у (0,01±0,03)% — вірусів парагрипу 2-го типу.

Таким чином, завдяки методу ПЛР за результатами досліджень епідсезонів 2009–2010 та

2010–2011 рр. вдалося встановити, що віруси грипу А (H₁N₁) Каліфорнія були домінуючими в обох епідсезонах, незважаючи на те, що у 2010–2011 рр. їх виявляли у 2 рази менше, ніж у 2009–2010 рр.

Для прогнозування епідемічного процесу грипу та цілеспрямованого проведення профілактичних і протиепідемічних заходів необхідно постійно та систематично вивчати динаміку штамової структури циркулюючих вірусів грипу. А оскільки донори крові є індикаторною групою, яка дозволяє судити про рівень напруженості імунітету, у міжепідемічний період ми проводили дослідження сироваток крові донорів. Визначали захисний титр антитіл до вірусів грипу А та В у РГГА.

Нами виявлено, що на сучасному етапі показники циркуляції вірусів грипу В серед населення області є найвищими. Дані проведеного серологічного моніторингу за станом напруги імунітету до вірусів грипу серед дорослого населення свідчили про те, що захисний рівень антитіл (1:40) до вірусів грипу В мали у 2006 р. 58,7% донорів, у 2007 р. — 92,3%, у 2008 р. — 87,1%, у 2009 та 2010 рр. відповідно — у 95,2 та 80,9% (рис. 4).

Згідно даних контролю імуноструктури до вірусів грипу А, найбільшу кількість імунних осіб було виявлено у 2007 р. до вірусів грипу А(H₁N₁) (сезонний) — 73,6%. У 2008 р. до даного вірусу грипу питома вага імунних осіб зменшилася у 4,8 рази. У 2010 р. лише у 15,6% досліджених сироваток були виявлені захисні титри антитіл до сезонного вірусу грипу типу А (H₁N₁). Водночас ми встановили, що у 2010 р. у 59,5% досліджених сироватках крові донорів виявили захисний титр антитіл до вірусу грипу А (H₁N₁) Каліфорнія (середньоукраїнський показник — 51,0%). Отримані нами дані підтверджують результати інших дослідників про те, що як тільки починає зростати рівень типоспецифічного колективного імунітету, відразу створюються умови

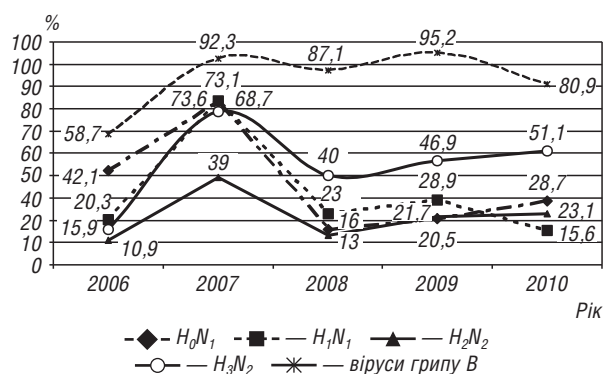


Рисунок 4. Питома вага сироваток крові донорів, які мають захисний титр антитіл до різних типів вірусів грипу

для формування наступного пандемічного варіанту збудника грипу. У 2007 р. у населення області сформувався виражений колективний імунітет до сезонного вірусу грипу А (H₁N₁) і ця обставина сприяла тому, що епідемію грипу в епідсезоні 2009–2010 рр. спричинив пандемічний варіант збудника А (H₁N₁) Каліфорнія. Цей вірус вражав усі вікові групи населення, оскільки типоспецифічний імунітет був відсутній. При наступних епідеміях пандемічного циклу можна очікувати переважно захворювання на грип дітей, так як населення більш старшого віку вже контактувало з вірусом та має до нього імунітет.

На сучасному етапі спостерігається зменшення частки імунних осіб до вірусів грипу А (H₀N₁) на 60,7%, до вірусів грипу А (H₂N₂) — на 40,8%. Водночас, питома вага осіб, імунних до вірусів грипу А (H₃N₂), була стабільно високою і складала у 2008 р. 40,0%, у 2009 р. — 46,9%, у 2010 р. — 51,1% (середньоукраїнський показник у 2010 р. — 60,3%). Таким чином, нами встановлено, що на сучасному етапі найвищі рівні колективного імунітету є до вірусів грипу В, вірусів грипу А (H₁N₁) Каліфорнія, вірусів грипу А (H₃N₂).

Висновки

1. В епідсезоні 2009–2010 рр. у порівнянні з епідсезоном 2008–2009 рр. встановлено зростання ($p < 0,05$) частоти захворюваності населення на ГРВІ та грип відповідно у 3,8 та 1,6 рази. Основною особливістю епідемічного сезону 2009–2010 рр. є початок циркуляції нового пандемічного штаму вірусу грипу А (H₁N₁) Каліфорнія.

2. За період 2005–2011 рр. рівень виявлення антигенів вірусів грипу А та В у носоглоткових змивах пацієнтів зростає ($p < 0,05$). МФА в епідсезоні 2010–2011 рр. виявлено антигенів вірусів грипу А у 2,8 рази, а антигенів вірусів грипу В у 25 рази більше, ніж в епідсезоні 2005–2006 рр.

3. При стабільно високому рівні колективного імунітету до вірусу грипу В протягом 2006–2010 рр. у 2010 р. у 59,5% проведених досліджень до вірусу грипу А (H₁N₁) Каліфорнія та у 51,1% проб до вірусу грипу А (H₃N₂) у сироватці крові донорів виявлені антитіла у титрах 1:40 і вище.

Перспектива подальших досліджень. Лабораторне забезпечення епідеміологічного нагляду за грипом, з одного боку, сприятиме встановленню дійсних показників захворюваності на грип та ГРВІ за рахунок етіологічної розшифровки випадків респіраторної патології, а з іншого, допоможе спрогнозувати динаміку епідемічного процесу та визначити етіологію епідемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грип та його профілактика / за ред. І.В. Дзюблик, В.П. Ширококов. — Київ, 2005. — 192 с.
2. Доан С.І. Порівняльна характеристика сезонних епідемій грипу останнього десятиліття та пандемічного підйому 2009–2010 рр. в Україні / С.І. Доан, А.П. Міроненко, О.С. Голубка [та ін.] // Проф. медицина. — 2010. — № 4 (12). — С. 19–22.
3. Колеснікова І.П. Епідеміологічні особливості грипу в Україні / І.П. Колеснікова, А.П. Маківська // Сімейна медицина. — 2010. — № 2. — С. 14–17.
4. Кузнецов О.К. Условия способствующие появлению вируса гриппа с пандемическими потенциями. Профилактические меры / О.К. Кузнецов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 3 (10). — С. 4–12.
5. Курс эпидемиологии. / В.М. Жданов. — М.: Медгиз, 1958. — 271 с.
6. Марієвський В.М. Епідемічна ситуація з грипу в Україні у 2009–2010 рр. / В.М. Марієвський // Сучасні інфекції. — 2010. — № 1. — С. 4–11.
7. Міроненко А.П. Тенденції епідемічного процесу грипу та підходи до його контролю / А.П. Міроненко, О.М. Скуратовська // Ліки України. — 2005. — № 10. — С. 87–89.
8. Распространение гриппа среди людей и домашних птиц в Узбекистане в 1975–1977 гг. / Ильина Т.С., Максумов С.С., Каримова Д.С. и др. // Мед. журнал Узбекистана. — 1980. — № 1. — С. 42–47.
9. Христофоров Ю.П. Антигенная изменчивость вируса гриппа и структура вирусных популяций / Ю.П. Христофоров, И.С. Фучиж, В.Н. Закусило // Тез. докл. XI Укр. съезда микроб., эпидем. и параз. — Киев, 1985. — Часть 1. — С. 98.
10. Частная эпидемиология / Л.В. Громашевский, Г.М. Вайндрох. — М: Медгиз, 1947. — 380 с.
11. Marvin D.M. Knowledge of zoonoses among those affiliated with the Ontario swine industry: A questionnaire administered to selected producers, allied personnel, and veterinarians / D.M. Marvin, C.E. Dewey, A. Rajic [et. al.] // Foodborne Pathogens and Disease / — 2010. — Vol. 7, № 2. — P. 159–166.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КАК СОСТАВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГРИППОМ И ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Н.Г. Малыш¹, Н.Д. Чемич¹, В.В. Захлебаева¹, Ж.В. Хатынская², В.М. Псарев²

¹Сумский государственный университет

²Сумская областная санитарно-эпидемиологическая станция

Представлены результаты изучения современной этиологической структуры гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Установлено увеличение уровня заболеваемости в эпидсезон 2009–2010 гг. Из клинического материала больных в эпидсезоны 2009–2010 и 2010–2011 гг. чаще всего выделяли вирус гриппа А (H₁N₁). Доказано, что данные вирусологического мониторинга есть важными для прогнозирования динамики эпидемического процесса, определения этиологии эпидемий.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, этиологическая структура, вирусы гриппа.

VIROLOGIC MONITORING AS A COMPONENT OF EPIDEMIOLOGY SUPERVISION AFTER FLU AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

N.G. Malysh¹, M.D. Chemych¹, V.V. Zakhlebayeva¹, Z.V. Khatynskaya², V.M. Psarev²

¹Sumy state university

²Sumy regional sanitary station

The results of study of modern etiologic structure of flu and acute respiratory viral infections are presented. The increase of level of morbidity is set in epidemic season 2009–2010. From clinical materials of patients in epidemic season 2009–2010 and 2010–2011 more frequent than all selected the viruses of flu A (H₁N₁). It is well-proven that information of the virologic monitoring is important for prognostication of dynamics of epidemic process, determinations of etiology epidemics.

Key words: a flu, acute respiratory virus infections, etiological structure, viruses of flu.

Рецензент: д.мед.н. А.П. Міроненко

УДК 615.451:579.24+579.841.1

О.В. Покас

ВИВЧЕННЯ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ З НАНОЧАСТИНКАМИ НА ЗДАТНІСТЬ ДО УТВОРЕННЯ БІОПЛІВОК ШТАМАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

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

*Представлені результати дослідження дії препаратів з наночастинками в різних концентраціях на здатність формування біоплівки штамми *Pseudomonas aeruginosa* та вплив препаратів на вже сформовану біоплівку.*

Ключові слова: біоплівка, *Pseudomonas aeruginosa*, препарати з наночастинками.

На сучасному етапі розвитку мікробіології встановлено, що більшість мікроорганізмів в природних та штучно створених навколишніх середовищах існують у вигляді структурованих, прикріплених до поверхні біоплівок [15]. Бактерії основну частину часу свого розвитку та розмноження знаходяться в матриці біоплівки, прикріпленої до поверхонь багатих поживними речовинами екосистем, і ці прикріплені клітини фізіологічно відрізняються від клітин того ж штаму, які вільно знаходяться в середовищі (планктонні клітини) [13]. Загалом, планктонну стадію можна розглядати лише як спосіб переміщення мікробної клітини від однієї поверхні до іншої, так званий короткочасний стан в житті бактерій. Біоплівки розвиваються на будь-якому матеріалі, який контактує з будь-якою рідиною, де можуть існувати мікроорганізми. Більше того, для жодного виду бактерій не описано існування тільки в планктонному стані при всіх можливих умовах росту [12]. Отже біоплівка — мікробне суспільство, яке характеризується наявністю клітин, прикріплених до поверхонь або одна до одної, розташованих у матриці синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин, і демонструють зміну фенотипу, що проявляється в зміні параметрів росту та експресії специфічних генів [8]. Бактерії, заключені в матриці фрагментів, які відриваються від біоплівок на колонізованому медичному приладі та циркулюють в рідинах тіла, стійко проявляють усі фенотипові характеристики вихідної біоплівки [14]. Інфекційні захворювання, етіологічними чинниками яких є біоплівки, можуть бути спричинені як представниками одного виду, так і спільнотою різних видів бактерій. До

таких відносять інфекції пов'язані з катетеризацією судин, пародонтити, карієс, запалення середнього вуха, муковісцидоз, інфекції сечовивідних шляхів, зокрема бактеріальний простатит, інфекційний ендокардит, мастити тощо [17, 18]. Всі ці захворювання важко піддаються лікуванню, часто рецидивують. Ще не до кінця визначені механізми, завдяки яким мікроорганізми, які здатні утворювати біоплівку, викликають патологічні процеси в макроорганізмі. До таких механізмів відносять відрив клітин від біоплівок розташованих на медичних приладах і вихід їх в кров'яне русло або в сечовивідні шляхи; синтез мікроорганізмами біоплівок особливих ендотоксинів; збільшена резистентність біоплівок до компонентів імунної системи хазяїна; поява в біоплівці популяції надстійких до антимікробної терапії мікроорганізмів, наприклад, шляхом обміну плазмідами, які містять гени, відповідальні за резистентність до антибіотиків [20, 21]. Отже, в сучасний період для боротьби з біоплівками ведуться наукові пошуки заходів, які спрямовані на попередження первинного інфікування імплантантів, мінімізацію початкової адгезії мікробних клітин, розробку методів проникнення через матрикс біоплівки різних біоцидів з метою пригнічення зв'язаних біоплівкою клітин, руйнування матриксу. А також пошук препаратів, здатних не тільки запобігати утворенню біоплівок, але й руйнувати вже утворені біоплівки [2].

В літературі наводяться дані щодо здатності антибіотиків в субінгібуючих концентраціях впливати на біоплівку, утворену різними мікроорганізмами, впливу екзогенних протеолітичних ферментів [8, 11, 19].

Особливу увагу в останні роки привертають препарати з вмістом наночастинками металів, зокрема срібла, що мають протимікробну дію [7]. Наночастинки — нове покоління стану речовин з особливими властивостями, вони відносяться до дисперсних систем, які знаходяться в діапазоні між колоїдами та молекулами. Наночастинки срібла мають надзвичайно велику активну площу поверхні,

© О.В. Покас

що збільшує зону контакту срібла з бактеріальною клітиною і підвищує бактерицидну дію. Застосування срібла та інших металів у вигляді наночастинок дозволяє у сотні разів зменшити їх концентрацію із збереженням бактерицидної та зменшенням токсичної дії [10]. Наводяться дані, що бактерицидна, бактериостатична, хімотерапевтична активність наноаквохелатів металів у значній мірі зумовлена їх квантовими властивостями (корпускулярними і хвильовими), внаслідок чого порушується структура і функція бактеріальної стінки, плазмід, а також адгезивна здатність бактерій [3]. **Метою нашої роботи** було вивчити дію препаратів з наночастинками срібла, міді, суміші срібла з міддю на утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* та впливу на вже сформовану біоплівку.

Матеріали та методи дослідження

В роботі використовували клінічні штамми *Pseudomonas aeruginosa*, виділені з ран у хворих з інфекціями області хірургічного втручання. Досліджували наступні препарати:

- 1). Препарат з наночастинками Cu в концентрації 500 мг/л,
- 2). Препарат з наночастинками Ag в концентрації 500 мг/л,
- 3). Препарат з наночастинками Ag+Cu в концентрації 500 мг/л.

Розчини виготовлені згідно Патенту України № 49050 способом Каплуненка-Косінова [5, 9] та люб'язно надані нам компанією "Наноматеріали і нанотехнології".

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препаратів з наночастинками проводили методом серійних розведень в бульоні згідно [4]. Використовували тест-штами *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Тест-культури попередньо вирощували 18–20 год. при 37°C на 2% м'ясо-пептонному агарі (рН 7,2–7,4), змивали фізіологічним розчином, стандартизували за стандартом мутності 0,5 McFarland, робили розведення до концентрації 10000/мл. Суспензію засівали по 0,2 мл (2000 клітин) у пробірки, які містили по 2 мл середовища з досліджуваним препаратом відповідної концентрації (в контролі — без препарату). Пробірки інкубували в термостаті при 37°C впродовж 24 год. Оцінювали візуально по наявності росту мікроорганізмів в пробірках. Для підтвердження результату робили висіви з 3-х останніх пробірок з відсутнім ростом.

Дослідження здатності до формування біоплівок мікроорганізмами проводили згідно [6].

Бактеріальні культури вирощували в триптиказо-соєвому бульоні (ТСБ), виробництва bioMerieux (Франція) при температурі 37°C. Препарати з наночастинками в концентраціях 0,37, 0,75 та 1,55 мг/л вносили в різні строки формування біоплівки: разом з мікробною масою (інкубували 24 год.) та після росту біоплівки протягом 48 год. (інкубація з препаратами 24 год.). Кількість сформованої біоплівки оцінювали на мікро-спектрофотометрі (Rayto RT-2100C Microplate Reader) за довжиною хвилі 630 нм по інтенсивності забарвлення спирту. Кількісним визначенням ступеня утворення біоплівок слугували значення оптичної густини (ОД ОГ).

Отримані кількісні результати досліджень піддавали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної статистики з розрахунком середньої арифметичної (М), середньоквадратичного відхилення (σ), помилки середньої арифметичної (m), оцінкою достовірності розбіжностей за критерієм Ст'юдента (t), з урахуванням рівня значущості (p) та із використанням програми "Біостат" [1].

Результати та їх обговорення

Результати визначення мінімальної інгібуючої концентрації препаратів з наночастинками у вихідних концентраціях показав, що МІК препарату з Ag становить для *S. aureus* і *P. aeruginosa* — 3,1 мг/л, для *E. coli* — 0,18 мг/л. Препарат з Cu чинив виразну інгібуючу дію на штамми *S. aureus* та *E. coli* в концентрації 12,5 мг/л, а на *P. aeruginosa* — 6,25 мг/л. Препарат який містив і Ag і Cu в рівних пропорціях (по 250 мг/л) найбільш ефективним був по відношенню до *E. coli* — 0,75 мг/л, МІК до *S. aureus* та *P. aeruginosa* становила 1,55 мг/л та 3,1 мг/л відповідно. В цілому, за дією на всі штамми мікроорганізмів, препарат з наночастинками Cu був найменш ефективним, так як МІК була в межах від 12,5 до 6,25 мг/л (рис. 1). Але при додаванні

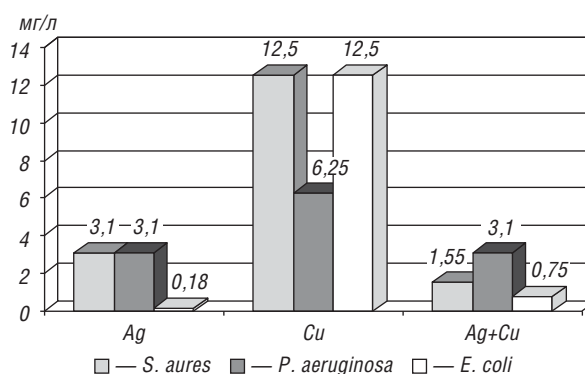


Рисунок 1. Рівні МІК препаратів з наночастинками по відношенню до *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli*

в препарат наночасток Ag в рівних пропорціях значно збільшуються антимікробні властивості, МІК становить 0,75–3,1 мг/л.

Після визначення МІК препаратів, для оцінки впливу на здатність утворювати біоплівки штамми *P. aeruginosa* були обрані субінгібуючі концентрації, а саме: 0,37, 0,75 та 1,55 мг/л. Для визначення дії на формування біоплівки були обрані препарати з Ag та з Ag+ Cu.

Культивування штаму *P. aeruginosa* № 717 з препаратом в концентрації 0,75 мг/л за 24 год призводило до утворення біоплівки в 1,4 разу більшої, але без достовірної різниці порівняно з контролем. Препарат в концентрації 1,55 мг/л та 0,37 мг/л на формування біоплівки даного штаму не впливав. Стосовно штаму № 773 препарат в досліджених концентраціях суттєво не впливав на утворення біоплівки (табл. 1).

Препарат, який містив Ag+Cu, пригнічував утворення біоплівки як штаму № 717 так і № 773. При концентрації 1,55 мг/л біоплівка була меншою в 1,6 разу ($p < 0,05$), а при концентрації 0,75 та 0,37 мг/л — в 1,4 разу у штаму № 717 ($p > 0,05$). На утворення біоплівки штамом № 773 всі три концентрації препарату впливали майже однаково, а саме зменшували її утворення в 1,6 разу ($p < 0,05$) (табл. 2).

Враховуючи вищенаведене, можна сказати, що препарат з Ag+Cu є більш діючим, ніж препарат тільки з Ag, оскільки перший призводить

до утворення менш кількісної біоплівки даними штамми.

Однією з важливих задач сучасної медицини є не тільки створення препаратів що запобігають утворенню біоплівок мікроорганізмами, а також і здатних зруйнувати вже сформовану біоплівку. Тому була досліджена здатність препаратів діяти на вже сформовану біоплівку протягом 24 та 48 год.

Встановлено, що при внесенні препарату з Ag в різних концентраціях через 24 год інкубації кількість біоплівки, утвореної штамом *P. aeruginosa* № 717 ($0,7 \pm 0,075$; $0,74 \pm 0,04$; $0,65 \pm 0,015$ ОД ОГ) збільшилась в 1,2–1,3 разу в порівнянні зі штамом інкубованим 48 год без препарату ($0,55 \pm 0,02$ ОД ОГ) ($p > 0,05$). Стосовно штаму № 773 препарат в концентрації 0,75 мг/л зменшував її майже в 2 разу ($0,3 \pm 0,1$ ОД ОГ), в концентрації 0,37 мг/л — збільшував в 1,2 разу ($0,78 \pm 0,11$ ОД ОГ) в порівнянні зі штамом інкубованим без препарату ($0,64 \pm 0,05$ ОД ОГ) ($p > 0,05$) (рис. 2).

Препарат з Ag+Cu виражено впливав на сформовану біоплівку протягом 24 год., а саме призводив до її зменшення, причому майже на одному рівні в усіх концентраціях. Так біоплівка (від $0,166 \pm 0,02$ до $0,198 \pm 0,03$ ОД ОГ) зменшилась у штаму № 717 майже в 2,75 разу ($p < 0,05$), а у штаму № 773 — від 4,9 разу при концентрації 1,55 мг/л ($0,129 \pm 0,035$ ОД ОГ) до 7,1 при 0,37 мг/л ($0,093 \pm 0,04$ ОД ОГ) ($p < 0,05$), без достовірної різниці між концентраціями препарату (рис. 3).

Таблиця 1. Кількісна оцінка біоплівки, утвореної за 24 год штамми *P. aeruginosa* без препарату та з препаратом з наночастинками Ag

№ штаму	Кількість біоплівки за 24 год культивування (М + m ОД ОГ)			
	Без препарату (контроль)	З додаванням препарату Ag (мг/л)		
		1,55	0,75	0,37
<i>P. aeruginosa</i> 717	$0,31 \pm 0,045$	$0,3 \pm 0,0045$	$0,43 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,07$
<i>P. aeruginosa</i> 773	$0,48 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,16$	$0,48 \pm 0,14$	$0,46 \pm 0,08$

Таблиця 2. Кількісна оцінка біоплівки утвореної за 24 год штамми *P. aeruginosa* без препарату з та з препаратом Ag+Cu

№ штаму	Кількість біоплівки за 24 год культивування (М + m ОД ОГ)			
	Без препарату (контроль)	З додаванням препарату Ag+Cu (мг/л)		
		1,55	0,75	0,37
<i>P. aeruginosa</i> 717	$0,31 \pm 0,045$	$0,189 \pm 0,02$	$0,218 \pm 0,035$	$0,228 \pm 0,035$
<i>P. aeruginosa</i> 773	$0,48 \pm 0,03$	$0,289 \pm 0,03$	$0,305 \pm 0,05$	$0,298 \pm 0,05$

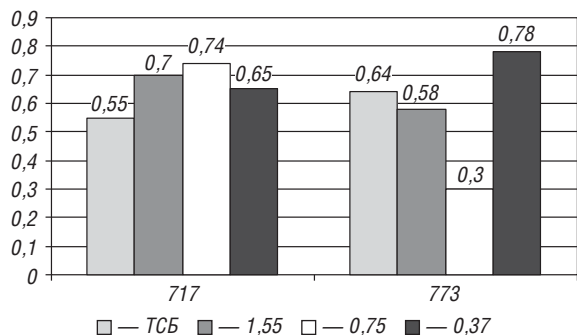


Рисунок 2. Кількісна оцінка біоплівки, утворених штамами *P. aeruginosa* за 48 год без препарату та в присутності різних концентрацій препарату з Ag

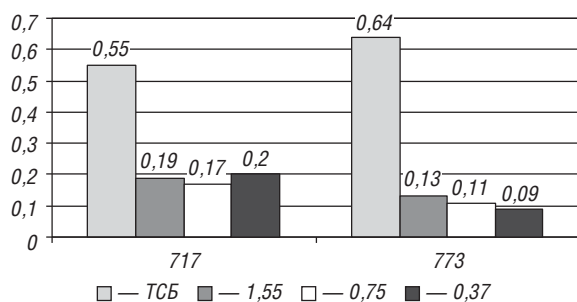


Рисунок 3. Кількісна оцінка біоплівки, утворених штамами *P. aeruginosa* за 48 год без препарату та в присутності різних концентрацій препарату з Ag+Cu

При внесенні препарату з Ag в різних концентраціях через 48 год інкубації кількість біоплівки, утвореної штамами *P. aeruginosa*, зменшилась (рис. 4). При дії концентрації 0,37 мг/л майже в 1,4 разу ($0,45 \pm 0,05$ ОД ОГ), при інших концентраціях — в 1,6 разу ($0,39 \pm 0,09$) ($p < 0,05$) зменшилась біоплівка у штаму № 717 в порівнянні зі штамом інкубованим 72 год без препарату ($0,62 \pm 0,02$ ОД ОГ). А біоплівка штаму № 773 — в 2,9 разу при концентрації 1,55 мг/л ($0,27 \pm 0,05$ ОД ОГ) та в 2,5 разу ($p < 0,05$) при концентраціях 0,75 та 0,37 мг/л ($0,31 \pm 0,035$ ОД ОГ) в порівнянні зі штамом інкубованим 72 год без препарату ($0,78 \pm 0,02$ ОД ОГ).

Препарат Ag+Cu призводив до зменшення утворення біоплівки штамом № 717 в 1,3–1,5 разів ($0,42 \pm 0,045$ до $0,47 \pm 0,015$ ОД ОГ) ($p < 0,05$), а штамом № 773 майже в 2,2–2,7 р. ($0,29 \pm 0,02$ — $0,36 \pm 0,03$ ОД ОГ) ($p < 0,05$), при дії на вже сформовану за 48 год. біоплівку в порівнянні з біоплівками утвореними без препарату протягом 72 год. (рис. 5).

Препарат з Cu також зменшував біоплівку в 1,3–1,4 разу ($0,43 \pm 0,045$ — $0,47 \pm 0,05$ ОД ОГ) ($p < 0,05$) утворену штамом № 717 та в 2,7–1,8 разу ($0,29 \pm 0,08$ — $0,43 \pm 0,11$) ($p < 0,05$) на утворену штамом № 773 (рис. 6).

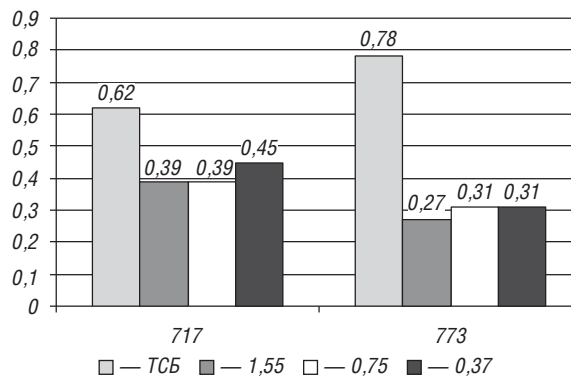


Рисунок 4. Кількісна оцінка біоплівки утворених штамами *P. aeruginosa* за 72 год без препарату та в присутності різних концентрацій препарату з Ag

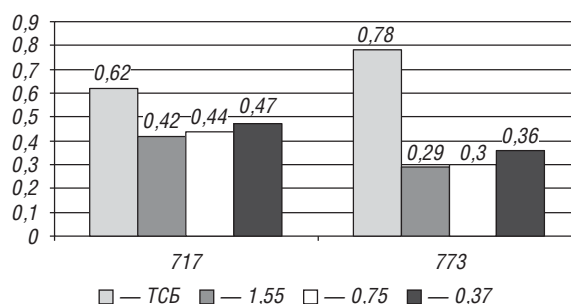


Рисунок 5. Кількісна оцінка біоплівки, утворених штамами *P. aeruginosa* за 72 год без препарату та в присутності різних концентрацій препарату з Ag+Cu

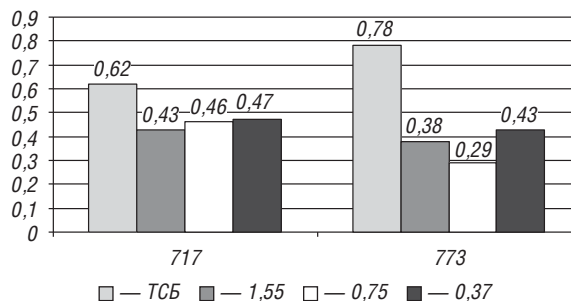


Рисунок 6. Кількісна оцінка біоплівки, утворених штамами *P. aeruginosa* за 72 год без препарату та в присутності різних концентрацій препарату з Cu

Висновки

1. Препарат з наночастинками Ag+Cu при його внесенні в концентраціях 0,37, 0,75 та 1,55 мг/л безпосередньо на початку культивування штамів *P. aeruginosa* призводить до пригнічення утворення бактеріальної біоплівки.

2. Препарат з наночастинками Ag+Cu при внесенні в біосистему із уже сформованими за 24 год штамами *P. aeruginosa* біоплівками призводив до їх суттєвого зменшення.

3. Препарати з наночастинками Ag, Cu, Ag+Cu при внесенні в біосистему із сформованими за

48 год біоплівками штамми *P. aeruginosa* призводили до значного їх зменшення при всіх досліджених концентраціях.

Перспективи подальших досліджень поляга-

ють у визначенні дії препаратів з наночастинками на формування біоплівок іншими видами мікроорганізмів, включаючи грампозитивні бактерії та гриби роду *Candida*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. — Л.: Медгиз. — 1962. — 179 с.
2. Белобородова Н.В. Микробные биопленки / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов // 5-я Московская конф. "Гнойно-септические заболевания у детей". — 2009. — С. 7–38.
3. Борисович В.Б. Антимікробні властивості та хіміотерапевтична активність наноаквахелатів металів / В.Б. Борисович, Борисевич В.Б. (мол.) // "Наноматеріали в біології. Основи нановеоеринарії". — Київ. — 2010. — С. 27–33.
4. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". Київ. — 2007. — 79 с.
5. Патент України № 49050. Спосіб Каплуненко-Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології // Косінов М.В., Каплуненко А.Г. / МПК (2009): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C53/00, B82B 3/00. опубл. 12.04.2010, бюл. № 7/2010.
6. Романова Ю.М. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова // Журнал микробиологии. — 2006. — № 4. — С. 38–42.
7. Сердюк А.М. Антимікробная активность наночастиц серебра в стабилизированных растворах и коллоидной системы на основе высокодисперсного кремнезема / А.М. Сердюк, А.И. Мищенко, Е.В. Сурмашева [и др.] // Профилактика медицина. — 2009. — № 4. — С. 12–16.
8. Тец В.В. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии / В.В. Тец, Г.Ю. Кнорринг, Н.К. Артеменко // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 29, № 12. — С. 9–13.
9. ТУ У15.8–35291116–008:2009 "Розчини водні карбоксилатів".
10. Чехун В.Ф. Про перспективи використання нанотехнологій в клінічній онкології // Здоров'я України". — 2010. — С. 40–45.
11. Cerca N. Effect of growth in the presence of subinhibitory concentrations of dicloxacillin on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* biofilms / N. Cerca // Applied and environmental microbiology. — 2005. — № 12. — P. 8677–8682.
12. Christensen B.E. The role of extracellular polysaccharides in biofilms / B.E. Christensen // J. Biotechnol. — 1989. — № 10. — P. 181–202.
13. Costerton J.W. Microbial biofilms / J.W. Costerton, Z. Lewandowski, D.E. Caldwell // Annual review of Microbiology. — 1995. — № 49. — P. 711–745.
14. Costerton J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // Science. — 1999. — № 284. — P. 1318–1322.
15. Davey M.E. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics / M.E. Davey, G.A. O'Toole // Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2000. — Vol. 64, № 4. — P. 847–867.
16. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clinical microbiology reviews. — 2002. — Vol. 15, № 2. — P. 167–193.
17. Dubravka M. Slime production and biofilm forming ability by *Staphylococcus aureus* bovine mastitis isolates / M. Dubravka, S. Lazic, V. Branka // Acta Veterinaria. — 2010. — Vol. 60, № 2–3. — P. 217–226.
18. El-Shekn N.A. In vitro activity of some antimicrobial agents against intact and disrupted biofilm of *Staphylococci* in the indwelling vascular catheter patients / N.A. El-Shekn, A.M. Ayoub, H.H. El-Hendawy // World Applied Science Journal. — 2010. — № 10. — P. 108–120.
19. Nalca Y. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach / Y. Nalca, L. Jansch // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — № 50. — P. 1580–1688.
20. Rioufol C. Quantitative determination of endotoxins released by bacterial biofilms / C. Rioufol, C. Devys, G. Mounier, M. Perraud, D. Goulet // J. Hosp. Infect. — 1999. — № 43. — P. 203–209.
21. Roberts A. Transfer of a conjugative transposon, Tn5397 in a model oral biofilm / A. Roberts, J. Pratten, M. Wilson, P. Mullany // FEMS Microbiol. Lett. — 1999. — № 177. — P. 63–66.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ С НАНОЧАСТИЦАМИ НА СПОСОБНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Е.В. Покас

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

Представлены результаты исследования действия препаратов с наночастицами в различных концентрациях на способность формировать биопленки штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и влияние препаратов на уже сформированную биопленку.

Ключевые слова: биопленка, *Pseudomonas aeruginosa*, препараты с наночастицами.

THE STUDYING OF THE EFFECT OF THE DRUGS WITH NANOPARTICLES UPON THE CAPACITY TO FORM BIOFILMS BY STRAINS *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

O.V. Pokas

SI "The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine"
The results of the investigation of the effect of the drugs with nanoparticles in various concentrations upon the capacity to form biofilms by strains *Pseudomonas aeruginosa* and the influence of the drugs upon the formed biofilm are presented.

Key words: biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, drugs with nanoparticles.

Рецензент: к.мед.н. І.В. Фільчаков

УДК: 616-002.36-036.5-095.001.4

О.И. Скаковская, Д.А. Степанский, Г.Н. Кременчуцкий, А.Л. Дроздов

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИСЕПТИКАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФЛЕГМОНЫ КРЫС

Днепропетровская государственная медицинская академия

В работе дана сравнительная характеристика микробного пейзажа интактной кожи крыс и при развитии флегмоны, определялась чувствительность выделенных микроорганизмов к антисептикам. Показана значимая роль антисептиков в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей.

Ключевые слова: флегмона, микрофлора, антисептики.

Проблема хирургической инфекции на сегодняшний день является важной и актуальной. Гнойно-септические заболевания ежегодно поражают миллионы людей и в структуре смертности населения от инфекционной патологии занимают ведущее место во всех развитых странах мира, при этом отмечается неуклонный рост числа больных с флегмонами [4, 5].

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний и, в частности флегмон, продолжает оставаться сложной и до конца не решенной проблемой. У лиц пожилого возраста, пациентов с иммунодефицитом, сопутствующей патологией (сахарный диабет, сосудистые заболевания и т.д.) гнойно-инфекционные заболевания, составляющие по данным разных авторов от 12% до 15% в структуре хирургических заболеваний, протекают более продолжительно и с осложнениями.

Высокая изменчивость микрофлоры, определяет ее приспособительные возможности к не-

благоприятным воздействиям внешней среды и действию антисептиков [1, 8, 9]. Традиционно для лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной природы применяются антибиотики, однако рост резистентности микрофлоры активизирует поиск альтернативных методов борьбы с ней. Одним из возможных вариантов является использование антисептиков, спектр действия которых охватывает не только большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и грибы. Кроме того, антисептики можно считать реальным способом борьбы с госпитальными антибиотикорезистентными штаммами.

Цель исследования: определить чувствительность к антисептикам микроорганизмов-возбудителей флегмоны экспериментальных животных.

В задачи исследования входило:

1. Выявить возбудителей флегмоны в эксперименте.
2. Дать сравнительную характеристику микробного пейзажа интактной кожи крыс и очага экспериментальной флегмоны.
3. Определить чувствительность возбудителей флегмон к исследуемым антисептикам *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы исследования:

В исследовании задействовано 30 крыс линии Вистар. Крысы весом 200–250 грамм, самцы,

содержались в стандартных условиях вивария Днепропетровской государственной медицинской академии. У всех животных флегмона вызывалась подкожным введением раствора формалина [2]. Определение микробного пейзажа интактной кожи крыс осуществлялось с помощью посевов на комплект питательных сред: кровяной агар (КА), желточно-солевой агар (ЖСА), агар ЭНДО и среду Сабуро. Чашки с посевами инкубировались при температуре 37°C в течение 48 часов. Дальнейшая идентификация проводилась по общепринятым методикам. [7]. Животные были разбиты на 5 групп по 6 животных в каждой:

- 1 — контроль, флегмона ничем не обрабатывалась;
- 2 — флегмона обрабатывалась стериллиумом;
- 3 — флегмона обрабатывалась фурациллином;
- 4 — флегмона обрабатывалась гембаром;
- 5 — флегмона обрабатывалась левомеколем.

Обработка антисептиками осуществлялась 2 раза в сутки в течение 7 дней. Левомеколь, хотя и не является антисептиком, был взят в исследование по причине широкого применения в клинике.

Выделение и идентификация возбудителей осуществлялись по общепринятым методикам [3, 7]. Эффективность исследуемых препаратов *in vitro* оценивали с помощью диффузионного метода по наличию зон задержки роста вокруг исследуемого препарата [6]. Стандартный инокулум (который соответствовал 0,5 по стандарту Мак-Фарланда, то есть содержал приблизительно $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/см³) наносили пипеткой на поверхность чашки Петри с агаром Мюллера-Хинтона в объеме 1–2 см³, равномерно распределяли по поверхности покачиванием, избыток инокулума удаляли пипеткой. Подсушивали при комнатной температуре в течение 10–15 мин. С соблюдением стерильности делались лунки в агаре диаметром 5 мм, в которые закапывались исследуемые препараты — стериллиум, гембар, левомеколь — цельные и фурациллин 1:5000 (растворитель — изотонический раствор натрия хлорида) Результаты оценивали по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов вокруг лунки.

Эффективность исследуемых препаратов *in vivo* оценивали по качественному и количественному составу микрофлоры, выделенной из очага флегмоны и визуальной оценке состояния флегмоны. Исследование микробного пейзажа интактной кожи крыс, взятых в эксперимент показало, что видовой состав интактной кожи крыс не однороден (*S. saprophyticus*, *E. coli*, плесневые

грибы). В 43,3% случаев отмечалось сочетанное присутствие данных микроорганизмов.

Результаты и их обсуждение:

Через неделю после моделирования (рис. 1), у всех животных в очаге флегмоны наблюдался рост *S. aureus*. Необходимо отметить, что *S. aureus* не были представлены в микробиоценозе кожи интактных крыс, а выделялись только из очага флегмоны. По нашему мнению данный микроорганизм мог попасть в рану из окружающей среды либо возможно из ротовой полости крыс при зализывании ран. Также в 13% в ассоциации со *S. aureus* были выделены *K. pneumoniae* и плесневые грибы. В большинстве случаев (80%) *S. aureus* был выделен в значительном количестве (10^7 – 10^8 КОЕ).

Выделенные из очага флегмоны изоляты тестировались на чувствительность к исследуемым антисептикам. Результаты представлены в таблице 1.

При зоне задержки роста микроба диаметром до 10 мм изолят расценивался как малочувствительный. Зона задержки роста микроба более 10 мм указывала на чувствительность изолята. Чем больше зона задержки роста, тем выше чувствительность микроорганизмов к антисептику. Наибольшую чувствительность *in vitro* *S. aureus* имел к левомеколю ($25 \pm 3,6$). Достаточно хорошую чувствительность *S. aureus* также проявлял к фурациллину и гембару (рис. 2).

K. pneumoniae была наиболее чувствительна к левомеколю. Плесневые грибы проявляли чувствительность только к стериллиуму и гембару.



Рисунок 1. Экспериментальная флегмона у крысы, вызванная введением формалина (7 день)

Таблица 1. Чувствительность возбудителей экспериментальной флегмоны к исследуемым антисептикам *in vitro*.

Вид микроорганизма	Зоны задержки роста в мм, М±м			
	Стериллиум	Фурациллин	Гембар	Левомеколь
<i>S. aureus</i> n=30	8,0±1,5	19,0±2,4	19,0±1,2	25,0±3,6
<i>K. pneumoniae</i> n=5	8,0±0,5	10±0,5	12±0,5	22±0,5
Плесневые грибы n=5	10,0±1,5	0	18±1,0	0



Рисунок 2. Чувствительность *S. aureus* к исследуемым антисептикам

Результаты оценки микробного пейзажа очага флегмоны, после обработки антисептиками (на 7-ой день) представлены в табл. 2.

Наилучшие результаты получены в группе, где флегмона обрабатывалась гембаром — на 7-ой день обработки не выделено ни одного микроорганизма. Относительно хорошие результаты получены в группах 2 и 3, где флегмона обрабатывалась стериллиумом и фурациллином 1:5000 соответственно. Во 2 группе выделен только *S. aureus* у

3 животных, а в третьей группе помимо *S. aureus* выделена *K. pneumoniae*, причем в ассоциации со *S. aureus*. В группе 5, где флегмона обрабатывалась левомеколем, в ассоциации со *S. aureus* выделены плесневые грибы и *C. albicans*. В контрольной группе у всех животных выделялся *S. aureus*, у 2 животных в ассоциации с плесневыми грибами.

В дальнейшем наблюдается тенденция к количественному снижению микроорганизмов вплоть до полной элиминации. Данная тенденция, по видимому, обусловлена активизацией защитных сил макроорганизма, а также бактерицидным действием слюны животных. Необходимо отметить, что заживление раны в контрольной группе проходило в 1,5–2 раза медленнее, чем в других группах.

Выводы

1. Показана гетерогенность видового состава микрофлоры интактной кожи белых крыс, участвовавших в эксперименте, которая представлена сапрофитными (*S. saprophyticus*) и условно-патогенными микроорганизмами (*E. coli*, плесневые грибы), что совпадает с данными литературы.

2. В ходе моделирования флегмоны менялся видовой состав кожи крыс, появлялись новые виды (*S. aureus*, *K. pneumoniae*).

Таблица 2. Состав микрофлоры, выделенной из раневого отделяемого после обработки антисептиками

Вид м/о	К-во изолятов, выделенных из очага флегмоны n=30														
	контроль			стериллиум			фурациллин			гембар			левомеколь		
	n=6			n=6			n=6			n=6			n=6		
	Абс. к-во	КОЕ	%	Абс. к-во	КОЕ	%	Абс. к-во	КОЕ	%	Абс. к-во	КОЕ	%	Абс. к-во	КОЕ	%
<i>S. aureus</i>	6	10 ⁷	100	3	10 ⁶ –10 ⁷	50	1	10 ⁷	17	–	–	–	4	10 ⁷	67
<i>K. pneumoniae</i>	–	–	–	–	–	–	1	50	17	–	–	–	–	–	–
Плесневые грибы	2	10 ⁴	33	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	10 ⁴	33
<i>C. albicans</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	10 ⁴	17

3. В 13% случаев из очага флегмоны выделялись бактериальные ассоциации, представленные *S. aureus*, *K. pneumoniae* и плесневыми грибами.

4. Из гнойно-воспалительного очага часто микроорганизмы выделялись в значительном количестве (10^7 – 10^8), что может свидетельствовать о роли данного возбудителя в развитии флегмоны.

5. В группе, где животных обрабатывали гембаром, ни у одного животного микроорганизмов из раны не выделено. Также хорошую чувствительность к данному препарату показали все выделенные на этапе формирования флегмоны возбудители, в том числе и плесневые грибы.

6. Чувствительность *S. aureus* к левомеколю *in vitro* была наиболее высокой (в среднем 25 мм). Вместе с тем, в группе, где флегмону

обрабатывали левомеколем, у 4 животных из 6 выделен *S. aureus*, что может свидетельствовать о недостаточно эффективном воздействии препарата на этиологического агента *in vivo*. Это может быть обусловлено формированием устойчивости к препарату (ферментативной инактивацией левомицетина, снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки и т.д.). Кроме того, плесневые грибы были нечувствительны к левомеколю, а также во время обработки препаратом из очага выделилась *C. albicans*.

Перспектива дальнейших исследований. Результаты исследования подтверждают значимую роль антисептиков в местном лечении флегмон мягких тканей и подталкивают к поиску новых рациональных подходов к решению данной проблемы.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дудник Ю.В. Перспективы создания препаратов, активных в отношении устойчивых форм бактерий / Ю.В. Дудник // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44 (№ 12). — С. 15–17.
2. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. — 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983. — 383 с.
3. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Методичні рекомендації. — Харків, 2000. — 35 с.
4. Лечение раненых с огнестрельными переломами длинных трубчатых костей в ОВКГ с использованием плазменных потоков / В.И. Хрупкин [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 1997. — № 10. — С. 75–77.
5. Миронов А.Ю. Видовой и количественные показатели микрофлоры при флегмонах челюстно-лицевой области / А.Ю. Миронов, Е.П. Пашков, Е.М. Черноглазова // Стоματοлогия. — 1998. — № 5. — С. 42–43.
6. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів", МВ 9.9.5-143-2007.
7. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 "Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактического учреждений".
8. Теория и практика местного лечения гнойных ран / под ред. Б.М. Даценко. Киев : Здоровье, 1995. — 384с.
9. Яковлев С. Современные проблемы антибиотикорезистентности в стационаре / С. Яковлев // Врач. — 2007. — № 1. — С. 9–12.

ЧУТЛИВІСТЬ ЗБУДНИКІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ФЛЕГМОНИ ЩУРІВ ДО АНТИСЕПТИКІВ

О.І. Скаковська, Д.О. Степанський, Г.М. Кременчуцький, О.Л. Дроздов
Дніпропетровська державна медична академія

Досліджувався мікробний пейзаж інтактної шкіри щурів і при розвитку експериментальної флегмони, визначалася чутливість до антисептиків, виділених мікроорганізмів. У роботі дана порівняльна характеристика мікробного пейзажу інтактної шкіри щурів і при розвитку флегмони. Показана значима роль антисептиків в лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Ключові слова: флегмона, мікрофлора, антисептики.

SENSITIVENESS OF EXCITERS OF EXPERIMENTAL PHLEGMON OF RATS TO THE ANTISEPTICS

O.I. Skakovskaya, D.O. Stepanky, G.N. Kremenchutsky, A.L. Drozdov
Dnepropetrovsk State Medical Academy

The microbial landscape of intact skin of rats was probed and at development of experimental phlegmon, a sensitiveness was determined to the antiseptics, selected microorganisms. Comparative description of microbial landscape of intact the skin of rats is in-process given and at the development of phlegmon. The meaningful role of antiseptics is rotined in treatment of the festering-inflammatory diseases of soft fabrics.

Key words: phlegmon, microflora, antiseptics.

Рецензент: д.м.н., професор О.І. Поліщук

УДК 616.981.45:614.4(477)

Н.К. Шварсалон^{1, 2}, Л.С. Зинич¹, А.Б. Хайтович^{1, 2}

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭПИДНАДЗОРА ЗА ЧУМОЙ В УКРАИНЕ

¹ГУ “Украинская противочумная станция” МЗ Украины²ГУ “Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского”, г. Симферополь

Анализ заболеваемости чумой в мире, состояние активности природных очагов чумы в странах СНГ, результаты мониторинга чумы среди грызунов добытых в портах Крыма свидетельствуют о наличии риска завоза заболевания в Украину. В связи с этим необходимо внесение изменений в существующий эпиднадзор за чумой в Украине.

Ключевые слова: чума, природные очаги, эпидемиологический надзор.

Чума, одно из самых опасных известных человечеству заболеваний, по-прежнему сохраняет высокий эпидемический потенциал, приводит к значительным человеческим жертвам и экономическим потерям. Как зоонозное природно-очаговое особо опасное заболевание чума имеет множественный механизм передачи, высокую летальность (при легочной форме до 100%), самый высокий контактный индекс (0,8), обладает способностью вызывать эпидемические вспышки. Ранее чума входила в группу “карантинные инфекции”, в настоящее время в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005) относится к заболеваниям, которые с высокой вероятностью могут иметь международное значение из-за высокого потенциала опасности для здоровья населения и возможности распространения в международных масштабах [2, 7, 10, 24].

Длительная циркуляция возбудителя в популяции человека во время пандемий позволила получить информацию о причинах возникновения заболевания и приобрести опыт в диагностике, лечении, проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий. Несмотря на это, в мире ежегодно регистрируются случаи чумы у людей, периодически возникают эпидемические вспышки, в основном связанные с циркуляцией возбудителя в природных очагах, которые имеются более чем в 50 странах мира.

Для стран, где нет природных очагов чумы, реальную опасность представляет завоз инфекции

из других регионов, чему способствует интенсификация различных видов транспортных сообщений, внешней и внутренней миграции населения, военные конфликты и экологические катастрофы на территории природных очагов чумы [8, 9, 23].

Цель работы — проанализировать эпидемическую ситуацию по чуме в мире, странах СНГ, выявить современные особенности эпидемического процесса чумы для организации эффективного эпидемиологического надзора за чумой в Украине.

Материалы и методы

В работе для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа чумы были использованы статистические отчеты и информационные сообщения ВОЗ о случаях заболеваний чумой в мире, содержащие информацию за 1954–2010 гг. [20, 21, 23, 26].

Оценка эпизоотической активности природных очагов чумы в странах СНГ за 2000–2010 гг. проводилась по данным Российского Федерального государственного учреждения здравоохранения “Противочумный центр”.

Для определения риска завоза чумы в Украину использованы результаты серологических исследований грызунов на чуму, добытых в наземных объектах портов Крымского бассейна с 2006 по 2010 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel. Для анализа общей динамики уровня заболевания чумой в мире использовано выравнивание динамического ряда по прямой [12]. Визуализация данных и частично статистическая обработка осуществлялась посредством геоинформационной системы (ГИС) с помощью лицензионной программы ArcGis 9.2 (лицензия E 300 3/02) [16, 17].

Результаты и их обсуждение

За 57 исследуемых лет по официальным данным ВОЗ чумой заболело более 100 тыс. человек, летальность составила около 8%. Фактическая

заболеваемость по оценкам экспертов может быть выше [20, 21, 23, 26]. Неполный учет, возможно, обусловлен тем, что уровень организации здравоохранения многих развивающихся стран не позволяет своевременно оценить эпидемическую ситуацию, выявить, изучить состояние природных очагов и лабораторно подтвердить диагноз чумы, а также из-за вероятных экономических потерь в результате нецелесообразного ограничения торговли, международных сообщений и других санкций, вводимых странами.

Анализ заболеваемости чумой с 1954 по 2010 гг. показал, что чума не потеряла своей значимости как особо опасная болезнь. Природные очаги чумы обнаружены на всех континентах, за исключением Австралии и Антарктиды, они располагаются между 55° Северной широты и 40° Южной широты. Случаи заболевания чумой у людей практически ежегодно регистрируются в мире, периодически возникают эпидемические вспышки [20, 21, 23, 26].

В Африке в последние годы регистрируется более 90% всех случаев чумы среди людей. Наибольшая активность эпидемического и эпизоотического процессов отмечается в Демократической республике Конго (ДРК) и Мадагаскаре, где ежегодно выявляется несколько тысяч случаев, однако, лабораторно подтверждается незначительная часть. Крупные вспышки легочной чумы в ДРК регистрировались с 2005 по 2008 г. Во время этих вспышек большое количество случаев бубонной чумы не было зарегистрировано. В 2003 г. бубонная чума среди людей повторно возникла в Алжире (Северная Африка) после 50-ти летнего отсутствия, в 2009 г. — в Ливии после 25 летнего перерыва, что указывает на непрерывающуюся циркуляцию возбудителя чумы в природных очагах этих территорий [21].

В Азии активные природные очаги чумы расположены на большинстве территорий. Активность природных очагов официально регистрируется в России, Казахстане, Узбекистане, Таджикистане, Туркменистане, Монголии и Китае. С начала 90-х годов на этих территориях отмечается рост числа заболеваний чумой среди людей. Практически ежегодно регистрировались единичные случаи заболеваний чумы в Монголии и Казахстане. Вспышка в Индии в 1994 г., когда заболело чумой 876 человек (54 умерло), произошла после 30 лет благополучия. В результате неадекватного и позднего реагирования на вспышку национальных органов здравоохранения данный инцидент повлек значительные экономические потери [23].

В Южной и Северной Америке природные очаги чумы с постоянной активностью существуют в Бразилии, Боливии, Эквадоре, Перу и США. За последнее время чума среди людей почти ежегодно регистрировалась в США, Бразилии и Перу. В США заболеваемость чумой имеет спорадический уровень. В Перу, Эквадоре и Боливии чума у людей регистрировалась преимущественно в виде вспышек с летальностью от 4,5 до 15%. Крупные вспышки чумы происходили в Перу в 1992–1994 г. (1248 случаев) [23].

В Европе природные очаги чумы расположены в Российской Федерации (Чеченская республика, Республика Дагестан, Калмыкия, Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкесия, Ставропольский край, Астраханская область) и европейской части Казахстана.

В СНГ расположены 16 природных и 46 автономных природных очагов, где отмечаются эпизоотии различной интенсивности. Наиболее эпидемически неблагополучной по чуме из стран СНГ является Казахстан, где единичные случаи заболевания людей чумой регистрировались почти ежегодно. Существующая ситуация свидетельствует, что возможен эпидемический процесс, протекающий скрыто, и в других государствах.

С начала девяностых годов отмечается увеличение заболеваемости чумой среди людей в мире, что, вероятно, связано с возросшей активностью природных очагов чумы и регистрацией случаев чумы. Характеристика эпидемического процесса чумы в последние годы позволяет отнести ее к группе так называемых возвращающихся (re-emerging) инфекционных заболеваний, т.к. за последние 20 лет несколько государств сообщили о возникновении заболеваний после 30–50 лет отсутствия: Индия 1994, 2002, 2004 гг., Индонезия 1997 г., Алжир 2003 г., Ливия 2009 г.

Анализ динамики эпидемического процесса чумы в мире за исследуемые 57 лет показывает тенденцию к стабильному повышению уровня заболеваний чумой в мире с ежегодным темпом прироста равным около 8 случаев ($T_{cp}=+0,42\%$) и среднемноголетним уровнем — 1894; два периода подъема, первый — 1966–1974 гг., второй — 1991–2008 гг.; влияние уровней заболеваний чумой по континентам на общемировую тенденцию, первый подъем определяется ростом заболеваемости в Азии, а второй — в Африке; волнообразный характер динамики эпидемического процесса с отклонениями значений количества заболеваний в разные годы от линии среднего многолетнего уровня [3, 12] (рис. 1).

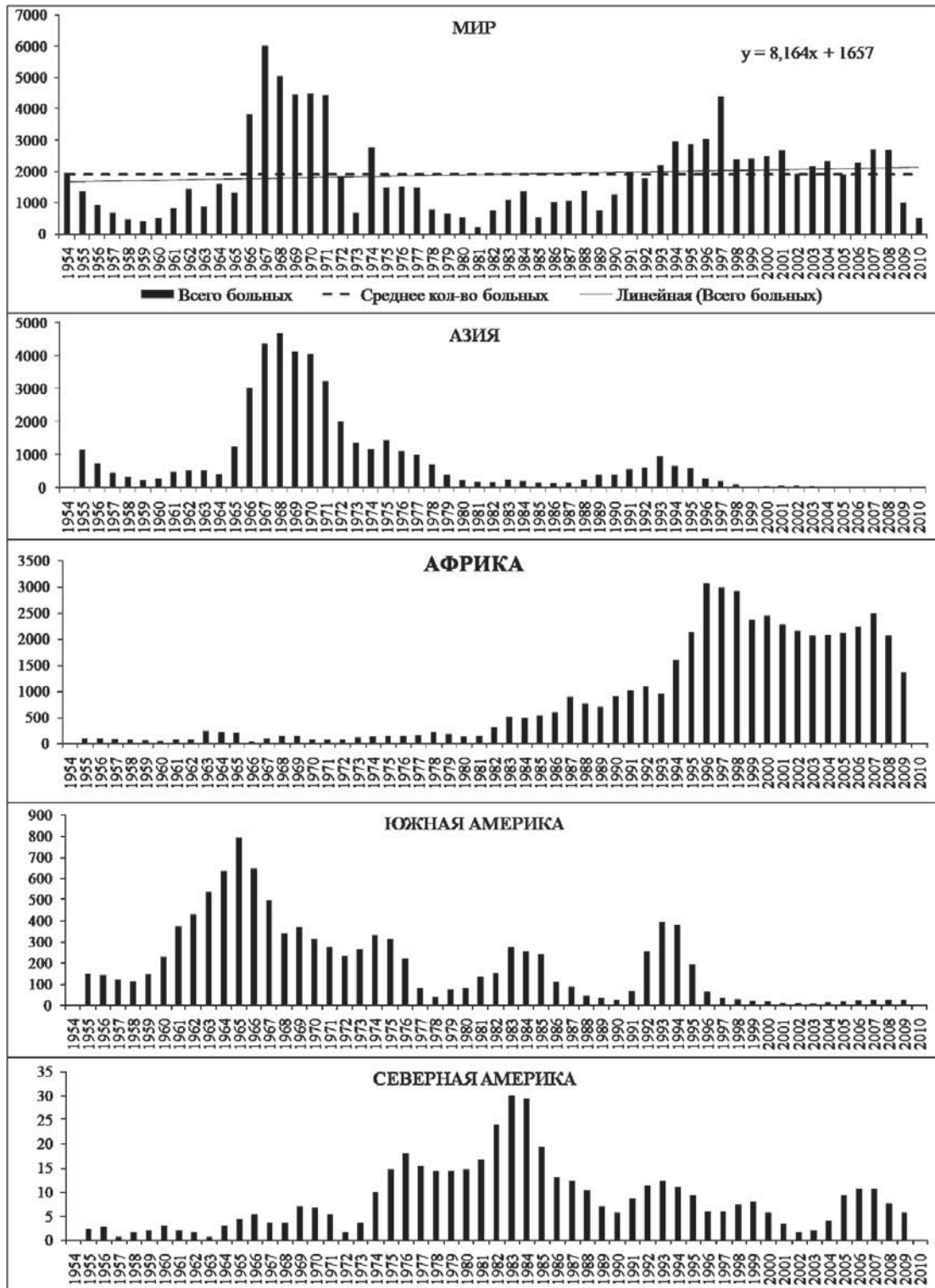


Рисунок 1. Заболевания чумой в мире, 1954–2010 гг. Заболевания чумой по континентам показаны по сглаженным значениям (среднее за соседние три года)

Эпидемический процесс проявлялся на Азиатском, Африканском и Американском континентах. Наибольшее количество заболевших людей зарегистрировано в Африке, а наименьшее —

в Северной Америке. Вместе с тем, в Северной Америке зарегистрированы максимальные показатели средней многолетней летальности (16,7%), вероятно из-за преимущественной регистрации

тяжелых форм чумы. Наибольшее количество стран, вовлеченных в эпидемический процесс, зарегистрировано в Африке [21, 23, 26].

Территория Украины не является эндемичной по чуме, однако ее природно-климатические условия, обеспечивающие существование фауны потенциальных носителей и переносчиков инфекции, в сочетании с развитой сетью транспортных путей сообщения и интенсивными международными грузовыми и пассажирскими потоками, позволяют предполагать определенную эпидемическую опасность заноса и распространения этого заболевания [11, 18].

Ближайшие к границам Украины природные очаги чумы находятся в Российской Федерации, так часть Прикаспийского Северо-Западного степного природного очага чумы расположена на юго-востоке Ростовской области, что непосредственно граничит с восточными регионами Украины — Донецким и Луганским, где еще в первой половине прошлого столетия, в Заветненском и Ремонтненском районах (в 350 км от восточной границы Украины), отмечались вспышки заболеваний чумой, а последний случай заболевания отмечен в 1970–1979 гг. [1, 13]. Эпизоотическая активность Прикаспийского Северо-Западного очага сусликового типа регистрировалась в 1990 г. Очаг находится в непосредственной близости от Волго-Уральского песчаного природного очага чумы, который определяют как “супер эпизоотический” и, в настоящее время, наиболее активный и эпидемически опасный на территории стран бывшего СССР [5, 13]. В период активизации эпизоотического процесса чумы в СНГ в 1999 г. появилась реальная опасность распространения чумы из Республики Казахстан, когда в 4 природных очагах возникло 5 эпидемических очагов (внутрисемейная передача возбудителя и вспышечный характер проявления). Тогда 3-е больных чумой, из 9-ти выявленных, были сняты с поезда на железнодорожной станции в Бейнеу, Республика Казахстан [14]. События показали, что наземные транспортные связи имеют определенное значение в заносе чумы на другие, прежде всего смежные, территории.

В Армении, Казахстане, Узбекистане и Российской Федерации за период с 2006 по 2009 гг. выделено 1466 культур возбудителя чумы, что свидетельствует об активности эпизоотического процесса в природных очагах чумы этих стран.

На территории Украины нет природных очагов чумы, однако, протяженные границы и интенсивные транспортные связи различных видов со

странами, в которых существуют активные природные очаги чумы, определяют опасность заноса (завоза) инфекции на территорию государства с последующими эпидемическими осложнениями [4, 19, 23].

Выборочный мониторинг циркуляции мышевидных грызунов на судах морского флота и территорий портов в Автономной республике Крым, имеющих международные судоходные связи со странами, неблагополучными по чуме, показал, что риск завоза чумы на территорию Украины морским транспортом сохраняется. Это подтверждается позитивными результатами серологического исследования сывороток крови:

- черных крыс на транспортно-рефрижераторном судне “Ейский лиман”, которое прибыло в морской рыбный порт Севастополь (1989 г.), когда впервые в портах СССР и СНГ были выявлены антитела к возбудителю чумы;
- серой крысы, отловленной на территории порта Керчь, Автономная Республика Крым, в апреле 2008 г., когда были выявлены антитела к чумному микробу с помощью РПГА в титре 1:2560 (эритроцитарный чумной антигенный диагностикум с. 12), специфичность реакции подтверждена РТПГА в титре 1:320. Указанные исследования проводились в плановом порядке в Украинской противочумной станции (г. Симферополь) в рамках постоянного мониторинга за циркуляцией возбудителя чумы среди грызунов, отловленных в портах Крыма, совместно с Крымской бассейновой СЭС.

Основным аспектом профилактики чумы является эпидемиологический надзор, существенный компонент которого — это оперативное слежение за эпизоотическим состоянием природных очагов, выполняемое противочумными учреждениями путем эпизоотологического обследования.

Эпиднадзор за чумой следует проводить, как в энзоотических, так и не энзоотических странах, но дифференцировано с различным объемом и задачами в зависимости от наличия природных очагов чумы, при этом в странах, где их нет, эпиднадзор должен быть направлен на предупреждение завоза и последующего распространения данного заболевания.

В Украине и других государствах, где природные очаги чумы отсутствуют, эпидемиологический надзор, по нашему мнению, должен проводиться в нескольких основных направлениях: своевременное выявление источников чумы и создание эффективной информационно-аналитической системы надзора за чумой.

Для реализации своевременного выявления источников завозной инфекции необходимо исследование грызунов и эктопаразитов в местах их вероятного проникновения на территорию государства (на любых видах транспорта, прибывающих из неблагополучных по чуме стран, на территории пунктов пропуска, имеющих транспортные связи с неблагополучными по чуме регионами); а также обследование (эпидемиологическое и бактериологическое) больных людей с подозрением на чуму, для чего целесообразно разработать и внедрить стандартное определение случая чумы (дифференцировано в зависимости от клинических форм) для целей национального эпиднадзора.

Всемирной организацией здравоохранения и Центром по контролю заболеваний США разработаны стандартные определения случая чумы, не учитывающие эпидемиологические данные, и которые подходят для территорий, имеющих природные очаги чумы [6, 22, 25]. Используя мировой опыт разработки и применения стандартных определений, считаем, что для Украины — страны, на территории которой нет природных очагов чумы, необходимо дать определение вероятного и подтвержденного случая с учетом того, что возможен только занос (завоз) чумы больным человеком и (или) возбудителя с грызунами или эктопаразитами:

- вероятный — клинические данные (лихорадка, озноб, головная боль, выраженная слабость

(общие характеристики), чрезвычайно болезненное увеличение лимфатических узлов (бубонная форма), кашель с кровавистой мокротой, боли в груди, затрудненное дыхание (легочная форма) и др.) и эпиданамнез (посещение стран, где имеются территории, неблагополучные по чуме, в пределах инкубационного периода, контакт с больным чумой человеком (животным), работа с возбудителем чумы в лаборатории);

- подтвержденный — клинические данные, эпиданамнез (подобно подозрительному случаю) и лабораторное подтверждение (положительный результат серологических, бактериологических, биологического методов, ПЦР-исследований).

Как показывает опыт внедрения наблюдения за различными инфекциями в современных условиях в разных странах, эффективность эпиднадзора зависит, в том числе, и от полноты, достоверности информации по эпидемической ситуации по чуме, активности природных очагов в мире и др., то есть данные должны собираться и анализироваться системно, стандартно. Для этого необходимо формирование и функционирование информационно-аналитической системы в рамках эпиднадзора за чумой (рис. 2).

Важным направлением в профилактике чумы в государстве является также организация комплекса мероприятий, препятствующих распространению чумы и направленных на быструю локализацию и



Рисунок 2. Примерная схема эпидемиологического надзора за чумой в Украине

ликвидацию ее очагов: разработка планов действий, подготовка кадров, планирование госпитальной базы (госпиталь, провизор, изолятор, обсерватор, штаты, количество коек и т.д.) и др.

Таким образом, учитывая актуальность проблемы чумы в мире и наличие риска завоза инфекции в Украину, необходимо внести изменения в существующую систему эпиднадзора за чумой, что позволит снизить риски проникновения и распространения чумы в государстве и интегрироваться в мировую систему эпиднадзора.

Выводы:

1. Ретроспективный анализ заболеваемости чумой в мире выявил эпидемиологические особенности чумы в современный период: проявление чумы в качестве “re-emerging” инфекционного

заболевания, высокую эпизоотическую активность природных очагов чумы в странах, с которыми Украина имеет тесные международные связи.

2. Результаты планового мониторинга за чумой в Украине указывают на наличие риска завоза инфекции, что может привести к эпидемическим осложнениям.

3. Основой эпиднадзора за чумой в Украине должна быть информационно-аналитическая система, включающая анализ эпидемической ситуации и активности природных очагов чумы в мире, своевременное выявление источников чумы среди грызунов и людей.

Перспективы дальнейших исследований связаны с необходимостью детализации и внедрения в повседневную практику системы постоянного государственного мониторинга чумы в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

- Анализ эпидемических проявлений чумы в СССР в 1940–1990 гг. / Кологоров А.И., Кокушкин А.М., Васенин А.С и др. // Эпизоотология и профилактика ООИ в антропогенных ландшафтах. — Саратов, 1990. — С. 144.
- Арутюнов Ю.И. Уроки эпидемии чумы в Индии / Ю.И. Арутюнов, Э.А. Москвитина, Б.Н. Мишанькин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 1. — С. 12–17.
- Беляков В.Д. Эпидемиология / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
- Бурделов Д.С. Некоторые сведения о природных очагах чумы СНГ / Д.С. Бурделов, А.К. Касенова, Б.В. Махнин // Вторая Межгосударственная научно-практич. конф. по взаимодействию стран-участников СНГ в области сан. охраны территории: тез. докл. — Алма-Ата, 2001. — С. 98–100.
- Гражданов А.К. Общий анализ и современное эпизоотическое состояние Волго-Уральского песчаного природного очага чумы / А.К. Гражданов // Проблемы особо опасных инфекций : сб. науч. трудов. — Саратов, 2001. — Вып. 83. — С. 46–53.
- Зуева Л.П. Эпидемиология: учебник / Л.П. Зуева, Р.Х. Яфаев. — СПб: ООО “Издательство ФОЛИАНТ”, 2005. — 752 с.
- К оценке эпидемиологической опасности в зонах чрезвычайных ситуаций / А.А. Шапошников, А.С. Володин, П.К. Шумилов и др. // Военно-мед. журн. — 1998. — Т. 319, № 8. — С. 48–54.
- Кутырев В.В. Актуальные проблемы особо опасных инфекционных болезней и санитарная охрана территорий в современных условиях / В.В. Кутырев // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 2008. — № 1. — С. 17–23.
- Лопатина Н.В. Эпизоотическое состояние природных очагов чумы, расположенных на территориях России и других стран СНГ / Н.В. Лопатина, Б.Н. Мишанькин, Э.А. Москвитина // ЗНиСО. — 1995. — № 9 (30). — С. 9–12.
- Международные медико-санитарные правила (2005 г.) / [2-е изд.]. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2008 г. — 90 с.
- Могилевский Л.Я. Влияние транспортных перевозок и миграции населения на эпидемическую ситуацию по особо опасным инфекционным болезням / Л.Я. Могилевский, Е.А. Егорова // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2005. — № 2. — С. 11–19.
- Применение статистических методов при анализе инфекционной заболеваемости (методическое письмо) / Министерство здравоохранения УССР, Киевский институт усовершенствования врачей, Киевский институт эпидемиологии, микробиологии и паразитологии. — 4-я военная типография: Киев, 1969. — 32 с.
- Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири / под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. — ОАО “Издательство “Медицина”: Москва, 2004. — 192 с.
- Проблемы санитарной охраны территории государств-участников Содружества Независимых Государств в современных условиях / Г.Г. Онищенко, Ю.М. Федоров, В.В. Кутырев, В.П. Топорков // Проблемы особо опасных инфекций: сб. науч. трудов. — Саратов, 2001. — Вып. 82. — С. 3–14.
- Руководство по ландшафтно-эпизоотическому районированию природных очагов чумы Средней Азии и Казахстана / С.А. Аубакиров, А.С. Сержанов, В.М. Фомушкин [и др.]. — Алма-Ата, 1991. — 29 с.
- Хайтович А.Б. Использование информационных технологий в оценке влияния климата на природные очаги чумы / А.Б. Хайтович, И.С. Коваленко // Профилактична медицина. — 2009. — № 1 (5). — С. 29–35.
- Хайтович А.Б. Природные очаги инфекций на территории Украины / Хайтович А.Б., Коваленко И.С. // ArcReview современные геоинформационные технологии. — 2006. — № 4 [35]. — С. 11.
- Чирний В.И. Информационное обеспечение органов здравоохранения, как элемент совершенствования системы эпиднадзора за чумой в Украине / В.И. Чирний // Епідеміологічний нагляд за особливо небезпечними інфекційними захворюваннями та їх профілактика в Україні : матеріали наради-семінару з питань організації та

- проведення заходів профілактики особливо небезпечних інфекцій. — Рівне.— 2004. — С. 53–55.
19. Эпизоотическая активность и эпизоотологическое районирование природных очагов чумы Российской Федерации / А.Н. Матросов, А.А.Кузнецов, Н.В. Попов [и др.] // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. — Алма-Ата. — 2001. — Вып. 3. — С. 178–181.
 20. Human plague in 2002–2003 / WHO // Weekly epidemiological record. — 2004. — Vol. 79, № 33. — P. 301–306.
 21. Human plague: review of regional morbidity and mortality, 2004–2009 / WHO // Weekly epidemiological record. — 2010. — Vol. 85, № 6. — P. 40–45.
 22. Norms and Standards in Epidemiology: Case Definitions / Pan American Health Organization // Epidemiological Bulletin. — 1999. — Vol. 20, № 1. — P. 12–13.
 23. Plague Manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control [Електронний ресурс] / D.T. Dennis, K.L. Gage, N. Gratz [et.al] // WHO, Communicable Disease Surveillance and Response: Geneva, 1999. — 171 с. — Режим доступу: <http://www.who.int>
 24. Shvarsalon N.K. Principles of International Health Regulations 2005 / N.K. Shvarsalon, A.B. Khaytovych, L.S. Kir'yakova // Tavricheskiy Mediko-biologicheskii Vestnik (English edition). — 2007. — Vol. 10, № 3. — P. 268–271.
 25. WHO Recommended Surveillance Standards. Second edition [Електронний ресурс] / WHO. — 1999. — Режим доступу: <http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr>
 26. World health statistics 2011 // WHO. — Geneva, 2011. — 165 p. — ISBN 978–92–4–156419–9.

ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ЧУМОЮ В УКРАЇНІ

М.К. Шварсалон^{1,2}, Л.С. Зініч¹, О.Б. Хайтович^{1,2}

¹ГУ “Українська протичумна станція” МЗ України

²ГУ “Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського”

Аналіз захворюваності на чуму в світі, стан активності природних вогнищ чуми в країнах СНД, результати моніторингу чуми серед гризунів здобутих в портах Криму свідчать про наявність ризику завозу захворювання в Україну. У зв'язку з цим необхідне внесення змін до існуючого епіднагляду за чумою в Україні.

Ключові слова: чума, природні вогнища, епідеміологічний нагляд.

ORGANIZATION PRINCIPLES OF SURVEILLANCE FOR PLAGUE ON UKRAINE

M.K. Shvarsalon^{1,2}, L.S. Zinich¹, A.B. Khaytovych^{1,2}

¹SI “Ukrainian Anti-Plague Station”

²SI “S.I. Georgievsky Crimean State Medical University”, Simferopol

Analysis of plague morbidity in the world, activity of plague natural foci in CIS, results of monitoring for plague in rodents obtained in Crimean ports indicate the existence of the plague import risk to Ukraine. In this connection it is need to change a present surveillance for plague in Ukraine.

Key words: plague, natural foci, epidemiological surveillance.

Рецензент: д.мед.н., професор В.В. Алексеєнко

УДК 616.936

В.І. Трихліб

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА МАЛЯРІЮ СЕРЕД ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ — МИРОТВОРЦІВ В ДЕЯКИХ КРАЇНАХ АФРИКИ

Клініка інфекційних хвороб Головного військово-медичного клінічного центру “ГВКГ”

В статті приведені дані стосовно рівня захворюваності на малярію серед військовослужбовців-миротворців з різних країн, які перебувають в деяких країнах Африки.

Ключові слова: малярія, рівень захворюваності, військовослужбовці — миротворці.

В останні роки значно збільшився потік людей з країн Європи до ендемічних країн світу щодо малярії. Щорічно серед мандрівників, військовослужбовців, що перебувають з миротворчою місією в даних країнах, реєструються випадки захворювань на малярію як під час перебування в ендемічній країні, так і після повернення.

© В.І. Трихліб

Малярія залишається серйозною проблемою для органів охорони здоров'я з різних причин. Серед них можна виділити наступні: великий рівень захворюваності в ендемічних країнах; в зв'язку з низькою настороженістю населення стосовно можливості захворювання на малярію та ігнорування засобами захисту при перебуванні в ендемічних країнах; щорічно реєструються завізні випадки хвороби в країнах, де малярія вже ліквідована; значний ризик інфікування може суттєво впливати на боєздатність військових підрозділів при виконанні бойових завдань. Існують проблеми в діагностиці та лікуванні малярії.

Мета роботи: вивчити рівень захворюваності та ризик зараження збудником інфекції іноземних військовослужбовців в країнах Африки, з подальшою розробкою пропозицій для профілактики малярії для українських миротворців, які перебувають в цих країнах.

Матеріали і методи. Були вивчені дані літературних джерел стосовно захворюваності на малярію серед миротворців іноземних країн.

Результати та обговорення.

На рівень захворюваності на малярію мають вплив географічне розташування країни, місце та термін перебування, кількість опадів, вологість повітря, якість води, характер сільського господарства в місті розташування, характер земляного покриву

(рослинність, водоймища та ін.), застосування колективної та індивідуальної профілактики тощо.

З урахуванням всіх факторів, ризик інфікування на малярію може різнитися в залежності від місця перебування, завдань, що виконують люди, пори року та інших факторів.

За даними ВОЗ (2004 р.) стосовно рівня захворюваності на малярію в Світі, найбільш високий рівень спостерігається в країнах Африки, Південній Америці, Індії, країн, що знаходяться на південному сході Азії (рис. 1).

З урахуванням того, що в останні роки українські миротворці перебувають в країнах Африки, де рівень захворюваності на малярію значно вищий, та в яких рівень захворюваності може змінюватись в різні роки, пори року — надаємо інформацію стосовно рівня захворюваності на тропічну малярію в країнах даного континенту, рівня ендемічності, індексу невизначеності та іншу інформацію з посиланням на дані атласу з малярії, який був розроблений в останні роки великим колективом дослідників Dr Simon I. Hay — MAP-SEEG, Prof. Robert W. Snow — MAP-MPHEG та ін., 2007р., а також дані літератури стосовно захворюваності на малярію серед військовослужбовців-миротворців [3].

Найбільше розповсюдження та найбільший рівень ризику захворювання на тропічну малярію в Африці існує в країнах, що знаходяться на заході та центральній частині континенту (рис. 2–5).

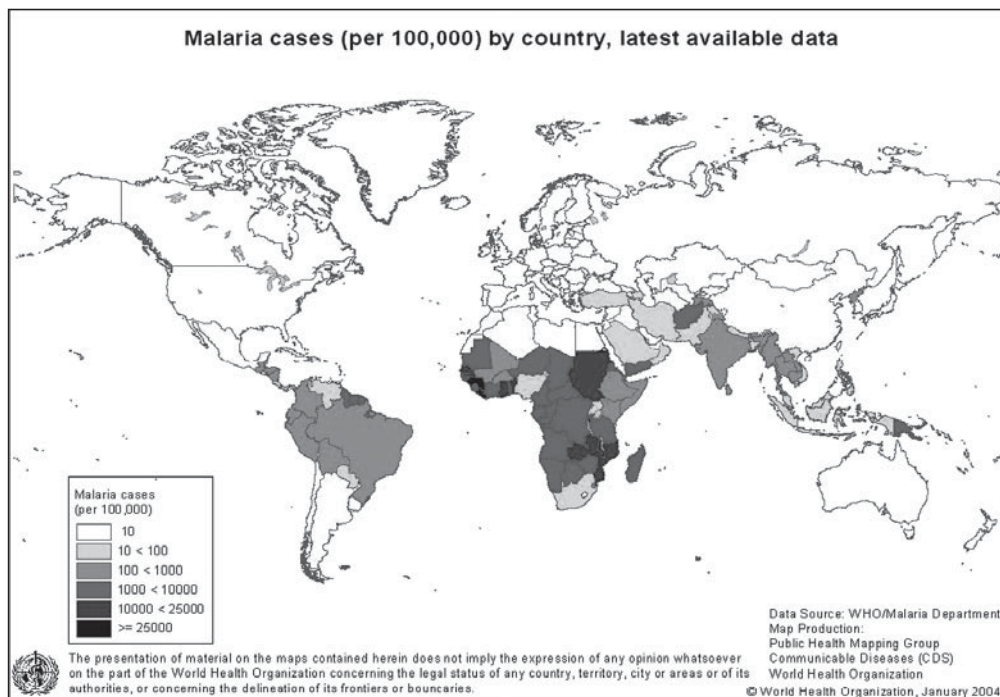


Рисунок 1. Рівень захворюваності на малярію в країнах світу

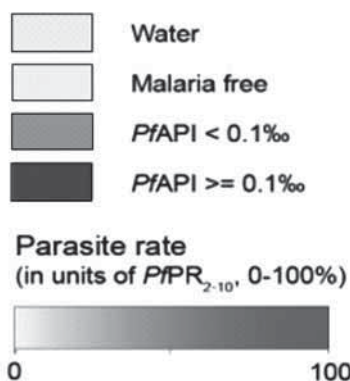
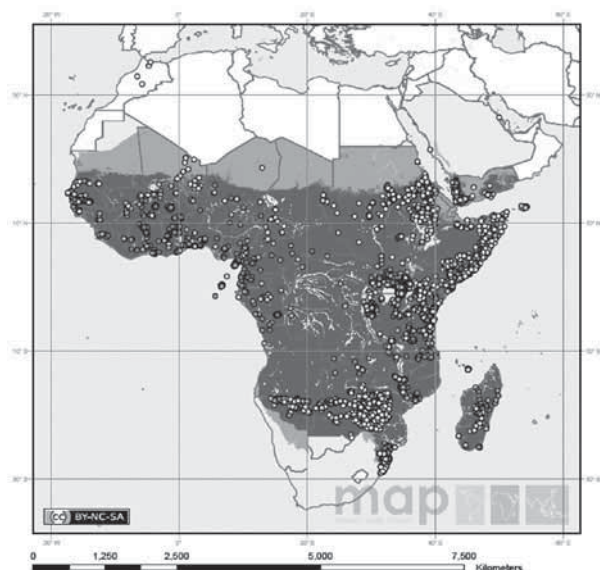


Рисунок 2. Ризики захворюваності на тропічну малярію в країнах Африки

Далі надаємо інформацію по деяким країнам, де виконували та виконують миротворчу місію українські миротворці.

Сьєрра — Леоне. Основна частина території Сьєрра-Леоне представляє собою горбисту рівнину, нахилену в бік океану. Прибережні райони зайняті рівнинами і низовинами. На сході країни рівнина змінюється гірським районом, з горами висотою до 1000 м. Клімат Сьєрра-Леоне — субекваторіальний. Середньомісячні температури на узбережжі коливаються в межах від $+24$ до $+27^{\circ}\text{C}$. Середньорічна сума опадів перевищує 4000 мм, а в окремі роки досягає 4950 мм. У внутрішній частині країни середньомісячні температури біля $+20$ — $+23^{\circ}\text{C}$, опадів випадає 2000–2500 мм. Більше $3/4$ всіх опадів випадає із травня по грудень, в цей період в країні трапляються повені. У сухий сезон (з грудня по квітень) опадів випадає менше, а взимку з Сахари дме вітер Харматтан, що приносить хмари пилу і піску. Більшість річок країни

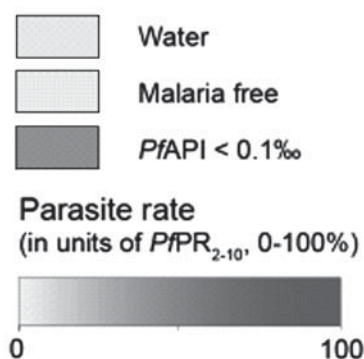
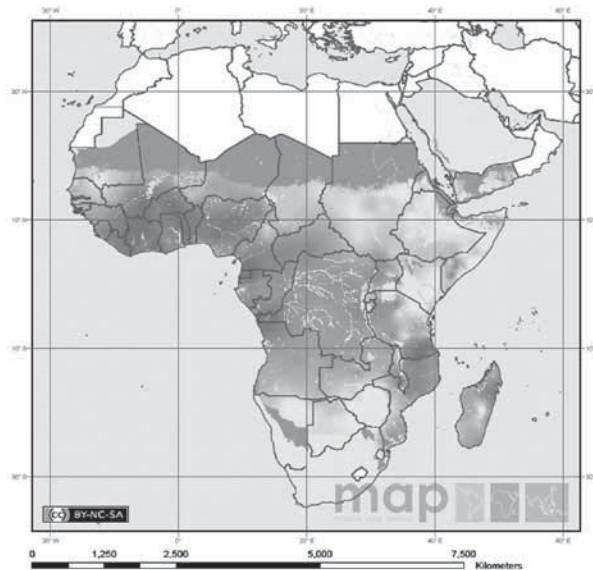


Рисунок 3. Розподіл ендемічності збудника тропічної малярії в Африці у просторі

невеликі по довжині, проте дуже повноводні. При впадінні в океан багато з них утворюють естуарії. Велика частина країни зайнята високотравними вторинними саванами, що виникли на місці зведених тропічних лісів. На півдні та південному сході переважає деградована лісосавана. Лісові масиви сьогодні займають не більше 5% усієї території країни. Прибережна рівнина найбільш освоєна, тут розташована велика частина орної землі (10% площі країни).

Все населення країни мешкає в умовах великого ризику захворювання на малярію, в переважній більшості — тропічною. В 2009 р. було зареєстровано біля 647000 випадків захворювання на малярію, з котрих померло 1730 осіб. В порівнянні з 2000 р. спостерігається зростання кількості хворих, що як вважають пов'язано з поліпшенням звітності. Рівень захворюваності в країні за даними ВОЗ перевищує 100 на 100 тис. населення, по всій території існує великий рівень захворюваності

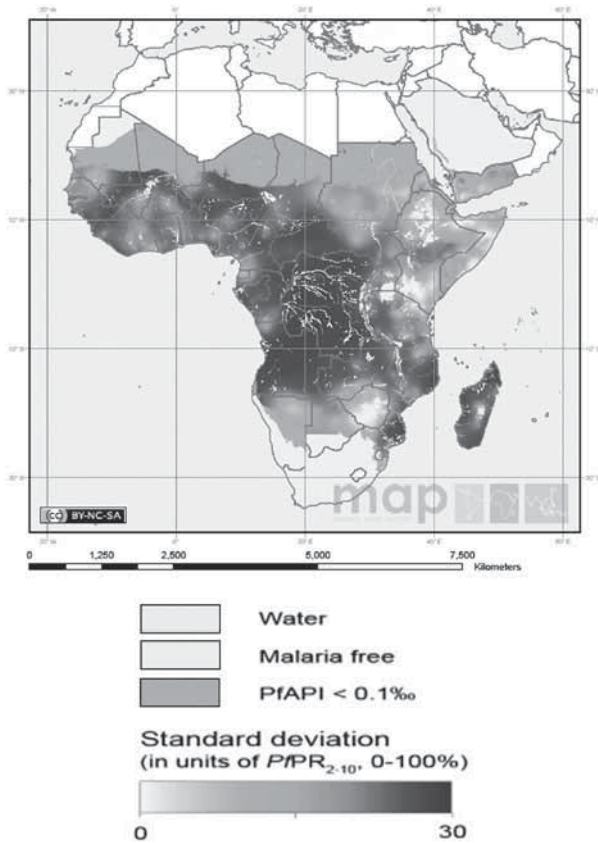


Рисунок 4. Карта індексу невизначеності на основі стандартного відхилення прогнозованого рівня ендемічності плазмодіїв фальципарум

на малярію [9]. За даними атласу малярії в світі (MAP-AP) — ризик захворюваності, розповсюдженість збудника тропічної малярії, клас невизначеності значні по всій території країни [3].

В травні 2000 р. Велика Британія розгорнула миротворчі сили в даній країні. Розгортання проходило в чотири етапи та у важкій бойовій обстановці. В дані етапи постійно існував ризик інфікування плазмодіями фальципарум. Ризик захворювання був вищим під час проведення бойових дій та дорівнював 0,78 випадків на людину в рік, в той же час ризик захворювання у людей, котрі були в умовах, де не велись бойові дії, дорівнював — 0,078 випадків на людину в рік [7].

З метою попередження інфікування військовослужбовців важливе значення мали застосування просякнутих надліжкових сіток, обробленого інсектицидами одягу, але позитивний ефект був визначений тільки на рівні 5%. Тільки сумісне застосування трьох — чотирьох методів захисту мало суттєвий вплив на профілактику малярії [8].

Ліберія. Медико-географічна характеристика регіону. Більшість території Ліберії утворена при-

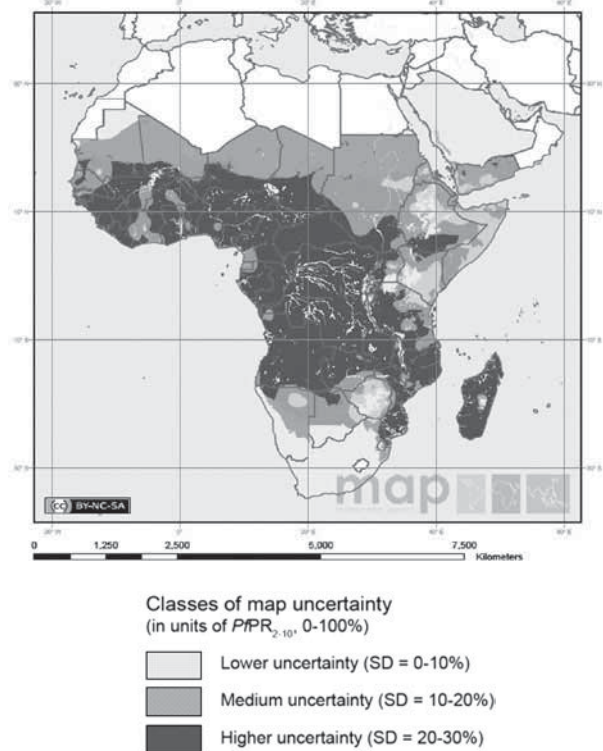


Рисунок 5. Клас невизначеності на основі стандартного відхилення прогнозованого рівня ендемічності плазмодіїв фальципарум

бережними рівнинами, які повільно підвищуються в напрямку північно-східного плато та невисоких гір на сході. На півночі Леоно-Ліберійська височина, де беруть початок чисельні короткі, але повноводні річки, які впадають у Атлантичний океан. Річкова сіть в країні густа. Берегова лінія Ліберії, яка характеризується лагунами та мангровими болотами, рівна, на ній знаходяться дельти великих річок Мано, Лоффа, Сент-Пол, Сент-Джонс, Сесс і Каваллі, які течуть майже паралельно одна одній на прибережній низовині. Ширина прибережної низовини, коливається від 30 до 65 км. Клімат Ліберії екваторіальний, вологий. Опади випадають переважно влітку (до 5100 мм на узбережжі та 1500–2000 мм у внутрішніх районах). Сезон дощів, який характеризується частими зливами, триває з травня по листопад, хоча дощі бувають і у, так званий, “сухий” сезон. У внутрішніх районах країни тривалість вологого сезону менше — зазвичай з червня по вересень. Взимку з Сахари віє пильний вітер Харматан (грудень–березень), який приносить з собою суху погоду з сонячними днями і прохолодними ночами. Середня річна температура повітря 27°C на узбережжі і 18°C — в північній гірській місцевості. Добові коливання температури повітря

не перевищують 10°C. Середньорічна відносна вологість повітря становить 97%. Близько третини території країни вкрито вічнозеленими тропічними лісами на червоно-жовтих латеритних ґрунтах. Будинки в містах бетонні і цегляні, переважно одно- та двоповерхові. Більшість житлових будинків не каналізовані та не підключені до міської водогінної мережі. В містах безліч неорганізованих звалищ сміття. Велика кількість стихійних ринків та базарів, на яких ведеться торгівля промисловими товарами та харчовими продуктами в антисанітарних умовах. Відсутні міські туалети, що вимушує місцеве населення погіршувати санітарний та епідемічний стан міст. У сільській місцевості житлові будинки, переважно, зроблені з глини, бамбуку та вкриті пальмовим листям, підлога земляна. Відсутнє санітарно-технічне обладнання. Як і всюди в світі, переважна кількість населених пунктів Ліберії розміщена коло джерел води. Низький рівень культури населення, відсутність санітарно-гігієнічних навичок, а також елементарних побутових умов підвищують епідемічну небезпеку в країні. Ситуацію, яка склалась, значно погіршує тривала громадянська війна, міграція біженців, голод та розвал місцевої системи охорони здоров'я.

Населення всієї країни мешкає в умовах великого ризику захворювання на малярію. Можливість інфікування найбільша в центральних та південних місцевостях та інтенсивна в більшості місяців року. В більшості випадків малярія викликана збудником тропічної малярії. Середньорічна кількість захворілих на малярію з 2006 р. по 2009 р. збільшилася з 720 000 до 749 000 випадків, ймовірно через поліпшення звітності. Близько 80 000 випадків малярії та 2340 смертей малярії було зареєстровано в 2010 році [9].

За даними атласу малярії в світі (MAP-AP) ризик захворюваності, поширеність збудника тропічної малярії, клас невизначеності великі по всій території країни [1].

Під час знаходження американських морських піхотинців виникли спалахи захворювань з лихоманкою. Протягом декількох днів звернулись за медичною допомогою та були направлені для подальшого лікування з початку декілька осіб, в наступні дні ще 15 та 31 чоловік. Тільки на початку жовтня Пентагон підтвердив, що третина американських військовослужбовців захворіла на малярію. З 157 військовослужбовців, котрі зійшли на беріг, 69 в наступному захворіли. Жодного летального наслідку не було, 44 хворих перенесли важку малярію. На надання медичної допомоги (лікування, евакуацію)

данним хворим була витрачена значна сума коштів. Дану ситуацію фахівці пояснюють самовпевненістю військовослужбовців, які не приймали хіміопротифілактичні препарати та не здійснювали захисні заходи. При дослідженні крові військовослужбовців встановлено, що тільки 5% регулярно приймали правильно меффлохін, 12% правильно носили форму та застосовували пермітрин. Військовослужбовці з недовірою відносились до вакцин, лікарських препаратів, в зв'язку з побічними ефектами, які спостерігались серед солдат ще під час війни у Персидській затоці в 1991р. Вважається, що якщо людина перебуває в країні протягом місяця та не використовує захисних мір, вона має 50% вірогідність захворіти на малярію [2].

Кот-д'Івуар. Передача збудника малярії відбувається протягом всього року та на всій території Кот-д'Івуара, носить сезонний характер і більш поширена на півночі та півдні країни. Кількість зареєстрованих випадків малярії збільшується незначно, з 2001 р. до 2009 р. щорічно було зареєстровано 1850000 випадків з підозрою на малярію. Різке зростання кількості випадків смерті від малярії зафіксовано у 2009 році — 18156, у 2007 році їх кількість дорівнювала 797[2]. Поширеність малярії в Кот-д'Івуарі територіально нерівномірна, найбільший ризик захворіти існує на півночі, західній півночі та західному півдні країни [3, 9].

В період з лютого 2004 до лютого 2006 року 1189 французьких військовослужбовців перебували в місцях (переважно до 4 міс — з 54 до 150 діб, середня тривалість місії була 124,7 діб), які були розташовані в країнах на півдні від Сахари — в Кот-д'Івуаре, по одному в Центральній- Африканській Республіці, в Чаді, в Сенегалі та Республіці Джибуті. Середній ризик захворювання на малярію в них дорівнював 0,35. З метою профілактики малярії їм було запропоновано застосування репелентів, просякнутих надліжкових сіток та одягу з довгими рукавами та холошами, прийом доксицикліну по 100 мг 1 раз на добу [1]. Серед них був зареєстрований 31 випадок захворювання на малярію. Інфікування частіше відбувалось у осіб у віці до 30 років та молодших по військовому званню. Захворювання на малярію було тісно пов'язане з тим, застосовував лі миротворець хіміопротифілактичні препарати чи ні.[5].

Як вказують інші дослідники — з лютого 2004 по червень 2004 року 149 французьких солдат з п'яти взводів по 30 військовослужбовців були розміщені в 10 місцях на заході Кот-д'Івуара. Тривалість їх розміщення була від тижня до декількох місяців. Військовослужбовці займалися операціями з під-

тримки миру. Дані місця: Bangolo, Bleni Mehouin, Danane, Dieouzon, Guezon, Kahin, Logouale, Duekoue, Blotile, Zoukougueu. Війська постійно знаходились у містах: Bangolo, Guezon, Kahin та Logouale, в інших були тимчасові табори. Bangolo (невелике містечко, яке розташоване до 600 км на північному заході від Abidjan. Військовий табір був розташований в центрі міста), Logouale (табір в 1,5 км на південь від міста Logouale. Поряд з табором на північ були болото та рисові поля, що зрошуються), Guezon (табір на півдні від маленького села в лісному масиві гори MontPeко, також поряд з ним були рослини ферм, какао-плантації та болото на півдні), Kahin (табір на сході села, поряд з мостом на річці, а також поруч знаходяться ліс та плантації. Під час дощів навколо табору значна кількість води, швидкість води в річці значно збільшується). Dieouzon (табір розташований в приміщеннях школи в центрі міста, яке знаходиться в оточенні лісу та плантації какао). Zoukougueu (табір на східній околиці села Zoukougueu). Blotile (табір на північній околиці маленького села, яке оточується лісом та плантаціями какао). Bleni Mehouin (табір на північній стороні MontPeко, поряд з яким є ліси та плантації какао). Danane (табір в 2 км від Danane, поряд два села на відстані <500 м від табору). Duekoue (табір в трьох кілометрах на півдні від міста Duekoue, знаходиться в лісі).

Західні райони Кот-д'Івуар характеризуються існуванням інтенсивного та постійного ризику передачі збудника тропічної малярії в сухий та дощовий сезони [6]. Сухий сезон з лютого по березень, а дощовий сезон — з квітня по червень. З метою профілактики хвороби солдати приймали щоденно по 100 мг доксицикліну, застосовували одяг, що був просочений перметрином, надліжкові сітки, які були просочені дельтаметрином, та репеленти в нічний час.

За час перебування у місії було зареєстровано шість випадків захворювання на малярію. П'ять випадків відбулось після повернення з відрадження. Захворюваність на малярію в Кот-д'Івуарі була 4,1% та 3,4% після повернення до Франції.

В той же час, не дивлячись на значну інтенсивність передачі малярії, тільки невелика кількість солдат захворіла. Більшість (54,5%) з всіх випадків захворювань на малярію відбулась у Кот-д'Івуарі та 45,5% — після повернення до Франції. Ці пропорції аналогічні тим, що спостерігаються у французькій армії і в період з 1998 по 2006 рр. [4].

Висновки:

1. Встановлено, що ризик інфікування збудником малярії військовослужбовців-мироотворців залежить від території перебування, вибраного маршруту та часу його здійснення, найбільшим він є під час бойових дій.

2. Перебування у сільській місцевості пов'язане з більш високим ризиком захворювання на малярію порівняно з перебуванням у містах. Для кожної місцевості існують свої періоди підвищення ризику захворювання протягом року.

3. Сухий сезон не є абсолютно безпечним періодом щодо ризику інфікування збудником малярії. Ризик може значно змінюватись в межах одного ж регіону та міста. В залежності від виду наявного переносника в даному регіоні різняться і ризик передачі хвороби, в тому числі в різні сезони.

4. Доведено, що причинами високого рівня захворюваності на малярію серед мироотворців являються: їх самовпевненість щодо ризику інфікування; невиконання необхідних заходів перестороги; відмова від прийому хіміопрфілактичних препаратів.

5. Негативне ставлення до прийому хіміопрфілактичних препаратів у військовослужбовців обумовлено наявністю невірної інформації щодо кількості побічних явищ на тлі застосування препаратів та їх недостатньої ефективності.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням отриманих даних, передбачити внесення корекції в проведенні прфілактичних заходів щодо малярії серед українських мироотворців, зробити підрахунки щодо їх медичного забезпечення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Exposure to malaria transmission of troops in operation in tropical Africa and efficacy of individual protective devices against malaria vectors / E. Orlandi-Pradines, K. Penhoat, C. Durand [et al.] // *J. Trop. Med. Hyg.* — 2006. — Vol. 74. — P. 979–985.
2. How to scare US Marine — Malaria. *The Spectator*. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.rense.com/general45/marine.htm>.
3. Malaria atlas project/ MAP-AP. — 2011. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.map.ox.ac.uk/team/>.
4. Malaria in French soldiers in the Ivory Coast from 1998 to 2006 / R. Migliani, L. Ollivier, O. Romand [et al.] // *Bull. Epidem. Hebd.* — 2008. — Vol. 23–24. — P. 209–212.
5. Remote Sensing and Malaria Risk for Military Personnel in Africa / V. Machault, E. Orlandi-Pradines, M. Rémy [et al.] // *J. Travel Med.* — 2008. — Vol. 15. — P. 216–220.

6. There lationship between Anopheles gambiae density an drice cultivation in the savannah zone and forest zone of Cote d'Ivoire / O.J. Briet, J. Dossou-Yovo, E. Akodo[et al.] // Trop. Med.Int.Health. — 2003. — Vol. 8. — P. 439–448.
7. Tuck J. Falciparum malaria: an outbreak in a military population on an operational deployment /J. Tuck, A. Green, K. Roberts // Mil. Med. — 2003. — Vol. 168(8). — P. 639–642.
8. Tuck J.J.H. A malaria outbreak following a British military employment to Sierra Leone / J.J.H. Tuck, A.D. Green, K.I. Roberts // J Infection. — 2003. — Vol. 47. — P. 225–230.
9. World malaria report 2010. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_sle_en.pdf/.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МАЛЯРИЕЙ СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ — МИРОТВОРЦЕВ В НЕКОТОРЫХ СТРАНАХ АФРИКИ

В.И. Трихлеб

Клиника инфекционных болезней Главного военно-медицинского клинического центра “ГВКГ”, Киев

В статье приводятся данные относительно уровня заболеваемости малярией среди военнослужащих-миротворцев из разных стран, которые пребывают в некоторых странах Африки.

Ключевые слова: малярия, урiвень заболеваемости, военнослужащие-миротворцы.

MORBIDITY ON MALARIA AMONG MILITARIES — PEACEKEEPERS IN SOME AFRICAN COUNTRIES

V.I. Trychleb

Clinic of infectious diseases Main military medical clinical center

In the article data is given about the morbidity on malaria among militaries – peacekeepers from different host-countries which are situated in some African countries.

Key words: malaria, morbidity, militaries-peacekeepers.

Рецензент: к. мед. н. І.А. Боброва

УДК: 616.9–022.395.7+616.9:616–036.2

М.Т. Гафарова, Э.Э. Алиева, С.С. Абдулгасис, Л.Э. Оппанова

ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩИ, КАК РЕЗЕРВУАР ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ РИККЕТСИОЗОВ

ГУ “Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского”, Симферополь, Украина

В работе представлены данные по сбору и видовому составу клещей — переносчиков возбудителей риккетсиозов, собранных на территории Крыма. Приведены данные об исследовании клещей на наличие риккетсий и иммунологической прослойке населения в отношении Средиземноморской (марсельской) лихорадки.

Ключевые слова: иксодовые клещи, многолетние сборы клещей, исследование на зараженность риккетсиями.

Последние десятилетия XX века и начало XXI характеризуются активизацией в различных регионах мира эпидемического проявления природно-очаговых риккетсиозов, объединяемых в группу клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) [9, 12]. Природно-очаговые инфекции на современ-

ном этапе остаются одной из актуальных проблем здравоохранения для стран бывшего СССР, в том числе для Украины и АР Крым, в частности [13, 16]. Трудности в организации мероприятий в рамках системы эпидемиологического надзора обусловлены заметным воздействием на эпидемический процесс традиционных природно-очаговых инфекций антропогенных факторов и урбанизации, что способствует формированию смешанных и антропоургических очагов.

Описано несколько заболеваний, вызываемых ранее неизвестными риккетсиями. Яркими примерами являются астраханская пятнистая лихорадка, японская пятнистая лихорадка, клещевая пятнистая лихорадка островов Флиндерса, а также риккетсиозы, вызываемые *R. slovaca*,

© М.Т. Гафарова, Э.Э. Алиева, С.С. Абдулгасис, Л.Э. Оппанова

R. aeschlimannii, *R. parkeri*. Эти заболевания либо ранее не регистрировались, либо принимались за инфекции другой этиологии. Актуальность данного исследования обусловлена возможностью зараженности иксодовых клещей возбудителями других ранее неизвестных на территории Крыма риккетсиозов.

Целью работы было изучение зараженности иксодовых клещей возбудителями риккетсиозов, циркулирующих в Крыму.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные многолетней заболеваемости природно-очаговыми риккетсиозами; систематизированы и проанализированы многолетние данные (2004–2010 гг.) по сборам клещей с различных животных на территории Крыма. Присутствие риккетсий в клещах определяли по наличию ДНК возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакции непрямой геммагглютинации (РНГА). Антитела к возбудителю Средиземноморской лихорадки обнаруживали путем проведения серо-иммунологического исследования сывороток крови доноров (n=180) с помощью реакции связывания комплимента (РСК) с антигеном *R. sibirica*. Контрольным материалом служили антигены *R. provazekii* и *C. burnetii*.

Результаты и их обсуждение

Крымский полуостров — один из самых больших ареалов инфекционных заболеваний, передаваемых клещами, на юге Украины. Известно, что клещи служат переносчиком целого ряда болезней, возбудителями которых являются вирусы, бактерии и простейшие [4]. Обнаружение риккетсионосительства у клещей-переносчиков является основной характеристикой природных

очагов эндемических риккетсиозов. Степная северная и горно-лесная южная часть Крымского полуострова — природный ареал для ряда видов клещей. К настоящему времени установлено, что клещи служат не только переносчиками, но при ряде инфекций с трансмиссивным механизмом передачи — и резервуаром возбудителей. Для трансмиссивных инфекций характерно обязательное попеременное пребывание возбудителя в организме позвоночных и членистоногих, функциональные связи инфекционного агента с животными этих групп в одинаковой мере жизненно необходимы [9]. Заболевания, передаваемые клещами в Крыму, представлены в таблице 1.

Клещи семейства *Ixodidae* служат специфическими переносчиками таких возбудителей болезней человека и животных как риккетсии, анаплазмы, эрлихии, некоторые другие альфа- и гамма-протеобактерии, спирохеты, тейлери, пироплазмиды, вирусы, микрофилярии. Не исключено участие этих членистоногих в передаче некоторых видов грибов, токсоплазм и жгутиконосцев [4]. Они являются кровососущими паразитами наземных позвоночных, в основном млекопитающих. Семейство насчитывает в своем составе около 15 родов и не менее 700 видов, распространенных на всех материках земного шара. Внутри семейства *Ixodidae* выделяют два подсемейства — *Ixodinae* (с единственным родом *Ixodes*) и *Amblyominae*, включающее 13 родов — *Haemaphysalis*, *Boophilus*, *Rhipicentor*, *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Aponomma*, *Anomalohimalaya*, *Cosmiosomma*, *Nosomma*, *Margaropus*, *Rhipicentor*, *Rhipicephalus* и *Hyalomma*. На территории бывшего СССР встречается около 70 видов иксодовых клещей [2, 10].

Среди представителей рода *Ixodes* на территории Крыма в широколиственных лесах северного

Таблица 1. Основные заболевания, передаваемые клещами в Крыму

Нозология	Возбудитель	Клещ
Клещевой энцефалит	Вирус из семейства <i>Flaviviridae</i>	<i>I. ricinus</i>
Иксодовый клещевой боррелиоз	Спирохеты комплекса <i>Borrelia burdorferi sensu lato</i>	<i>I. ricinus</i>
Клещевые пятнистые лихорадки — Средиземноморская клещевая лихорадка	Риккетсии — <i>R. conorii</i>	<i>Rh. sanguineus</i>
Коксиеллез (лихорадка Ку)	Коксиелла — <i>C. burnetii</i>	Иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи (>40 видов); для них доказана трансвариальная передача риккетсий

и, реже, южного макросклонов гор встречаются лесные клещи — *I. ricinus*. Клещи особенно предпочитают увлажнённые весенними осадками урочища овражного типа с богатой травянистой растительностью, а также балки на склонах гор, по дну которых протекают ручьи или речки. Все циклы развития клещей *I. ricinus* протекают в лесной подстилке, под опадом, под корнями деревьев, а также в норах мышевидных грызунов. Голодные клещи выползают на поверхность опада, на травянистую или кустарниковую растительность, где располагаются головой вверх, расставив передние ноги и, в такой позе, поджидают свою добычу.

Круг хозяев преимагинальных фаз клеща практически включает всех наземных млекопитающих, многих птиц, особенно питающихся на земле, и даже пресмыкающихся. Имаго паразитируют на крупных млекопитающих, включая домашних животных. К человеку присасываются клещи на всех фазах развития, но особенно агрессивны нимфы и половозрелые клещи. Сезонная активность имаго несколько отличается в различных районах Крымского полуострова. Так, например, в горных лесах северного макросклона в тёплые зимы клещей можно встретить уже в конце марта — начале апреля. Этот весенний подъём активности, обусловлен особями, которые появились из переживших во второй половине лета или осенью прошлого года нимф. К середине лета начинается гибель клещей, не успевших напитаться к этому периоду, но многие из этого поколения всё-таки могут доживать до осени. Осенний подъём численности (август–сентябрь) бывает вызван активизацией клещей, выживших во второй половине этого же летнего периода [1].

Еще один представитель семейства *Ixodidae*, который почти повсеместно встречается на территории Крыма — *Rhipicephalus sanguineus* (бурый, красноголовый, коричневый собачий клещ) встречается на всех континентах земного шара. Хозяевами клещей *Rh. sanguineus* почти исключительно являются собаки; на других животных таких как, лошади, кошки, крупный рогатый скот (КРС) или ежи их находят реже. Большинство из перечисленных животных (за исключением ежей) являются домашними животными и, в том или ином случае, они могут контактировать с собаками в местах их содержания. Клещи *Rh. sanguineus* развиваются по трёххозяинному типу, но все активные фазы паразитируют исключительно на собаках. Самки клещей питаются на собаках кровью в течение недели, а некоторые особи даже до 3-х

недель. На собаках взрослые клещи паразитируют с середины марта по первую половину сентября, а с учётом периода метаморфоза преимагинальных фаз, можно считать, что клещи паразитируют на собаках в течение всего года. Среди типичных “средиземноморских” или “крымских” экземпляров собачьих клещей встречаются экземпляры, которые похожи на своих ближайших “среднеазиатских” родственников. По всей вероятности, заселение клещами Крымского полуострова происходило поэтапно. “Средиземноморские” *Rh. sanguineus* могли появиться в период освоения полуострова античными греками и другими средиземноморскими народами с их домашними животными (среди которых были козы, но еще не было овец).

Rh. sanguineus — специализированный паразит собак, что нашло отражение в его наиболее распространенном русском названии — коричневый собачий клещ [9, 17] и в реже используемом — веероголов собачий. В Украине, кроме Крымского полуострова, *Rh. sanguineus* распространены в юго-западных и юго-восточных районах степной зоны, на Черноморском побережье. Иногда происходят “вспышки” численности этих клещей [7, 8]. За последние годы на территории Крыма (сборы районных и городских СЭС, Республиканской СЭС и Крымской противочумной станции) собрано 125376 экземпляров клещей (2004–2010), относящихся к 18 видам; удельный вес *Rh. sanguineus* составил 26,9%.

В лаборатории Крымской республиканской санэпидстанции было определено до вида около 54 тыс. экземпляров клещей рода *Rhipicephalus Koch*, в том числе *Rh. sanguineus* — 49 494 экземпляра (91,1%), *Rh. bursa* — 3 835 экземпляров (7,1%), *Rh. rossica* — 500 (0,9%). Клещи были собраны с 7 119 особей КРС, 45 930 — собак, 545 — с особей с мелкого рогатого скота (МРС), со 102 человек и 133 экземпляра — на флаг в природных биотопах (табл. 2).

В Крыму ареал *Rh. sanguineus* занимает практически всю территорию полуострова, преобладая в прибрежных районах, характеризующихся мягким морским климатом. В населенных пунктах собаки дворовые и бродячие являются основными прокормителями коричневого собачьего клеща: на них собрано 91,1% клещей, 7,8% — на КРС, 0,7% — на МРС, а остальные — на территории населенных пунктов (в строениях, на травостое и т.п.). В качестве прокормителей коричневого собачьего клеща отмечены белогрудые ежи (*Erinaceus concolor Martin*). *Rh. sanguineus* играет определяющую

Таблица 2. Распределение собранных клещей с различных прокормителей

Вид <i>Rhipicephalus</i>	КРС		Собаки		МРС		На флаг		Человек		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
<i>Rh. bursa</i>	3233	84,3	383	10,0	112	2,9	77	2,0	30	0,8	3835	7,1
<i>Rh. rossica</i>	39	7,8	361	72,2	66	13,2	34	6,8	0	0	500	0,9
<i>Rh. sanguineus</i>	3847	7,8	45186	91,1	367	0,7	22	0,04	72	0,1	49494	91,1
Всего	7119	13,2	45930	85,3	545	1,0	133	0,2	102	0,3	53829	100

роль в функционировании природных и особенно антропоургических очагов Средиземноморской лихорадки (СЛ) в Крыму.

СЛ, синоним — Марсельская лихорадка — природно-очаговый риккетсиоз, возбудителем которого является *R. conorii*, а резервуаром и переносчиком возбудителя инфекции — южный собачий клещ *Rh. sanguineus*. Проявления эпидемического процесса СЛ непосредственно связаны с биологией *Rh. sanguineus*. Природные очаги СЛ в Крыму известны еще с 30-х гг. прошлого столетия, а с 1996 г. отмечался резкий подъем численности клещей *Rh. sanguineus*, на фоне которого зарегистрирован рост заболеваемости СЛ. За последние 10 лет (2001–2010 гг.) в Крыму официально зарегистрировано 216 случаев СЛ.

Для определения иммунной прослойки среди населения к СЛ в 2010 г. было проведено сероиммунологическое исследование с помощью РСК 180 сывороток взрослых здоровых лиц (доноров крови) с эндемичных территорий полуострова — г. Евпатория, Черноморского и Сакского районов. Антитела к антигену *R. sibirica* были выявлены во всех возрастных группах обследованных доноров, но преобладали в возрастных группах 30–39 лет (30%), 20–29 лет (20%) и 40–49 (20%).

С помощью ПЦР и РНГА определяли присутствие *R. conorii* в клещах *Rhipicephalus sanguineus*. Геном возбудителя был обнаружен в 21% исследованных проб (в 119 из 556) из 18 административно-территориальных регионов Крыма, в том числе тех, где заболеваемость СЛ не регистрировалась.

Коксиеллез (лихорадка Ку) — повсеместно распространенное заболевание. Не является исключением для данной инфекции и Украина, а Крымский полуостров, в частности. Еще в 50-х гг. прошлого столетия было выявлено наличие природных очагов Ку-лихорадки в Центральном Крыму [3], обусловленное многообразием источников возбудителя инфекции (*C. burnetii*), включающих

практически всех млекопитающих, птиц и многие виды клещей, как резервуар инфекции [2, 18]. По количеству видов клещей, вовлекаемых в циркуляцию возбудителя в природе, лихорадка Ку занимает одно из первых мест не только среди риккетсиозов [5], но и других групп трансмиссивных инфекционных болезней. По данным Н.И. Федоровой [16] и К.Н. Токаревича [15], около 70 видов клещей являются носителями коксиелл Бернета.

Стойкость *C. burnetii* к факторам внешней среды и разнообразие путей передачи возбудителя, высокая восприимчивость людей к коксиеллам Бернета обуславливают широту распространения этой инфекции, а также, образование вторичных антропоургических очагов в результате хозяйственной деятельности.

По литературным данным, именно выявление “крымского очага” явилось началом систематического изучения Ку-лихорадки в Украине. Основная часть заболеваний среди населения Украины с 1954 по 1972 гг. была зарегистрирована в Крымской области [3]. Результаты обследования населения Крыма в 1982 г. показали, что циркуляция *C. burnetii* среди населения и сельскохозяйственных животных сохраняется [6]. Так, обследование лиц, имеющих профессиональное отношение к животноводству или занятых переработкой продуктов животноводства, с помощью серологических реакций выявило, что 18,1% людей, вероятно, имели контакт с возбудителем Ку-лихорадки. В отдельных районах этот показатель достигал 20,7%. В последние десятилетия Ку-лихорадке не уделяется должного внимания со стороны практического здравоохранения.

Выводы

1. В результате исследований установлено, что *Rh. sanguineus* играет определяющую роль в функционировании природных и особенно антропоургических очагов Средиземноморской лихорадки в Крыму (91,1% в общих сборах клещей).

В трансмісії возбудителів риккетсіозів можуть також учасувати такі іксодові кліщі, як *Rh. bursa* і *Rh. rossica*, удельний вес котрих в общих зборах кліщів становив 7,1 і 0,9% відповідно. Найбільше число представителів *Rh. bursa* було зібрано на КРС (84,3% від всіх представителів цього виду), *Rh. rossica* — на собаках (72,2%).

2. Основними прокормителями іксодових кліщів являються дворові і бродячі собаки (85,3%) і особи крупного рогатого скоту (13,2%).

3. Генетичний матеріал *R. conorii* виявлено в 21% досліджуваних проб (кліщі *Rhipicephalus sanguineus*) з 18 адміністративно-територіальних регіонів Криму, в том числі тих, де випадки

захворілих середземноморської лихорадкою не зареєструвалися.

4. В створеній ситуації назріла необхідність в організації і проведенні дослідницької роботи по вивченню епідеміології, біології і екології переносчиків трансмісивних риккетсіозів Криму.

Перспектива дальніших досліджень

Необхідно проведення ґлубленних досліджень по вивченню особливостей розповсюдження і екології кліщів-переносчиків відомих і раніше невідомих риккетсіозів в Криму з метою отримання достовірних даних про функціонування природних очагов вказаних інфекцій і розробки відповідних профілактичних заходів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Е.В. Кровососущие и ядовитые членистоногие Крыма / Е.В. Алексеев; КАН. — Симферополь: ДиАйПи, 2008. — 326 с.
2. Балашов Ю.С. Кровососущие членистоногие и риккетсии / Ю.С. Балашов, А.Б. Дайтер. — Л.: Наука, 1973. — 250 с.
3. Бектемиров Т.А. К характеристике эндемического очага лихорадки Ку в Крыму / Т.А. Бектемиров, И.В. Тарасевич, Б.Е. Карулин // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1956. — № 11. — С. 20–26.
4. Деконенко Е.П. Заболевания, передающиеся клещами / Е.П. Деконенко, Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. — 2009. — № 5. — С. 47–52.
5. Касаткина И.Л. Ку-лихорадка / И.Л. Касаткина. — М.: Гос. изд. мед. лит., 1963. — 234 с.
6. Климчук Н.Д. Материалы о распространении лихорадки Ку в Украинской ССР / Н.Д. Климчук, М.Б. Максимович // Вопр. риккетсиологии. — 1984. — С. 27–29.
7. Лейбман А.Л. Распространение клещей *Rhipicephalus sanguineus* Latr. в Крыму и заболевания людей марсельской лихорадкой / А.Л. Лейбман, Е.А. Ключкина // Зоол. журн. — 1962. — Т. 41, № 3. — С. 1162–1165.
8. Небогаткин И.В. Вспышка численности кровавого клеща *Rhipicephalus sanguineus* (Ixodidae) на Керченском полуострове / И.В. Небогаткин, Н.Н. Товпинец // Вестн. зоологии. — 1997. — Т. 31, № 4. — С. 81.
9. Померанцев Б.И. Иксодовые клещи (Ixodidae) / Померанцев Б.И. // Фауна СССР: Паукообразные. — М.: Изд-во АН СССР, 1950. — Т. IV, вып. 2. — 224 с.
10. Риккетсиозы. Природная очаговость болезней: исследование института Гамалеи РАМН / И.В. Тарасевич, Н.Ф. Фетисова, В.А. Макарова [и др.]. — М., 2003. — С. 64–98.
11. Тарасевич И.В. Экология риккетсий и эпидемиология риккетсиозов / И.В. Тарасевич // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2008. — № 7. — С. 5–10.
12. Тарасевич И.В. Экологическая география риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки / И.В. Тарасевич, С.С. Панфилова, Н.Ф. Фетисова // Итоги науки и техники: ВИНТИ АН СССР (Серия “Медицинская география”). — М., 1980. — 310 с.
13. Тарасевич И.В. Экология риккетсий: Итоги и перспективы / И.В. Тарасевич // Экология и популяционная генетика микроорганизмов. — Свердловск, 1975. — С. 97–103.
14. Тарасов В.В. Экология кровососущих насекомых и клещей / В.В. Тарасов. — М., 1988. — 264 с.
15. Токаревич Н.К. Важнейшие инфекционные болезни, общие для животных и человека / Н.К. Токаревич. — Л.: Медицина, 1979. — 191 с.
16. Фёдорова Н.И. Эпидемиология и профилактика Ку-риккетсиоза / Н.И. Фёдорова. — М., 1968. — 250 с.
17. Филиппова Н.А. Иксодовые клещи подсем. *Amblyom- tinae* / Н.А. Филиппова // Фауна России и сопредельных стран. Паукообразные. — СПб.: Наука, 1997. — Т. 4, вып. 5. — 488 с.
18. New rickettsiae in ticks collected in territories of the former Soviet Union / E.V. Rydkina, N. Roux, N. Fetisova [et al.] // Emergency Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 5, № 6. — P. 811–814.

ІКСОДОВІ КЛІЩІ, ЯК РЕЗЕРВУАР ПРИРОДНО-ОСЕРЕДКОВИХ РИКЕТСІОЗІВ

М.Т. Гафарова, Е.Е. Алієва, С.С. Абдулґазіс, Л.Е. Оппанова.

ДУ “Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського” Сімферополь, Україна
У роботі приведені дані про збір та видовий склад кліщів — переносників збудників риккетсіозів, які зустрічаються на території Криму. Приведені дані про дослідження кліщів на носійство риккетсії та імунний прошарок населення щодо середньоземноморської (марсельської) гарячки.

Ключові слова: іксодові кліщі, багаторічні збори кліщів, дослідження на інфікованість риккетсіями.

EXODID TICKS, AS RESERVOIR OF NATURAL-FOCAL RICKETTSIOSIS

M.T. Gafarova, E.E. Alieva, S.S. Abdulgaziz, L.E. Oppanova
SI "S.I. Georgievsky Crimean state medical university" Simferopol, Ukraine

Data on choice and visible composition of ticks (vectors) of rickettsiosis meeting on territory of Crimea are presented in the work. Data about its researches on carriage of rickettsiosis and immune layer of population to Mediterranean (Marseilles) fever are given.

Key words: exodid ticks, many years choice of ticks-reservoirs of rickettsiosis, researches on contamination by rickettsiosis.

Рецензент: д.мед.н. А.Л. Гураль

УДК 616.36-002:577.27-053.2

В.Р. Шагінян¹, А.Л. Гураль¹, Т.А. Сергеева¹, О.В. Максименко¹, О.Г. Бояльська², О.В. Мишко³,
О.С. Ігнатенко⁴, В.І. Лісецька⁵, Л.О. Комасько⁶, О.С. Іваськів⁷

ВИВЧЕННЯ НАПРУЖЕНОСТІ ІМУНІТЕТУ
ПРОТИ ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ
БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

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

²Житомирська обласна санітарно-епідеміологічна станція

³Київська міська санітарно-епідеміологічна станція

⁴Миколаївська обласна санітарно-епідеміологічна станція

⁵Одеська обласна санітарно-епідеміологічна станція

⁶Черкаська обласна санітарно-епідеміологічна станція

⁷Хмельницька обласна санітарно-епідеміологічна станція

Вивчено напруженість імунітету проти гепатиту В у щеплених дітей з різних регіонів України. Захисний рівень антитіл виявлений у 54,9% дітей з повним курсом щеплень. Встановлені розбіжності між рівнями захищеності дітей у регіонах України. Запропоновано метод оцінки ефективності вакцинації у регіонах з невисокою поширеністю гепатиту В.

Ключові слова: гепатит В, вакцинація, імунна відповідь.

Захворювання, пов'язані з інфікуванням вірусом гепатиту В (HBV), поширені у всьому світі. Більш ніж у 2 млрд. людей виявляються серологічні маркери наявної або минулої HBV-інфекції, приблизно у 360 млн. відзначається її хронічний перебіг, наслідком якого є високий ризик розвитку хронічного гепатиту (ХГ), цирозу печінки (ЦП), гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [25]. За розрахунками 2000 р., щорічно у світі реєструється близько 600 тис. смертей, пов'язаних з інфікуванням HBV [3]. Приблизно 88% населення Землі проживає у

регіонах із високою або проміжною поширеністю HBV-інфекції, 20–60% з них наражаються на ризик заразитися HBV протягом життя [14]. Встановлено зворотно пропорційну залежність між ймовірністю розвитку хронічної HBV-інфекції та її наслідків і віком, в якому відбулося інфікування. Якщо мав місце перинатальний шлях передачі HBV, то у 90% дітей, народжених інфікованими матерями, може розвинути ХГ; при зараженні дитини віком до 1 року — у 77%, від 1 до 10 років — у 43%, у дорослому віці — у 10–15% осіб [4, 5, 19, 27].

З-поміж заходів, спрямованих на попередження розвитку хронічних уражень печінки, етіологічно обумовлених HBV, одним з найважливіших є профілактика заражень у ранньому віці, передусім, засобами специфічної імунопрофілактики. Саме тому вакцинація проти гепатиту В (ГВ) в першу чергу була розпочата серед новонароджених, які мали високий ризик інфікування від матері. Відомо, що в регіонах з високою ендемічністю HBV-інфекції переважна більшість випадків ГВ обумовлена перинатальним інфікуванням або зараженням у

© В.Р. Шагінян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева, О.В. Максименко,
О.Г. Бояльська, О.В. Мишко, О.С. Ігнатенко, В.І. Лісецька,
Л.А. Комасько, О.С. Іваськів

ранньому дитинстві [18, 23]. Універсальна вакцинація новонароджених у зазначених регіонах показала її високу ефективність у запобіганні випадків хронічної HBV-інфекції, ЦП та ГЦК серед дитячого населення [8, 13, 21, 28]. Це дало підстави експертам ВООЗ внести пропозиції щодо включення вакцинації проти ГВ у національні календарі щеплень. До 2009 р. 177 країн світу впровадили універсальну вакцинацію дітей проти ГВ, у 2008 р. три дози вакцини отримали 69% дітей, народжених у тому році [25].

Безумовно, вакцинація є найбільш простим та ефективним заходом попередження поширення ГВ та розвитку його несприятливих наслідків. Але як оцінювати захищеність від інфікування щеплених? За узагальненими даними, наведеними у матеріалах ВООЗ (2009 р.), первинний курс щеплень з трьох доз вакцини індукує продукцію антитіл (анти-HBs) на захисному рівні не менш, ніж у 95% здорових новонароджених, підлітків та молодих дорослих [26]. При цьому вважається, що оцінювати імунну відповідь на вакцину проти ГВ слід через 1–3 місяці після закінченого курсу щеплень, і виявлення анти-HBs у концентрації не менш 10 МО/л протягом вказаного часу свідчить про наявність захисту проти HBV [24]. Однак дослідженнями, проведеними у різних країнах, було доведено, що відсоток анти-HBs позитивних осіб серед щеплених з часом зменшується. Експертами ВООЗ, CDC та Європейської погоджувальної групи з питань імунітету проти ГВ у 2004 р. були оприлюднені підсумки результатів вивчення тривалості імунної пам'яті після вакцинації проти ГВ, відповідно до яких через 10 років після вакцинації антитіла на захисному рівні виявлялися у 68–85% дітей, щеплених при народженні та у 51–85% вакцинованих дітей, народжених HBsAg-позитивними матерями [22]. За результатами інших досліджень, відсоток серопозитивних осіб серед щеплених був ще меншим. Так, у Гамбії та Італії через 15 років після вакцинації питома вага дітей з проєктивними рівнями анти-HBs складала 31,2 та 50% відповідно [15, 16], у Туреччині, Італії та Республіці Тива (РФ) через 10 років — 47,9, 64,0 та 41,2% [2, 9, 15], у Тонго через 20 років — 41,6% [20]. Зменшення прошарку дітей із захисним рівнем антитіл у різних вікових групах було підтверджено і в дослідженні, проведеному в Ірані: серед дітей віком 6 років захищеними були 46,6%, 8 років — 18,0%; у 54,3% дітей старше 9 років були відсутні анти-HBs у концентрації >10 МО/л [11].

Існує думка, що вакциноіндукована імунна відповідь підтримується не менше 10–15 років. Навіть після зниження концентрації анти-HBs (<10 МО/л) під впливом інфікування стимулюються клітини пам'яті (Т-системи імунітету), що призводить до зростання рівня анти-HBs, внаслідок чого захворювання на гострий ГВ не відбувається [26]. Однак питання щодо захищеності осіб з рівнем анти-HBs менше 10 МО/л досі не можна вважати вирішеними [12].

Мета роботи — оцінити стан імунної відповіді на вакцину проти ГВ у різні строки після вакцинації та встановити показники інфікованості HBV у щеплених та не щеплених дітей з різних регіонів України.

Матеріали і методи

В роботі комплексно застосували методи проспективного багатоцентрового епідеміологічного і крос-секційного серологічного досліджень. Для визначення напруженості післявакцинального імунітету проти ГВ у щеплених дітей та поширеності серологічних маркерів HBV-інфекції у щеплених та не щеплених проведено серологічні дослідження зразків сироваток крові дітей з 5 географічних регіонів України (табл. 1). В зразках сироваток методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали маркери інфікування HBV — HBsAg, антитіла до корового антигену (анти-HBs), сумарні антитіла до HBsAg (анти-HBs) з використанням тест-систем виробництва АТЗТ НВК “ДіаПрофМед” (Україна). Виявлення анти-HBs та його кількісну оцінку проводили за допомогою тест-систем “Анти-HBs-МБА” виробництва ТОВ “МедБіоАльянс” (Україна), згідно з інструкцією до тест-системи; серонегативні зразки вважали такими, що не містять анти-HBs на мінімальному захисному рівні (<10 МО/л).

Дані про кожну обстежену дитину містили інформацію: дату народження, стать, щеплена або не щеплена проти ГВ. Для щеплених дітей додатково були вказані дати проведення щеплень та використана вакцина. Забір крові у дітей проводився медичним персоналом у регіональних закладах охорони здоров'я за поінформованою згодою батьків.

Критерії оцінки стану імунної відповіді на вакцину проти ГВ, відповідно до концентрації анти-HBs були наступні: від 10 до 100 МО/л — низький рівень, при концентраціях анти-HBs — 100–150 МО/л — високий.

Таблиця 1. Кількість обстежених дітей та їх середній вік

Регіон	Обстежено	Середній вік (років)
Житомирська область	200	6,4
м. Київ	201	6,8
Миколаївська область	200	4,9
Одеська область	357	3,9
Хмельницька область *	220	4,7
Черкаська область	232	5,8
Всього	1410	5,4

* — обстежені тільки на напруженість імунітету до HBV

Результати та їх обговорення

Дослідженнями встановлено, що в цілому у 543 зразках сироваток дітей, вакцинованих проти ГВ за повною схемою відповідно Календаря профілактичних щеплень України (0–1–6 міс.), містилися специфічні антитіла до HBsAg в захисних концентраціях — (54,9±1,6)%; у 446 дітей, відповідно, рівень анти-HBs був нижче мінімального захисного — (45,1±1,6)%. Високі концентрації анти-HBs (>100 МО/л) були лише у 170 серопозитивних щодо цього маркера дітей, в той час як для 373 був характерним низький рівень імунної відповіді (<100 МО/л). Найчастіше анти-HBs визначалися у концентраціях 50–99 та 10–49 МО/л (рис. 1).

Аналіз стану імунної відповіді до ГВ у розрізі регіонів показав значні розбіжності у частоті виявлення анти-HBs — від (28,7±3,5) до (73,7±3,5)% в окремих областях, і ґрунтовна дискусія з цього питання потребує окремої публікації. Наразі, необхідно підкреслити, що вкрай необхідним є проведення постійного моніторингу ефективності вакцинації проти ГВ по території України з метою встановлення прямих і побічних факторів, що впливають на дієвість цього заходу в залежності від регіональних особливостей.

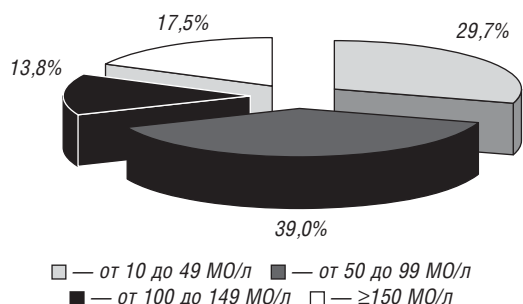


Рисунок 1. Питома вага дітей з різними концентраціями анти-HBs

На наступному етапі ми вивчали стан імунітету проти HBV у дітей різного віку (рис. 2).

Найбільший відсоток незахищених дітей серед щеплених за повною схемою був у віковій групі 10–14 років — 60,0%; серед дітей 5–9 років питома вага незахищених дорівнювала 50,7%, у віці до 4-х років — 35,1%. Аналогічно, паралельно з віком зменшувалась і питома вага дітей з високими рівнями анти-HBs (≥100 МО/л) — з 25,2% серед дітей віком 1–4 роки, до 8,6% у 10–14-річних. Таким чином, серед дітей 10–14 років, які вже входять до вікової групи щодо поведінкового ризику інфікування HBV, захищеними виявилось лише 40% обстежених, серед яких у 31,4% зареєстрована слабка імунна відповідь.

Слід зазначити, що відсоток дітей з наявністю захисного рівня антитіл серед щеплених виявився нижчим, порівняно з результатами дослідження проведеного в Україні раніше серед підлітків 11–15 років, відповідно до яких анти-HBs у захисних концентраціях через п'ять років після вакцинації

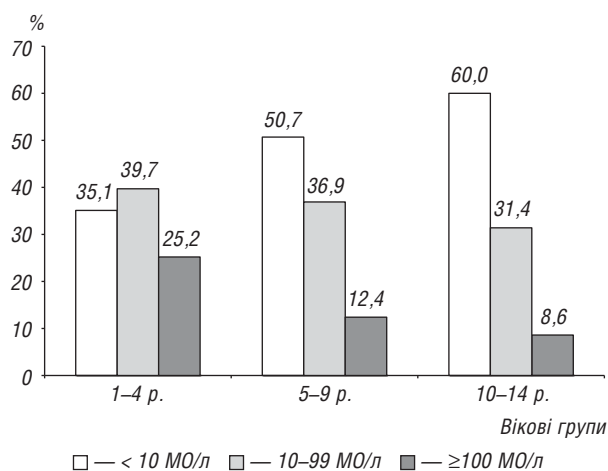


Рисунок 2. Концентрації анти-HBs в обстежених дітей різного віку

були виявлені у 91,4% обстежених [10], однак отримані нами дані узгоджуються з аналогічними в інших країнах [2, 9, 11, 15, 16, 20].

Враховуючи розбіжності у концентрації анти-NBs у дітей різного віку, ми вважали за необхідне детально проаналізувати напруженість імунітету проти ГВ залежно від часу, що минув після вакцинації — 1 рік, 5 та 7–10 років у дітей, які отримали повний та неповний курс вакцинації (рис. 3). Встановлено, що (30,2±4,3)% дітей виявились серонегативними щодо анти-NBs через рік після завершення повного курсу щеплень, а серед дітей, прищеплених п'ять років тому, цей відсоток збільшився до (46,0±4,7)%; через 7–10 років після вакцинації анти-NBs не визначались вже у (55,8±3,0)% обстежених ($p < 0,01$). Ще більші розбіжності були показні при аналізі результатів серологічних досліджень сироваток дітей, які отримали не повну кількість щеплень. В цілому

(61,4±3,9)% з них були серонегативними, що достовірно вище ($p < 0,05$), ніж серед дітей, щеплених за повною схемою — (45,2±1,6)%. Через рік після вакцинації серед дітей даної групи незахищеними виявилось 52,5%, через 5 років — 78,6%.

Також показано, що відсоток дітей з високим рівнем анти-NBs серед вакцинованих з порушенням календаря був значно меншим, ніж серед щеплених за повною схемою через рік та через 5 років. Але через невелику вибірку цієї групи дітей не можна виключити статистичну похибку. Важливими є питання — чи має значення для формування імунної відповіді час початку вакцинації? В Україні переважна більшість дітей отримують перше щеплення проти ГВ у пологовому будинку. Відомо, що вакцинація новонароджених, в першу чергу, спрямована на попередження перинатального інфікування, і для дітей, матері яких не інфіковані HBV, це є лише плановим щепленням. Отже, чи доцільно проводити його усім новонародженим в Україні? Для відповіді на це питання були проаналізовані результати обстеження дітей з повним курсом щеплень, вакцинація яких була розпочата у різні строки — при народженні, у перший рік життя та після 2-річного віку. Обстеження проводили через п'ять років після закінчення вакцинації (рис. 4). Встановлено, що серед дітей, вакцинація яких була розпочата при народженні, на момент дослідження (через п'ять років) серонегативними виявилось (52,4±5,5)%; при проведенні вакцинації у перший рік життя цей показник становив (31,2±11,6)%, а при щепленні у віці 2 роки і старше — (26,7±11,4)%, тобто практично удвічі менше, порівняно з дітьми, яких починали щепити у пологовому будинку.

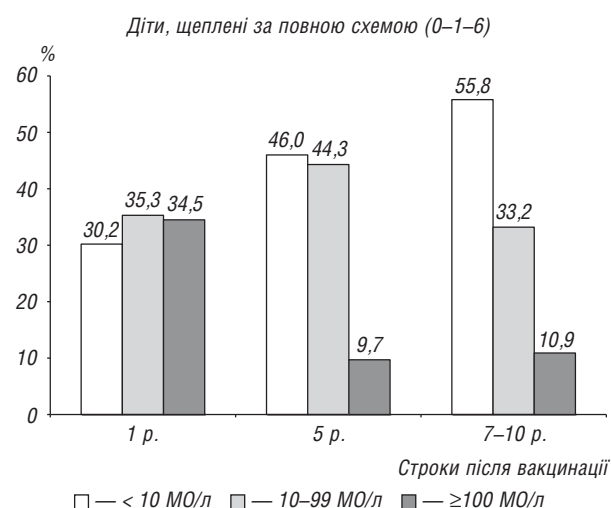


Рисунок 3. Імунна відповідь на повний і неповний курс щеплень у різні строки після вакцинації

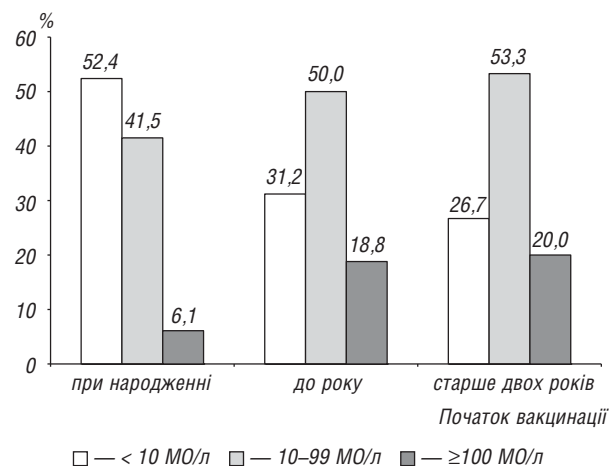


Рисунок 4. Імунна відповідь на вакцину у дітей з різними строками початку вакцинації, обстежених через п'ять років після закінчення вакцинації

Отримані дані дозволяють дійти до висновку щодо більшої ефективності вакцинації проти ГВ, розпочатої у дитини віком старше двох років. Це повністю підтримує думку дитячих імунологів: “Профилактические прививки целесообразно производят не ранее первого полугодия жизни, когда детский организм начинает интенсивно продуцировать собственные антитела, а материнские иммуноглобулины претерпевают полный катаболизм” [1]. Можливо, саме цим пояснюється високий відсоток дітей із захисним рівнем анти-НВс серед підлітків (91,4%) у дослідженні, проведеному в Україні раніше, оскільки всі вони були щеплені у віці 6–10 років [10].

Оцінка епідеміологічної ефективності вакцинації традиційно передбачає розрахунок індексу та коефіцієнту ефективності щеплень, і ці показники базуються на порівнянні захворюваності серед вакцинованих та невакцинованих осіб. Але перебіг інфекційного процесу ГВ, передусім у дитинстві, суттєво відрізняється від інших інфекцій, що на сьогодні керуються засобами специфічної імунопрофілактики. У 90% дітей, інфікованих HBV у ранньому віці, захворювання тривалий час перебігає без клінічних проявів. Тому при оцінці епідеміологічної ефективності вакцинації проти ГВ, на відміну від, наприклад, “крапельних інфекцій”, доцільно за порівнювальні показники брати не захворюваність, а поширеність інфекції серед щеплених та нещеплених осіб. Враховуючи викладене, були визначені показники поширення HBV-інфекції у дітей, щеплених та не щеплених проти ГВ, в різних географічних регіонах України (південь — Миколаївська та Одеська області, північ — Житомирська область та м. Київ, захід — Хмельницька область, центр — Черкаська область).

Маркери, які вказують на інфікованість дитини HBV, є HBsAg та анти-НВс, і при аналізі результатів ІФА ми врахували всі можливі варіанти серологічного профілю: тільки HBsAg (нещодавнє інфі-

кування), HBsAg+анти-НВс (активний інфекційний процес), тільки анти-НВс (анамнестичні антитіла, або латентна фаза інфекції). Серед обстежених віком до 14 років всього було виявлено 18 дітей з серологічними маркерами HBV-інфекції — 1,5% (95% ДІ: 1,1–2,3), в тому числі HBsAg знайдено у 2 (0,59%). Маркери інфікування HBV визначено у щеплених за повним курсом дітей, щеплених не повністю, а також в обстежених з невідомим щеплювальним анамнезом (табл. 2).

Слід зазначити, що тільки серед щеплених за повним курсом дітей, вакцинація яких була розпочата при народженні, ми знайшли два випадки раннього інфікування HBV (діти 4 та 6 років). В одного з них наявність HBsAg супроводжувалась присутністю анти-НВс у низькій концентрації (менше 50 МО/л), у другого на тлі HBs-антигенемії протективні антитіла були взагалі відсутні. У дитини 6 років, в якій були виявлені HBsAg та анти-НВс, можна припустити інфікування мутантним штамом HBV, але для остаточного висновку необхідні молекулярно-біологічні дослідження. Результати обстежень інших трьох щеплених дітей вказують на активну фазу HBV-інфекції (HBsAg+анти-НВс). Незважаючи на документально підтверджений повний курс вакцинації, розпочатий при народженні, у жодного з них не були виявлені анти-НВс.

В цілому, серед щеплених дітей з серологічними ознаками інфікування HBV, переважали особи з наявністю тільки анти-НВс (11 із 18), тобто з латентною формою ГВ. У 3-х з 6 дітей з “ізолюваними” анти-НВс були присутні анти-НВс у концентраціях <100 МО/л; у однієї дитини рівень анти-НВс перевищував 150 МО/л; у двох анти-НВс були відсутні. Наявність анти-НВс є свідченням “контакту” з HBV, при цьому не завжди вдається встановити, чи присутній сам вірус у сироватці крові або тканинах печінки. Разом з цим, з’ясування цього питання є дуже важливим, оскільки присутність збудника в організмі вказує на ін-

Таблиця 2. Розподіл дітей з маркерами інфікування HBV залежно від щеплювального анамнезу

Стан щепленості	Виявлені маркери HBV-інфекції (n)			
	Всього	HBsAg	HBsAg + анти-НВс	Анти-НВс
Щеплені за повним курсом	11	2	3	6
Щеплені не повністю	2	0	0	2
Щеплювальний анамнез не відомий	3	0	1	2
Не щеплені	2	0	1	1
Загальна кількість	18	2	5	11

фекційний процес, що з часом може привести до хронічного ураження печінки. Усі діти з маркерами HBV-інфекції (щеплені, не щеплені, з невідомим щеплювальним анамнезом) на момент обстеження були клінічно “здоровими”. Слід підкреслити, що у 4 із 5 щеплених дітей з серологічними ознаками гострого ГВ, не визначались анти-HBs, що свідчило про відсутність захисту від інфекції, незважаючи на проведену вакцинацію, що і призвело до зараження HBV.

Серед щеплених дітей частота виявлення серологічних маркерів ГВ склала 1,3% (95% ДІ: 0,5–2,1), серед не щеплених — 1,7% (95% ДІ: –0,7–2,4), і різниця між показниками не була статистично значимою. Отже, може скластися перше помилкове уявлення щодо відсутності впливу вакцинації проти ГВ на поширеність цієї інфекції серед дітей. Але слід враховувати, що через невисокі показники виявлення HBsAg серед населення України (до 2,0% серед дорослих та 0,59% серед дітей) доволі важко порівняти рівні інфікованості щеплених та не щеплених. Тому для оцінки епідеміологічної ефективності вакцинації проти ГВ в Україні та інших регіонах з низькою поширеністю інфекції ми пропонуємо порівнювати показники інфікованості (за частотою виявлення серологічних маркерів) серед щеплених і не щеплених осіб, які належать до груп ризику та підлягають обов’язковій вакцинації: дітей, народжених від інфікованих матерів та медичних працівників.

Аналіз отриманих результатів підтверджує необхідність створення в Україні системи моніторингу за показниками напруженості імунітету у щеплених проти ГВ. Достовірно доведена залежність між рівнем імунної відповіді на вакцину та можливістю інфікування HBV може бути підґрунтям для зміни діючого Календаря щеплень. На даний час припускається існування двох стратегій вакцинації проти ГВ [5, 7]. В країнах з невисоким рівнем поширеності HBV-інфекції економічно та епідеміологічно виправдано вважається першочергова вакцинація осіб з груп ризику: медичні працівники; реципієнти препаратів крові та інші пацієнти з високим ризиком “ятрогенного інфікування”; діти, народжені від інфікованих матерів; споживачі ін’єкційних наркотиків та ін. Крім того, в країнах, де реєструються високі показники захворюваності на гострий ГВ серед дорослих, програми вакцинопрофілактики повинні фокусуватися також на підлітках та дорослих [6]. У систематизованому огляді спеціалістів Cochrane Hepato-Biliary Group

наведені результати мета-аналізу матеріалів досліджень щодо вакцинації проти ГВ серед осіб з невідомим ризиком інфікування HBV, саме до яких належить переважна більшість населення територій з низьким поширенням ГВ [12]. Згідно з висновками авторів огляду, на цей час не встановлений вплив вакцинації проти ГВ на виникнення інфекції (за результатами виявлення HBsAg і анти-HBs) в осіб з невідомим ризиком інфікування. Чіткий та значний позитивний вплив вакцинації доведений лише для осіб з високим ризиком зараження та в країнах, ендемічних щодо HBV-інфекції. Але на сьогодні все ще недостатньо аргументів для остаточних висновків, тому при плануванні програм вакцинації проти ГВ необхідний комплексний підхід з урахуванням епідеміологічної, економічної ефективності, зіставлення витрат на імунізацію з показниками поширеності інфекції, захворюваності, смертності від неї тощо.

Висновки:

1. Встановлено, анти-HBs на захисних рівнях виявлено у 54,9% щеплених дітей. Через рік після закінченого повного курсу вакцинації проти ГВ анти-тіла у захисній концентрації були присутні у 69,8% дітей, через 5 років — у 54,0%, через 7–10 років — лише у 44,2%.

2. Показано збільшення, в залежності від віку, відсотка дітей з концентрацією анти-HBs нижче захисного рівня. Серед дітей 1–4 років питома вага таких осіб склала 35,1%, 5–9 років — 50,7%, 10–14 років — 60,0%.

3. Встановлено, що через п’ять років після закінченої вакцинації серед дітей, щеплених при народженні, відсоток серонегативних щодо анти-HBs був майже вдвічі вищим, ніж серед щеплених у віці двох років і старше — 52,4% проти 26,7%.

4. Доведено необхідність створення системи моніторингу за здійсненням вакцинопрофілактики проти ГВ та запропоновано метод оцінки епідеміологічної ефективності вакцинації у регіонах із невисокою поширеністю інфекції, до яких належить Україна.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні серологічних та молекулярно-біологічних маркерів інфікування HBV у щеплених дітей, вивченні в них гуморальної та клітинної складових імунної пам’яті, визначенні можливого розвитку HBV-інфекції у щеплених осіб, в яких наявні анти-HBs.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казмирчук В.Е. Актуальные аспекты современной иммунопрофилактики: необходимость тонкого баланса между интересами общества и человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Імунологія. — 2010. — № 2(31). — С. 13–26.
2. Попова О.Е. Оценка гуморального иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В и А : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.30 "епідеміологія" / О.Е. Попова. — Москва, 2004. — 25 с.
3. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact / S.T. Goldstein, F. Zhou, S.C. Hadler et al. // International Journal of Epidemiology. — 2005. Vol. 34, № 6. — P. 1329–1339.
4. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state / B.J. McMahon, W.L. Alward, D.B. Hall, et al. // J. Infect. Dis. — 1985. — Vol. 151, № 4. — P. 599–603;
5. Aggarwal R., Ranjan P. Preventing and treating hepatitis B infection // BMJ. — 2004. — Vol. 329, Suppl. 7474. — P. 1080–1086.
6. Alter M.J. Epidemiology and prevention of hepatitis B. / M.J. Alter // Semin Liver Dis. — 2003. — Vol. 23. № 1. — P. 39–46.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission—United States, updated. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. — 1999. — Vol. 48, № 02. — P. 33–34.
8. Epidemiological effect of hepatitis B immunization among newborn babies in Beijing. / X.H. Gong, L.R. Liu, Y.H. Li [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. — 2003 — Vol. 11. № 4. — P. 201–202.
9. Ertekin V. Sero-epidemiology of hepatitis B infection in an urban paediatric population in Turkey / V. Ertekin, M.A. Selimolu, S. Altinkaynak // Public Health. — 2003. — Vol. 117, № 1. — P. 49–53.
10. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11–15 years: a randomised controlled study [Електронний ресурс] / P. Van Damme, A. Moiseeva, I. Marichev [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2010. — Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/357>
11. Hadi N. Assessment of Anti-HBs Antigen in 6- to 9-Year-Old Children Routinely Vaccinated via Vaccination Program in Iran / Nahal Hadi, Negin Hadi // Med Princ. Pract. — 2007. — Vol. 16, № 4. — P. 306–309.
12. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status / Mathew J.L., El Dib R., Mathew P.J. et al. // The Cochrane Library Published Online: 21 JAN 2009. Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006481.pub2/full>.
13. Kao J.H. Global control of hepatitis B virus / J.H. Kao, D.S. Chen // The Lancet Infectious Diseases. — 2002 — Vol. 2, № 7. — P. 395–403.
14. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention / D. Lavanchy // J. Clin. Virol. — 2005. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. S1–S3.
15. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study / A.R. Zanetti, A. Mariano, L. Romanò, et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366, № 9494. — P. 1379–1384.
16. Long-Term Protection against HBV Chronic Carriage of Gambian Adolescents Vaccinated in Infancy and Immune Response in HBV Booster Trial in Adolescence. / A. van der Sande, P. Waight, M. Mendy [et al.] // PLoS ONE. — 2007, August — Issue 8. — e753. Режим доступу: www.plosone.org
17. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study / S.R. Bialek, W.A. Bower, R. Novak [et al.] // J. Pediatr. Infect. Dis. — 2008 — Vol. 27, № 10. — P. 881–885.
18. Ranger-Rogez S. Hepatitis viruses: mother to child transmission / S. Ranger-Rogez, S. Alain, F. Denis // Pathol. Biol. — 2002. — Vol. 50, № 9. — P. 568–575.
19. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review / K.C. Hyams // Clinical Infectious Diseases. — 1995. — Vol. 20, № 4. — P. 992–1000.
20. The effectiveness of the infant hepatitis B immunisation program in Fiji, Kiribati, Tonga and Vanuatu / N. Wilson, T. Ruff, A. Rana [et al.] // Vaccine. — 2000. — Vol. 18, № 26. — P. 3059–3066.
21. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies / Y.H. Ni, L.M. Huang, M.H. Chang [et al.] // Gastroenterology — 2007. — Vol. 132, № 4. — P. 1287–1293.
22. Viral Hepatitis Prevention Board // Viral Hepatitis. Hepatitis B: efficacy of vaccines and effectiveness of vaccination programmes. — 2004. — Vol. 13, suppl. 1. — P. 2–7.
23. Walsh K. Update on chronic viral hepatitis / K. Walsh, G.J.M. Alexander // Postgraduate Medical Journal. — 2001. — Vol. 77, № 910. — P. 498–505.
24. What level of hepatitis B antibody is protective? / A.D. Jack, A.J. Hall, N. Maine, [et al.] // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, № 2. — P. 489–492.
25. WHO. Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009. Режим доступу: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS.
26. WHO: Weekly Epidemiol Rec., 2009. — Vol. 84, № 40 — P. 405–420.
27. Wright T.L. Introduction to chronic hepatitis B infection / T.L. Wright // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, Suppl. 1. — P. S1–S6.
28. Zhou Yi-hua. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience / Yi-hua Zhou, Chao Wu, Hui Zhuang // Chin Med. J. — 2008. — Vol. 121, № 1. — P. 98–102.

ИЗУЧЕНИЕ НАПРЯЖЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Р. Шагинян¹, А.Л. Гураль¹, Т.А. Сергеева¹, Е.В. Максименок¹, О.Г.Бояльская², О.В. Мышко³,
А.С. Игнатенко⁴, В.И. Лисецкая⁵, Л.А. Комасько⁶, Е.С. Иваськив⁷

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

²Житомирская областная санитарно-эпидемиологическая станция

³Киевская городская санитарно-эпидемиологическая станция
⁴Николаевская областная санитарно-эпидемиологическая станция
⁵Одесская областная санитарно-эпидемиологическая станция
⁶Черкасская областная санитарно-эпидемиологическая станция
⁷Хмельницкая областная санитарно-эпидемиологическая станция

Изучена напряженность иммунитета против гепатита В у привитых детей из разных регионов Украины. Защитный уровень антител определен у 54,9% детей с полным курсом прививок. Установлены различия между уровнем защищенности детей в регионах Украины. Предложен метод оценки эффективности вакцинации в регионах с невысокой распространенностью гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинация, иммунный ответ.

STUDY OF THE IMMUNITY AGAINST HEPATITIS B IN CHILDREN: RESULTS OF A MULTICENTER RESEARCH

V.R. Shaginian¹, A.L. Gural¹, T.A. Sergeeva¹, O.V. Maksimenok¹, O.G. Boyalska², O.V. Mishko³,
A.S. Ignatenko⁴, V.I. Lisetska⁵, L.A Komasko⁶, O.S. Ivaskiv⁷

¹State institution "The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine", Kyev

²Zhitomir Regional Sanitary-Epidemiological Station

³Kiev City Sanitary-Epidemiological Station

⁴Nikolaev Regional Sanitary-Epidemiological Station

⁵Odessa Regional Sanitary-Epidemiological Station

⁶Cherkasy Regional Sanitary-Epidemiological Station

⁷Hmelnytsk Regional Sanitary-Epidemiological Station

The immunity against hepatitis B in vaccinated children from different regions of Ukraine was studied. The protective concentration of AbHBs was detected in 54.9% of children who were fully immunized. Differences between the levels of protection of children in regions of Ukraine were established. The method for assessing the effectiveness of vaccination in regions with low prevalence of hepatitis B was proposed.

Key words: hepatitis B, vaccination, immune response.

Рецензент: к.мед.н. І.Л. Маричев

УДК:616-007.17.-018.2:616.36-002+576.858

Т.Л. Мартинович

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ В ТА С

Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", Київ

Вивчені клінічні ознаки та ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих на хронічний гепатит В і С. Встановлений взаємозв'язок між клінічним перебігом захворювання та ступенем дисплазії сполучної тканини.

Ключові слова: хронічні гепатити В та С, дисплазія сполучної тканини, перебіг захворювання.

Зростання кількості хворих на вірусний гепатит привертає всебічну увагу до цієї проблеми. За прогнозом ВООЗ, протягом 10–20 наступних років хронічні вірусні гепатити (ХВГ) стануть основ-

ною проблемою медицини [15]. Захворювання має значну поширеність, високий ступінь хронізації, тяжкі ускладнення, виходячи далеко за рамки ураження печінки [14]. Вважають, що позапечінкові прояви при хронічному гепатиті В та С мають від 20% до 74% хворих [3, 5]. Таким чином, виправданим є підхід щодо вивчення клінічних аспектів проблеми ХВГ з точки зору загального стану організму хворого і, зокрема, стану його сполучної тканини (СТ).

Системні первинні ураження СТ, до яких відносять і дисплазію (ДСТ), на сьогодні набули

© Т.Л. Мартинович

міждисциплінарного характеру внаслідок свого негативного впливу на перебіг багатьох захворювань. Широка розповсюдженість ДСТ (від 25% до 80%) в значній мірі формує індивідуальну схильність організму до патологічних змін [5–7].

Волокна колагену є основною структурою всіх видів СТ, яка становить 60–85% загального складу всіх тканин організму людини: опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи, внутрішніх органів, ретикуло-ендотеліальної системи тощо. У цьому зв'язку при ураженні будь-якої структурної одиниці слід очікувати не поодинокі прояви захворювання, а більш широку патологію із залученням як зовнішніх, так і внутрішніх порушень, зміни метаболічних та імунних процесів [9, 11].

На сучасному стані наукового знання ДСТ розглядають як самостійний синдром мультифакторної природи, який проявляється зовнішніми ознаками з клінічно значимою дисфункцією одного чи декількох органів [4]. Найбільш досконалим і ємким є визначення ДСТ як генетично детермінованого порушення розвитку СТ в ембріональному і постнатальному періодах, що характеризується дефектами волокнистих структур та основної речовини СТ, призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному і організменному рівнях у вигляді різних морфофункціональних порушень вісцеральних та локомоторних органів з прогресивним перебігом і визначає особливості асоційованої патології [7, 12].

Виділяють дві форми ДСТ: диференційовану, що зумовлена генним порушенням синтезу чи катаболізму волокнистих структур (відомих як синдром Марфона, Елерса-Донла та ін.), і недиференційовану, яка виникає внаслідок порушення синтезу чи катаболізму основної речовини СТ. Остання має

фенотипові ознаки, які не вкладаються в жодне з відомих типових генетичних захворювань СТ [12]. Саме ця форма ДСТ найчастіше зустрічається в клінічній практиці. Наслідком недиференційованої дисплазії є порушення просторової організації колагену, структурних білків, білково-вуглеводних комплексів, ферментів, макро- та мікроелементів. Звісно, що завчасно змінена “неповноцінна” СТ є більш вразливою до факторів зовнішньої дії. Сучасний клінічний підхід до будь-якого захворювання сьогодні потребує визначення ролі ДСТ як сприятливої фонові субстанції для розвитку патологічних процесів [10].

ДСТ асоційована з розвитком багатьох хронічних захворювань. Існують фундаментальні дослідження в галузі ортопедії, педіатрії присвячені вивченню особливостей перебігу супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, нервової, дихальної, ендокринної та кровотворної систем [2, 13]. Разом з цим, в доступній літературі ми не знайшли робіт, присвячених вивченню стану СТ у хворих на ХВГ.

Мета роботи — вивчити клінічні ознаки дисплазії СТ у хворих на хронічні гепатити В та С (ХГВ, ХГС), визначити супутню патологію і встановити залежність між перебігом захворювання та вихідним станом СТ.

Матеріал та методи

З метою виявлення ознак дисплазії СТ обстежено 116 хворих на ХГВ і ХГС. Серед хворих було 77 чоловіків і 39 жінок віком від 17 до 70 років. ХГВ був діагностований у 42 хворих (36,2%), а ХГС — у 74 (63,8%). Серед хворих на ХГВ і ХГС переважали особи чоловічої статі віком від 20 до 39 років (табл. 1). Серед чоловіків частка хворих

Таблиця 1. Розподіл хворих на хронічний вірусний гепатит В і С за статтю та віком (n=116)

Вік	Стать		ХВГ						ХГС						Вся група хворих	
			чол.		жін.		всього		чол.		жін.		всього			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%		
до 20 років	6	21,5	1	7,2	7	16,6	7	14,4	—	—	7	9,5	14	12,1		
20–29	11	39,3	1	7,2	12	28,6	20	40,8	5	20,0	25	33,9	37	31,9		
30–39	2	7,1	2	14,3	4	9,5	11	22,4	5	20,0	16	20,4	20	17,2		
40–49	5	17,8	4	28,5	9	21,5	5	10,2	7	28,0	12	16,3	21	18,1		
50–59	1	3,6	4	28,5	5	11,9	3	6,1	6	24,0	9	12,2	14	12,1		
60–69	3	10,7	2	14,3	5	11,9	3	6,1	2	8,0	5	6,7	10	8,6		
Всього	28	66,7	14	33,3	42	36,2	49	66,2	25	33,8	74	63,8	116	100		

на ХГВ і ХГС була майже однаковою — відповідно 66,6% та 66,2%.

Легкий перебіг захворювання мали 40 хворих (34,5%), середній — 49 (42,2%) і тяжкий — 27 (23,3%). Цироз печінки спостерігали у 5 хворих на ХГВ (11,9%) та у 9 хворих на ХГС (12%). Тяжкість клінічного перебігу ХВГ встановлювали за клініко-лабораторними, біохімічними та вірусологічними показниками.

На сьогодні не існує загальновизнаних критеріїв діагностики недиференційованої ДСТ, що підтверджується розбіжностями в частоті виявлення цієї патології в популяції, яка за даними різних авторів становить від 8–9% до 26–30% і навіть 80% [7, 10]. В нашій роботі для визначення ознак ДСТ та її ступеня використовували методики, запропоновані відповідно Л.Н. Фоминою (1993) та О.Е. Блинниковою з співав. (2001) [1].

Традиційно класичними проявами ДСТ вважають порушення з боку опорно-рухового апарату, дефіцит маси тіла та мікроаномалії розвитку (МАР) [7]. До головних ознак ДСТ, що зустрічаються частіше за інші, відносять: сколіоз, кіфоз, воронкоподібну та пласку грудну клітку, пласку ступню, готичне піднебіння, розширені вени, гіпермобільність та біль у суглобах, довгі тонкі пальці, астенічну тіло-будову та ін. Другорядні ознаки складають аномалії вушних раковин, зубів, неповна сіндактелія пальців, зігнуті мізинці, тонке світле волосся, грижі, вегето-судинна дистонія, гемангіоми, телеангіоектазії, міопія, радіально-лакунарний тип райдужної оболонки ока та ін.

Оскільки головні ознаки дисплазії на 90% пов'язані з опорно-руховою системою, всі хворі дослідженої групи були оглянуті ортопедом.

Окрім загальної клінічної картини, характерної для ХВГ, звертали увагу на наявність у хворих супутніх хронічних захворювань та деяких симптомів, які супроводжували їх з юнацького віку або з'явилися до ХВГ. Враховували скарги хворих та зміни опорно-рухового апарату, зовнішні фенотипові ознаки, малі аномалії розвитку, вісцеральні прояви зі сторони серцево-судинної системи, органів травлення, нирок, нервової системи.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених 116 хворих на ХВГ у 94 (81,0%) були виявлені ознаки ДСТ опорно-рухового апарату (табл. 2). Вони спостерігались у 85,7% хворих на ХГВ (у 36 з 42 пацієнтів) та у 78,3% хворих на ХГС (у 58 з 74).

Встановлено, що всі обстежені хворі мали МАР. Майже всі ознаки ДСТ частіше зустрічались у хворих на ХГВ: артралгії та сколіоз — у 1,4 разу, біль у спині — у 1,9 разу, остеохондроз — у 1,6 разу, плоскостопість — у 1,3 разу, однак відмінності не були достовірними.

В цілому серед пацієнтів з ХВГ найбільш вагомими ознаками ДСТ були такі порушення опорно-рухового апарату, як плоскостопість (53,1%), артралгії різних, переважно колінних, суглобів (41,8%), сколіоз (41,4%) та біль у спині (37,2%). Слід зазначити, що, за даними літератури, біль у різних суглобах може зустрічатися у 74% хворих на гепатит. Ряд авторів сповіщали, що артралгічні болі виникали задовго до інших клінічних проявів гепатиту і були трактовані як поліартрити невиявленої етіології. Вважають, що артралгії, які ними спостерігалися, були провісниками тяжких форм гепатиту [9]. В наших спостереженнях больовий

Таблиця 2. Ознаки ДСТ опорно-рухового апарату у хворих на хронічні гепатити В і С

Ознаки ДСТ	ХГВ		ХГС		Всього	
	Абс.	Р±m _p (%)	Абс.	Р±m _p (%)	Абс.	Р±m _p (%)
Артралгії	21	58,3±8,2	24	41,4±6,5	45	41,8±5,1
Біль у спині	19	52,8±8,3	16	27,6±5,9	35	37,2±5,0
Сколіоз	18	50,0±8,3	21	36,2±6,3	39	41,4±5,1
Остеохондроз	10	27,8±7,5	10	17,2±5,0	20	21,2±2
Плоскостопість	22	61,1±8,1	28	48,3±6,6	50	53,1±5,1
Гіпермобільність	12	33,3±7,9	18	31,0±6,1	30	31,9±4,8
Патологія зубів	16	44,4±8,3	26	44,8±6,5	42	44,6±5,1
Деформації грудної клітини	8	22,2±6,9	13	22,4±5,5	21	22,3±4,3
МАР	36	100	58	100	94	100

синдром був характерною ознакою для 80 хворих на ХВГ — (85,1±3,7)%: у 45 хворих — артралгії різних суглобів, у 35 — біль у спині. Обговорюючи отримані дані, необхідно зважати, що больовий синдром в спині та суглобах нижніх кінцівок виникає внаслідок слабкості сполучної тканини і порушення біомеханіки руху та спостерігається достовірно часто серед пацієнтів з вираженим ступенем ДСТ [20, 21].

Визначення ступеня тяжкості ДСТ до цього часу є предметом наукових досліджень, і тяжкість стану хворих на ДСТ констатують за наявністю 1) зовнішніх ознак, 2) характером малих аномалій розвитку, 3) перебігом асоційованої з ДСТ хронічної патології та 4) метаболічними порушеннями. Виходячи з викладеного, в обстежених хворих визначали ступінь ДСТ (табл. 3).

Проведеними дослідженнями встановлено, що у більшості обстежених хворих (у 76 з 94 — 80,8%) спостерігали ДСТ II–III ступенів (середня і тяжка форми), що можна вважати вагомим підґрунтям для більш агресивного розвитку ХВГ [5]. Питома вага пацієнтів з ХГС з II–III ступенем ДСТ була дещо більшою, ніж з ХВГ, проте достовірної різниці між показниками не виявлено.

Існує тісний зв'язок між зовнішніми стигмами (ознаками ДСТ) та наявністю дисплазії внутрішніх органів [3]. В процесі життя індивіда на тлі проградієнтного перебігу диспластичного процесу виникають асоційовані із ДСТ патологічні зміни тканин та органів, які стають в деяких випадках провідними, значно обмежують працездатність чи призводять (особливо в юнацькому віці) до раптової смерті.

В обстежених хворих на ХВГ та ХГС були виявлені як зовнішні ознаки дисплазії, так і патологія внутрішніх органів (рис. 1, рис. 2).

На представлених рисунках видно, що в обох групах хворих була виявлена як домінуючі патологія опорно-рухового апарату, мікроаномалії розвитку та судинна патологія (100%). Причому ортопедична

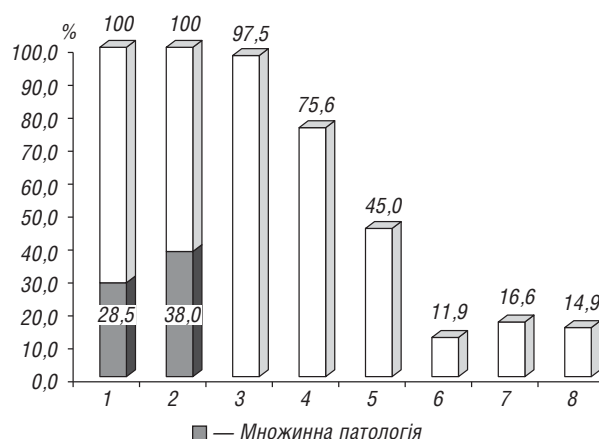


Рисунок 1. Супутня патологія, виявлена у хворих з хронічним вірусним гепатитом В. 1 — опорно-рухового апарату; 2 — мікроаномалії розвитку; 3 — вегето-судинна патологія; 4 — шлунково-кишкового тракту; 5 — біліарної системи; 6 — лімфатичної системи; 7 — органів дихання; 8 — сечовидної системи

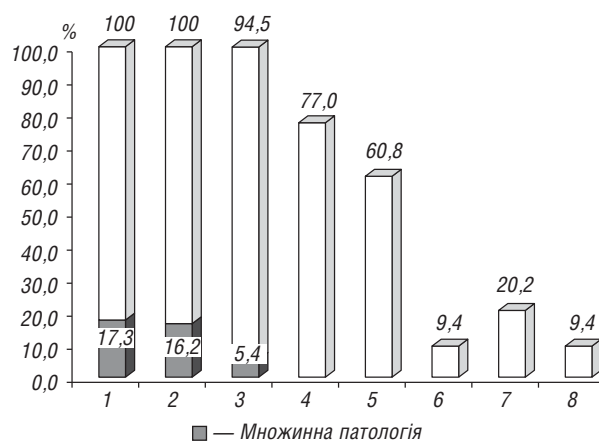


Рисунок 2. Супутня патологія, виявлена у хворих з хронічним вірусним гепатитом С. 1 — опорно-рухового апарату; 2 — мікроаномалії розвитку; 3 — вегето-судинна патологія; 4 — шлунково-кишкового тракту; 5 — біліарної системи; 6 — лімфатичної системи; 7 — органів дихання; 8 — сечовидної системи

патологія мала декілька варіантів проявів водночас у 28,5% та 17,3% пацієнтів, а мікроаномалії розвитку — у 38% та 16,2% відповідно до груп спостере-

Таблиця 3. Розподіл хворих на хронічні вірусні гепатити за ступенем ДСТ

Групи хворих	n	Ступінь ДСТ					
		I		II		III	
		Абс.	P±m _p (%)	Абс.	P±m _p (%)	Абс.	P±m _p (%)
ХВГ	36	9	25,0±7,2	18	50,0±8,3	9	25,0±7,2
ХГС	58	9	15,5±4,8	31	53,4±6,6	18	31,1±6,1
Всього	94	18	19,2±4,1	49	52,1±5,1	27	28,7±4,7

ження. Отриманні дані підтверджують як недостатність сполучнотканинних структур, характерних для недиференційованої форми дисплазії, так і клінічні функціональні зміни внутрішніх органів.

Були зафіксовані захворювання шлунково-кишкового тракту у 72,6% хворих на ХГВ і у 77,0% пацієнтів з ХГС. Частіше це була виразка 12-палої кишки — у 19,0 та 30,1% хворих відповідно. Патологія біліарної системи була діагностована в 45,2% осіб з групи хворих на ХГВ і в 60,8% пацієнтів з ХГС.

За даними літератури, патологія органів травлення є однією з найпоширеніших при ХВГ і може складати до 60% в загальній структурі супутніх захворювань [2, 6, 8, 13]. Розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту сприяють всі різновиди синдромів ДСТ, до яких відносять: дізембріогенез (кили діафрагми, аномалії розвитку жовчного міхура, доліхосігма, мегаколон), слабкість зв'язкового апарату (гастроптоз, ентероптоз, гепатоптоз) та рефлюкси, як недостатність сфінктерного апарату (гастроєзофагальний та дуоденогастральний). За даними Л.Ф. Богмат та І.М. Яковлевої [2], серед дітей з синдромом ДСТ рефлюкси зустрічаються у 76,7% випадків з перевагою дуоденогастральних форм — 73,3%. Пусковим механізмом у захворюваннях шлунково-кишкового тракту при ХВГ можна вважати ті самі причини.

Соматичні захворювання у групі хворих, яких ми спостерігали, характеризувались затяжним перебігом, схильністю до рецидивів та низькою ефективністю лікування; закономірно, як паралель, відмічалися сколіоз (37,2%), деформація грудної клітини (22,3%), плоскостопість (53,1%).

Слід відзначити, що тяжкість стану значно погіршувалась при залученні у патологічний процес підшлункової залози (у 26,1 та 24,3% хворих на ХГВ і ХГС відповідно), наявності виразки шлунку, 12-палої кишки (19,0 та 30,1%), ураження нирок (11,9 та 6,7%) і лімфатичної системи (11,9 та 9,4%).

Легку вразливість шлунково-кишкового тракту та біліарної системи можна пояснити тим, що морфологічна структура травного шляху та жовчовивідних шляхів є найбагатшою за кількістю розташування в них колагенових волокон та лімфоретикулярних структур. Тому при наявності ДСТ існують всі передумови для зниження тканинної резистентності, легкої вразливості вірусами та схильності до хронізації запальних процесів.

В наших дослідженнях одне з чільних місць посідали астеничний синдром та вегето-судинна дистонія. Дані літератури стверджують, що вегето-судинна патологія є провідним і неодмінним

компонентом клінічної картини ДСТ. В особливому статусі наших пацієнтів з ХВГ була значна перевага скарг астеничного характеру. Найбільш загальними з них були: хронічна стомлюваність, в'ялість, слабкість, зниження пам'яті та працездатності як в період захворювання, так і в анамнезі.

Малі аномалії розвитку також були виявлені у значного відсотку обстежених пацієнтів. У одного хворого було знайдено 2 і більше мікроаномалії. Слід визначити, що самі по собі вони не мають клінічного значення, але їх присутність свідчить про те, що в організмі відбувається дезембріогенез тканин, і в сполученні з іншими фенотиповими ознаками це дає підстави щодо наявності відхилень в основних структурах СТ. Діагностична цінність MAP полягає в тому, що в 95% вони спостерігаються як паралелі до змін внутрішніх органів [13].

Виявлений зв'язок між зовнішніми фенотиповими ознаками ДСТ вказує на пряму залежність між ними та внутрішньою соматичною патологією, що, ймовірно, і зумовлює ступінь тяжкості дисплазії.

Аналізуючи отримані дані, можна дійти до висновку, що при ДСТ I (ДСТ=I) ступеня у хворих на ХВГ визначали переважно одну патологію з боку внутрішніх органів, при ДСТ=II — 2–3, а при ДСТ=III — 3 і більше супутніх патологічних стана. Встановлено, що перебіг захворювання корелював зі ступенем тяжкості ДСТ (табл. 4).

Представлені в таблиці 4 дані демонструють, що при відсутності клінічних ознак — ДСТ=0, або ДСТ=I — мав місце легкий перебіг захворювання відповідно у 19,0% і 15,5% хворих з ХВГ. При ДСТ=II переважав перебіг середньої тяжкості захворювання (42,2%), в той час, як при ДСТ=III перебіг і залучені в патологічний процес захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози та нирок значно погіршувались (23,2%).

Середній та тяжкий перебіг захворювання в залежності від етіологічного чинника хронічного гепатиту спостерігали майже в однаковій пропорції — у 49 з 74 осіб з ХГС (66,2%) та у 27 з 42 осіб з ХГВ (64,3%).

Представлений матеріал дозволяє вважати, що перебіг ХВГ у значній мірі залежить від стану СТ кожної окремої людини. ДСТ являє собою той небезпечний фон, на тлі якого виникають вторинні (асоційовані) захворювання, що зумовлюють важкість перебігу патологічного процесу.

Висновки

1. При обстеженні хворих на ХГВ і ХГС у 81,0% з них були виявлені клінічні ознаки ДСТ.

Таблиця 4. Залежність клінічного перебігу від ступеня ДСТ

Перебіг захворювання	Ступінь дисплазії	ХГВ		ХГС		Всього	
		n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)	n	P±m _p (%)
Легкий	0	6	14,3±5,4	16	21,6±4,8	22	19,0±3,6
	I	9	21,4±6,3	9	12,2±3,8	18	15,5±3,4
Середньої тяжкості	II	18	42,9±7,6	31	41,9±5,7	49	42,2±4,6
Тяжкий	III	9	21,4±6,3	18	24,3±5,0	27	23,3±3,9
ВСЬОГО		42	–	74	–	116	100

2. Серед супутньої патології у хворих на ХГВ і ХГС переважала патологія опорно-рухового апарату, аномалії розвитку та судинна патологія (100%), захворювання шлунково-кишкового тракту (72,6 та 77%) і біліарної системи (45,0 та 60,8%), підтверджуючи поліорганність патології при хронічному вірусному ураженні печінки.

3. Виявлена пряма залежність перебігу захворювання від ступеня ДСТ — чим більшим був ступінь ДСТ, тим тяжчими були клінічні прояви ХГВ.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням взаємозв'язку між кінцевим результатом захворювання на ХГВ і вихідним станом СТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блинникова О.Е. Гипермобильность суставов в детском возрасте / О.Е. Блинникова, В.А. Румянцева // Педиатрия. — 2001. — № 1. — С. 68–77.
2. Богмат Л.Ф. Эндоскопические та морфологические аспекты заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков с системной дисплазией соединительной ткани / Л.Ф. Богмат, И.М. Яковлева // Педиатрия, акушерство та гинекология. — 2005. — № 2. — С. 44–48.
3. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 13–18.
4. Гофман О.М. Дифференциально-диагностическое значение аномалии развития в оценке состояния здоровых детей: автореф. дис. канд. мед. наук / О.М. Гофман — М., 1987. — 17 с.
5. Громашевская Л.Л. Вирусные гепатиты как полиорганная, системная патология / Л.Л. Громашевская // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. — К., 2001. — С. 97–101.
6. Дорофеев Г.Д. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология / Г.Д. Дорофеев, А.В. Чурилина, А.Э. Дорофеев. — Донецк: ООО "Лебедь", 1988. — 14 с.
7. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 703 с.
8. Клемёнов А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клемёнов // Клиническая медицина. — 2003. — № 10. — С. 4–7.
9. Корж Н.А. Дисплазия соединительной ткани и патология опорно-двигательной системы / Н.А. Корж, С.А. Сердюк, Н.В. Дедух // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2004. — № 4. — С. 52–58.
10. Николаев К.Ю. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Отева, А.А. Николаева [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 89–93.
11. Рой И.В. Клинические проявления остеохондроза хребта в зависимости от stanu соединительной ткани / И.В. Рой, Т.С. Русанова, И.И. Біла // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
12. Трисветова Е.Д. Врожденные дисплазии соединительной ткани: клиническая и молекулярная диагностика // Е.Ф. Трисветова А.А. Бова, С.П. Фещенко // Медицинские новости. — 2000. — № 5. — С. 23–29.
13. Чуриліна А.В. Роль дисплазії сполучної тканини в патології шлунково-кишкового тракту / В.В. Чуриліна, Н.В. Налытов // Педиатрия, акушерство та гинекология. — 2006. — № 1. — С. 29–32.
14. Olteanu D. Extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection / D. Olteanu, M. Argesanu, L. Radi [et al.] // Rom. J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 42, № 1. — P. 69–81.
15. The past incidence of hepatitis C virus infection: implication for the future burden of chronic liver diseases in the United States / G.L. Armstrong, M.J. Alter, G.M. McQuillan [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 31, № 3. — P. 777–782.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

Т.Л. Мартынович

ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины", Киев
Изучены клинические признаки и степень дисплазии соединительной ткани у больных с хроническими гепатитами В и С. Установлена связь между клиническим течением и степенью дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: хронические гепатиты В и С, дисплазия соединительной ткани, течение заболевания.

CLINICAL SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA OF PATIENT WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS B & C

T.L. Martynovych

SI “L.V. Gromashevsky Institution of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine”, Kyiv
The role of connective tissue dysplasia in prognostication of severity of clinical progress of chronic virus hepatitis has been shown in this article.

Key words: chronic hepatitis B and C, connective tissue, clinical progress of disease.

Рецензент: д.мед.н. В.Ф. Марієвський

УДК: 616.36–03.1–08

И.З. Каримов, П.С. Аршинов, А.А. Дегтярева, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Козловский, И.П. Врание

О ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

ГУ “Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского” МОЗ Украины

В статье приведены результаты клинико-биохимической оценки эффективности лечения хронических вирусных гепатитов В и С.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, патогенез, лечение.

Хронические вирусные гепатиты В и С (ХВГВ, ХВГС), алкогольная болезнь печени (АБП) в настоящее время остаются весьма важными проблемами как для здравоохранения многих стран, так и для Украины [1, 4, 10]. Количество инфицированных и больных хроническими гепатитами возрастает и, по прогнозам ВОЗ, в предстоящие десятилетия число больных циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) также увеличится [1].

Основные современные подходы к терапии хронических вирусных гепатитов (ХВГ) сводятся к применению следующих групп препаратов — цитопротекторы, антиоксиданты, интерфероны, иммуномодуляторы, противовирусные средства, комбинация вышеперечисленных препаратов, в перспективе (возможно) — терапевтические вакцины. На сегодняшний день не вызывает сомнения достаточно высокая (40–75%) эффективность комбинированной иммунотропной и противовирусной терапии, используемой согласно международным консенсусам [1, 6, 7, 10, 16].

Следует полагать, что с улучшением диагностики и увеличением числа больных ХВГС и ХВГВ будет расти количество “сложных” пациентов, у

которых отмечается: 1) ко-НIV-НСV-НВV-инфекция и другие сочетания; 2) инфицирование НСV геномом 1; 3) признаки ЦП; 4) инсулинорезистентность; 5) стеатоз печени; 6) высокая вирусная нагрузка; 7) рецидив-реактивация инфекции (и “нон-респонденты”); 8) холестаза и/или повышенное содержание железа в печени; 9) сложная соматическая патология и увеличение возраста. Все эти факторы в значительной мере усугубляют прогноз. К тому же в настоящее время наблюдается увеличение количества больных с аутоиммунной патологией, метаболическими заболеваниями, алкогольными и токсическими (в том числе медикаментозными) поражениями печени, микст-инфекциями.

Кроме того, следует признать наличие множества различных негативных факторов, которые в целом осложняют разрешение проблемы связанной с ХВГ, а именно: 1) мутация вирусов гепатита В и С, их способность к локализации и персистенции в иммунокомпетентных клетках (в мононуклеарах — “вирусное депо”), вероятность селекции стойких мутантных вирусов; 2) вероятность появления антител к препаратам ИФН; 3) отсутствие полной гарантии безопасности донорской крови, медицинских парентеральных и косметологических манипуляций; 4) промискуитет (“сексуальный бунт”), наркомания; 5) ухудшение экологии (токсины и канцерогены), употребление генетически модифицированных продуктов питания (“трасдукция генов”); 6) хронический стресс (дисбаланс нейрогормональных компенсаторных факторов и адаптивных иммунных реакций); 7) антивакцинальная компания; 8) ухудшение

© И.З. Каримов, П.С. Аршинов, А.А. Дегтярева, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Козловский, И.П. Врание

материального благосостояния населения и отсутствие государственной программы в стране, предусматривающей финансирование лечения больных ХВГВ и ХВГС.

В качестве одного из важных наблюдений в контексте задач настоящего исследования следует указать на вопрос, связанный со сложностью убедить пациента в том, чтобы он согласился на лечение ХВГ препаратами ИФН и противовирусными средствами, когда даже на минимальный курс лечения необходимо затратить большие материальные средства, при этом предупредить больного о возможных побочных эффектах и не гарантировать хотя бы 90% успеха. С сожалением необходимо признать, что мы до конца не уверены в том, какие могут произойти изменения со здоровьем пациента в период лечения и отдаленном будущем и как могут протекать другие заболевания у данного пациента. К тому же в науке до сих пор нет четкого представления о тонких механизмах функционирования иммунной системы, и грубое вмешательство в неё всегда чревато развитием возможных негативных явлений в организме.

Со времени начала широкой диагностики ХВГС и ХВГВ (ИФА, ПЦР) в Украине регистрируются десятки тысяч HCV- и HBV-позитивных людей, а больные, которые получали лечение препаратами ИФН и противовирусными средствами, составляют небольшой процент от этого количества выявленных. В этих сложных для клинициста условиях, важное значение имеет подбор этиопатогенетических средств терапии ХВГС, ХВГВ, АБП, имеющих целью добиться стойкой биохимической ремиссии, уменьшить вирусную нагрузку, снизить темпы прогрессирования фиброза, профилактировать или отсрочить возникновение ГЦК, как следствие — улучшить качество жизни больного при этом не навредить больному.

Если попытаться взглянуть на проблему с несколько иных, общебиологических и физиологических позиций, то в новейший период естествознания и медицины мы вправе отбросить “шаблон причины” и можем отдать полный отчет в том, что никакой внешний фактор (патогенность или вирулентность микроорганизмов) не следует рассматривать изолированно от физиологических свойств макроорганизма, так же как и все представления о чрезвычайных раздражителях могут быть лишь относительными и условными. Эта “чрезвычайность” определяется не только и не столько тем, что представляет собой раздражитель (возбудитель), а скорее тем функциональным

состоянием организма, которое предшествует действию этого раздражителя и которое сложилось по ходу филогенеза. Особенности физиологического состояния чаще всего и являются “чрезвычайными”, решающими вопрос, разовьется или не разовьется инфекционное заболевание, а если да, то какой тяжести и в какой форме. Следует вероятно согласиться с С.П. Боткиным, который видел в самом названии “этиология” главное препятствие к изучению природы патологических процессов, и с Н.Е. Введенским, считавшим, что слово “причина” в физиологии и патологии “слишком неопределенным” и даже “неуместным”.

На протяжении веков обостряется и затихает борьба двух мировоззрений: онтологического, или метафизического, с одной стороны, и физиологического — с другой. Приверженцы первого — Кох, Эрлих, Листер и др. были склонны усматривать во внешней причине сущность всего явления и приравнивали причину и действие. Странники второго — И.М. Сеченов, И.П. Павлов, Н.И. Пирогов, Н.Ф. Гамалея, Р. Вирхов подчеркивали, что причина не равна действию. Сказанное отнюдь не является препятствием к тому, чтобы эпидемиологи и практические врачи применяли ряд специфических терапевтических и эпидемиологических мероприятий, не учитывали принцип заразности, массовости и т.п. Не следует отрицать и существования особо опасных штаммов бактерий и вирусов, но они также “воспитуемы”, о чем свидетельствуют методы культивирования. В то же время следует помнить, что в “воспитании” этой патогенности возбудителя ведущую роль играет организм человека, т.е. патогенность — это функция от реакции организма, его производное. Очевидно, научное представление о заражении имеет свой смысл только в сопоставлении его с незаражением, встречающимся неизмеримо чаще [5].

По современным представлениям инфекционная болезнь, изучаемая с чисто микробиологических позиций, отвечает “интересам” бактерий и вирусов. Она ведет к их размножению в адекватной для них среде, отвечает принципу селекции и является ступенью к переходу данных штаммов к сапрофитизму. Другими словами, все симбиозы как физиологические состояния лучше всего обеспечиваются или в форме сапрофитизма, или так называемого “носительства”, латентной инфекции, или, наконец, в форме хронического заболевания. Обострения хронических форм — это лишь этапное приближение на более или менее длинном пути, ведущем от паразитизма к сапрофитизму. Эта же закономерность позволяет при-

знать изменчивость клинических проявлений самих инфекционных болезней как один из факторов эволюции. В человеческом организме в какой-то мере ко всем возбудителям антропонозных инфекций происходит адаптация, которая в различных условиях инфекционного процесса дерегулируется (дизадаптация) [8].

На основе теоретических и экспериментальных исследований приходит понимание того, что многие глубокие вопросы иммуногенеза до сих пор не вскрыты. Все достижения иммунологии заставляют нас быть очень осторожными при трактовке результатов исследования и лечении иммунотропными средствами. Считается, что иммунитет может быть стерильным и нестерильным, когда инфекты остаются в организме (остаточный симбиоз). Трудно сказать, какой вид иммунитета наблюдается чаще, так как доказательства этого основываются на косвенных данных, к тому же многие микробы и вирусы в организме могут принимать авизуальные формы. Во всяком случае, нестерильный иммунитет предшествует стерильному, если таковой вообще имеет место. При хронических заболеваниях диффузные мезенхимальные воспалительные реакции, источником которых преимущественно являются гистиоциты, фибробласты соединительной ткани, адвентициальные клетки сосудистых зон, бесспорно, имеют приспособительное значение. Однако еще до конца неясно, какую роль они могут играть в иммуногенезе, в обмене веществ, в частности, белковом, в выработке антител, в связывании токсинов и т.д. Под общий штамп “воспаление” попали разнообразны по своей сущности приспособительные реакции.

Благодаря исследованиям последних десятилетий можно заключить, что биологическая сущность инфекционных процессов все та же — реактивно-приспособительная, и тканевые реакции чаще всего связаны с воздействием не только живых микроорганизмов, но и продуктов их распада, а также распада тканей. Т.е. определяющим является не столько специфический антиген, сколько повышенная чувствительность к неспецифическим антигенам, в том числе и аутоаллергенам, возникающим при денатурации тканевых белков из-за окислительного стресса. Эти реакции к тому же не всегда направлены на уничтожение возбудителя, они отвечают тем симбиотным взаимоотношениям, которые исторически сложились между видами. Исходя из этого, может быть, компенсаторно-приспособительные реакции при хроническом инфекционном процессе не всегда следует чрезмерно стимулировать или прерывать?

Известно, что все медицинские средства обладают тем или иным физиологическим действием, а когда проявляется необычное действие, мы говорим о побочном эффекте. Но когда мы задаем вопрос, что такое побочное действие, получаем ответ вроде того, что побочное действие — это то, что нам не нравится. Правильнее всего полагать, что побочное действие — это своеобразное выражение основного действия. К тому же нельзя исключить, что побочный эффект не всегда клинически проявляется или негативно влияет в организме на какие-то метаболические процессы. Поэтому поиск терапевтических средств следует осуществлять очень осторожно, особенно при длительном лечении хронических заболеваний.

Представляется важной проблема “нон-ре-спондентов”, являющаяся прежде всего проблемой адаптации и не только вируса, но и организма, который, естественно, вырабатывает ферменты для разрушения инородного химического вещества. “Направляющим” изменчивость вирусов (и бактерий — в том числе) в естественных условиях их размножения может являться не только сам микроорганизм, но и организм самого хозяина, т.е. соответствующие физиологические корреляции, которые и определяют межвидовые преобразования. Другими словами, современная проблема изменчивости возбудителей, поставленная в плоскость микробиологическую, становится скорее всего проблемой физиологической. Конечно же, нельзя исключать и влияния микст-инфекций (трандукция генов) на изменчивость микроорганизмов.

На данном этапе наших знаний и в сложных условиях, связанных с выше изложенными факторами, к сожалению, мы не можем решить задачу, как бы мы этого не хотели, — полностью “излечить” больного хроническим вирусным гепатитом, т.е. добиться элиминации вируса и тем более — “морфологического” выздоровления. Поэтому мы изначально пытались достичь “клинического улучшения-выздоровления, стабилизации” (“функционального оптимума”) у больных без признаков цирроза, не получавших по разным причинам противовирусную и/или иммунотропную терапию.

Известно, что многими клиническими фармакологами предпочтение отдается препаратам, которые созданы на основе веществ, выделенных из биологического материала. Поэтому мы выбрали средство, синтезированное на основе биологического растительного материала (шизандрина С из Лимонника китайского) [3]. С учетом известных аспектов патогенеза ХВГ, АБП мы применили

бициклол, как средство, способное эффективно угнетать продукцию провоспалительных цитокинов (TNF), обладающее выраженным антиоксидантным, антифибротическим, цитопротективным, антиапоптотическим действием, оказывающее опосредованный иммуномодулирующий эффект, в то же время хорошо переносимое и доступное [2].

Цель работы — составить общее представление об эффективности лечения ХВГ и АБП путем анализа литературных данных при этом также оценить терапевтическую эффективность препарата “Бициклол”.

На начальном этапе были проанализированы ранее полученные данные отечественных и зарубежных исследователей, которые свидетельствовали, что при лечении больных ХВГС и ХВГВ у взрослых и детей бициклол способствовал снижению уровня аутоантител, ФНО- α , ИФ- γ , других провоспалительных цитокинов, нормализации популяционного состава лимфоцитов, увеличивая степень их активности, нормализации альфафетопротеина (АФП) и трансаминаз (АЛТ, АСТ), оказывал антифибротическое действие, снижал вирусную нагрузку и даже констатировалось исчезновение ДНК-НВВ и РНК-НСV вирусов (в 30–40% случаев) [2, 3, 9, 11, 12, 14, 16].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 69 амбулаторных больных, которые обращались в момент клинического ухудшения общего состояния (тяжесть и умеренная боль в правом подреберье, общая слабость, повышенная утомляемость, диспепсический синдром и пр.). Из них мужчины составили 60% (41 чел.). Пациенты были разделены на три группы по этиологии заболевания (ХВГС, ХВГВ, АБП). В свою очередь, каждая группа была разделена на две — лечебную (39 чел.) и контрольную (30 чел.). При этом была исключена ко- и суперинфекция, аутоиммунные и метаболические заболевания, цирроз печени. Пациенты лечебной группы получали бициклол в таблетках по 50 мг 3 раза в сутки не менее 6 мес. В контрольной группе пациенты получали различные недорогие гепатопротекторы, которые они могли себе позволить.

В качестве доступных критериев оценки эффективности проводимой терапии использовались показатели трансаминаз (АЛТ, АСТ), окислительного стресса (уровень малонового диальдегида и карбонильных групп), вирусной нагрузки (НСV-RNA), которая оценивалась по принципу: низкая — ≤ 600.000 МЕ/мл и высокая — > 600.000 МЕ/мл.

Лабораторное обследование больных в динамике проводилось три раза — до лечения, через 3 и 6 мес. после начала лечения.

Уровень трансаминаз в крови пациентов определялся общепринятыми в Украине стандартными биохимическими методами. Интенсивность окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови определяли на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитро-фенилгидразином (2,4-ДНФГ) [15]. Оптическую плотность динитрофенилгидразонов регистрировали при длине волны 370 нм. Содержание карбонильных групп рассчитывали, используя коэффициент молярной абсорбции, равный $21000 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ для ДНФГ-производных. Результаты выражали в наномолях на 1 мл сыворотки крови. При измерении оптической плотности в опытной пробе использовалась контрольная проба того же индивидуума. Определение малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, конечного продукта ПОЛ, проводили с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически по Тимирбулатову Р.А. и Селезневу Е.И. [13]. Учитывались также данные УЗ-исследования, но не столько в динамике (из-за недостаточной информативности), сколько для исключения больных ХВГ с признаками ЦП до лечения и констатации таковых — после лечения. Для математической обработки данных использовались методы описательной статистики, Т-критерий Стьюдента для парных сравнений и некоторые методы непараметрической статистики с учетом малой выборки.

Результаты и их обсуждение

Данные лабораторного сравнительного анализа по всем исследованным патологиям (ХВГС, ХВГВ, АБП) представлены в таблицах 1–3.

Представленные в таблицах результаты свидетельствуют, что во всех исследуемых группах происходит снижение всех биохимических показателей, но в группах, леченых бициклолом, эта динамика более выражена, а по некоторым показателям почти нормализуются.

У подавляющего числа пациентов лечебной группы отмечался выраженный регресс астеновегетативного и диспепсического синдромов уже через 1–2 месяца после начала лечения.

Таким образом, результаты исследований в большей степени на уровне тенденции свидетельствуют, что бициклол оказывает достаточно выраженное патогенетическое (антиоксидантное, гепа-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Изменение биохимических показателей в крови больных ХВГС в динамике в зависимости от проводимой терапии (M±m)

Период \ Б/Х	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	МДА (мкмоль/мл)	Карбонильные группы (370 нм) ОМБ (нмоль/мл)	Высокая вирусная нагрузка (%)
Норма	31–41	31–37	10,54±1,06	115,36±9,85	–
<i>Группа больных леченных с применением бициклола (n=15)</i>					
До лечения	130,15±28,34	85,25±18,12	17,04±3,28	230,45±21,71	80
3 мес.	62,23±7,68*	64,35±14,75	13,45±4,46	150,34±14,23*	60
6 мес.	42,64±8,25	38,12±4,32*	10,78±1,52	112,26±7,47*	26,6
<i>Контрольная группа (n=10)</i>					
До лечения	121,26±30,48	87,48±15,72	16,86±2,45	225,66±19,45	70
3 мес.	85,36±8,75*	74,35±12,56	14,47±3,56	190,92±15,67*	60
6 мес.	50,14±9,65	51,24±5,88*	11,45±1,12	130,34±9,76*	60

* — статистически достоверные отличия (p<0,05) между группами сравнения в зависимости от лечения

Таблиця 2. Изменение биохимических показателей в крови больных ХВГВ в динамике в зависимости от проводимой терапии (M±m)

Период \ Б/Х	АЛТ(Ед/л)	АСТ(Ед/л)	МДА (мкмоль/мл)	Карбонильные группы (370 нм) ОМБ (нмоль/мл)
Норма	31–41	31–37	10,54±1,06	115,36±9,85
<i>Группа больных леченных с применением бициклола (n=11)</i>				
До лечения	151,67±24,73	62,34±19,12	14,44±2,67	184,26±20,78
3 мес.	63,24±8,55	36,24±5,86	12,35±3,24	131,45±12,62
6 мес.	40,05±6,88	34,35±8,85	10,12±1,10*	110,24±10,28
<i>Контрольная группа (n=12)</i>				
До лечения	128,22±13,65	64,15±6,58	13,45±2,62	176,48±15,65
3 мес.	67,41±7,25	41,26±4,02	11,03±1,24	140,35±11,84
6 мес.	42,58±7,46	38,45±3,26	12,21±1,35*	117,56±9,05

* — статистически достоверные отличия (p<0,05) между группами сравнения в зависимости от лечения.

Таблиця 3. Изменение биохимических показателей в крови больных АБП в динамике в зависимости от проводимой терапии (M±m)

Период \ Б/Х	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	МДА (мкмоль/мл)	Карбонильные группы (370 нм) ОМБ (нмоль/мл)
Норма	31–41	31–37	10,54±1,06	115,36±9,85
<i>Группа больных леченных с применением бициклола (n=13)</i>				
До лечения	122,56±16,84	62,55±7,41	12,95±2,56	150,46±10,28
3 мес.	45,35±4,68*	46,36±4,75	11,04±1,85	130,66±11,45
6 мес.	40,67±3,02*	35,26±3,05	10,67±1,05	112,05±3,84*
<i>Контрольная группа (n=8)</i>				
До лечения	134,05±9,64	59,34±6,21	13,21±3,42	148,59±11,08
3 мес.	55,44±4,32*	49,08±5,04	12,94±2,06	140,45±12,26
6 мес.	46,02±2,95*	39,22±3,58	11,55±1,42	126,35±5,18*

* — статистически достоверные отличия (p<0,05) между группами сравнения в зависимости от лечения.

топротекторное) действие, способствует снижению уровня трансаминаз, показателей окислительного стресса, уменьшению вирусной нагрузки.

К сожалению, мы не можем констатировать, что данная терапия заканчивается эрадикацией вируса, по крайней мере, за тот короткий период наблюдения, но и признаков цирроза у больных ХВГ за период наблюдения не отмечалось. Следует отметить, что за период лечения бициклолом ни у одного больного не отмечались такие явления, как дерматит, анорексия, миалгия, артралгия, лихорадка, алопеция, депрессия, анемия, нейтропения. Данных для анализа отдаленных результатов исследования (более года после лечения) и для утверждения однозначных убедительных выводов еще недостаточно.

Подводя итог выше изложенному и основываясь на ранее проведенных изысканиях многими исследователями, мы можем согласиться с гипотезой, ранее высказанной И.В. Давыдовским, и склонны считать, что хроническое инфекционное заболевание — это не борьба до победного конца. Сущность инфекционной болезни — это иммуногенез, своеобразный процесс приспособления, заканчивающийся чаще всего новой формой симбиоза макро- и микроорганизма. Исходя из этого, принцип лечения хронических форм инфекционного заболевания, возможно, в большей степени находится в плоскости поиска эффективных патогенетических средств воздействия на макроорганизм с целью стабилизировать реактивно-приспособительные и

тканевые реакции. Бициклол в этом смысле как хорошо переносимое патогенетическое (антиоксидантное и гепатопротекторное) средство может занимать важное место в арсенале врача.

Выводы

1. Проблема хронических вирусных гепатитов требует поиска не только эффективных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, но и средств, которые могли бы быть альтернативными схемам международных консенсусов, обладали бы выраженным патогенетическим действием с целью стабилизировать реактивно-приспособительные реакции макроорганизма при хронической патологии.

2. Применение препарата бициклол у больных ХВГВ, ХВГС, АБП оказывает позитивный терапевтический эффект с выраженным гепатопротекторным и антиоксидантным действием без побочных эффектов, является своеобразной альтернативой стандартной противовирусной терапии.

Перспектива дальнейших исследований. Необходимо проведение более глубоких исследований для определения целесообразности применения бициклола более длительным курсом и в особенности в комбинации с другими этиопатогенетическими средствами, а также для уточнения отдаленных результатов лечения и возможности его применения в иной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити і рак печінки. / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. — Тернопіль : ТДМУ, 2010. — 188 с.
2. Боброва І.А. Біциклол — “нестандартна терапія” хронічних вірусних гепатитів / І.А. Боброва, В.І. Матяш, В.Б. Шевчук // Хвороби печінки в практиці клініциста / Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю. — Харків, 2007. — С. 58–59.
3. Вовк Л.М., Сухов Ю.А. Использование бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени (обзор литературы) / Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 72–78.
4. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 4–9.
5. Давыдовский И.В. Учение об инфекции (биологический аспект проблемы). / И.В. Давыдовский. — Москва: МЕДГИЗ, 1956. — 106 с.
6. Зайцев И.А. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / И.А. Зайцев // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 41–50.
7. Зайцев И.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах / И.А. Зайцев., А.А. Заплатная. — Киев, 2006. — 112 с.
8. Инфекционные болезни: проблемы адаптации. / под общей редакцией проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. — 392 с.
9. Крамарев С.А. Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей / С.А. Крамарев, И.В. Шпак, Л.А. Большакова // Клиническая педиатрия. — 2007. — № 4(7). — С. 120–122.
10. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая): клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В.П. Малый, Т.Д. Звягинцева, С.П. Титовский. — Киев, 2005. — 292 с.
11. Опыт применения препарата “бициклол” у больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени / Д.П. Ипатова // Сучасні інфекції. — 2008. — № 1. — С. 94–96.
12. Сухов Ю.А. Состояние иммунной системы у больных хроническим вирусным гепатитом С / Ю.А. Сухов, В.И. Пивень // Сучасні інфекції. — 2008. — № 4. — С. 116–120.
13. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободно-радикального липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев. // Лаб. Дело. — 1981. — № 4. — С. 209–211.

14. Anti-hepatitis virus and anti-liver injury action of bicyclol and its active mechanism. / Lin Yengtao. // Chinese Journal of New Drug. — 2001. — Vol. 10. — P. 325–327.
15. *Oliver C.N.* Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain / C.N. Oliver, P.E. Starke-Reed, E.R. Stadtman [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 5144–5147.
16. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study / Geong-Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11(5). — P. 665–671.

ПРО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

І.З. Карімов, П.С. Аршинов, А.О. Дегтярьова, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Козловський, І.П. Вrabіє
Кафедра інфекційних хвороб ДУ “Кримський державний медичний університет
імені С.І. Георгієвського” МОЗ України

У статті наведені результати клініко-біохімічної оцінки ефективності лікування хронічних вірусних гепатитів В і С.

Ключові слова: хронічні вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, патогенез, лікування.

ABOUT TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

I.Z. Karimov, P. S. Arshinov, A.A. Degtjarjova, N.G. Los-Yatsenko, O.A. Kozlovsky, I.P. Vrabie
SI “Crimean state medical university named after of S.I. Georgievsky” HM of Ukraine

Results of clinical and biochemical estimation of efficacy of bicyclol at treatment of chronic viral hepatitis B, C are presented in the article.

Key words: chronic viral hepatitis, alcoholic illness of liver, pathogeny, treatment, bicyclol.

Рецензент: к.мед.н. І.А. Боброва

УДК 579:536+573.23.007"71"

В.П. Жалко-Титаренко

ПРОБЛЕМА ПРОИСХОЖДЕНИЯ МИКРОБНОЙ ЖИЗНИ В АСПЕКТЕ ТЕРМОДИНАМИКИ, ИНФОРМАТИКИ, ТЕОРИИ ПРЕДЕСТИНАНТНЫХ СИСТЕМ И СТОХАСТИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”

В работе анализируются современные теории происхождения первичных микроорганизмов. Делается вывод о неадекватности существующих определений понятия клетки, жизни и эволюции. Обосновывается двойственная структура организации живых систем. Вводится представление о предестинантных системах с двойственной структурой организации.

Ключевые слова: происхождение жизни, структурно-функциональная информация, предестинантные системы.

С середины 19 века часть естествоиспытателей начала связывать происхождение жизни с возникновением белка, позже — нуклеиновых кислот. Постулировалось, что достаточно возникнуть этим сложным макромолекулам, чтобы происхождение жизни было предопределено. Этот подход лёг в основу так называемой “теории химической эволюции” [8]. Однако другая часть считала, что этого совершенно недостаточно. Необходимо ещё смонтировать макромолекулы в определённом порядке, чтобы построить из них клеточный организм. Порядок задаётся информацией, в том числе генетической. А такая структурно-функциональная информация (СФИ) не может возникать спонтанно, потому что нуждается в логическом управлении.

Обе точки зрения содержат существенные противоречия. Первые не могут воспроизвести *in vitro* спонтанный синтез сложных белков и нуклеиновых кислот. О спонтанном возникновении СФИ вообще не идёт речи. Единственным основанием служит вера в то, что иного не дано. Вторые считают, что теория химической эволюции вообще не способна воспроизвести и объяснить происхождение жизни, тем более её последующее эволюционное развитие. Вторые отдают безусловное предпочтение версии интеллектуально-зависимого происхождения жизни. Но тогда возникает вопрос — в чём состоит его природа и не является ли она результатом стохастических явлений са-

моорганизации по механизмам неравновесной термодинамики? И также как и первые вынуждены обходиться верой в свою правоту.

Чтобы выйти из этого тупика и получить научное доказательство в пользу любой из версий, сначала нужно установить — имеет ли любой продукт творения специфические признаки, отличающее его от систем, возникающих спонтанно на стохастической основе. Если окажется, что жизнь имеет такие признаки, придётся принять вторую точку зрения. Если таких признаков не окажется — значит, жизнь возникла спонтанно.

Термодинамика предестинантных (сотворённых) систем

Фундаментальной основой возникновения новых структур материи и эволюции Вселенной является термодинамика. Развита нами термодинамическая концепция сотворённых систем в первом приближении позволяет подойти к решению проблемы [2–4].

Известно, что Вселенная состоит из систем и сама является системой. Структура систем Вселенной обусловлена законами природы и потому мы здесь и далее будем называть их “естественными” или “природными”. Кроме них существуют искусственные, творцом которых является человек (произведения искусства, науки, инженерии и повседневного быта), а также животные (гнезда, норы). Оценка термодинамического состояния искусственных систем затруднительна из-за их интеллектуального происхождения. У истоков теории систем стоял А.А. Богданов (1922), а развил её Ludwig von Bertalanffy (1951, 1962). Она предназначалась специально для разрешения сложных проблем, прежде всего в биологии. Исчерпывающее определение системы, было принято на совещании в Институте истории естествознания АН СССР (1970). Оно гласит: “совокупность элементов следует считать системой, если: заданы связи, существующие между этими элементами (так наз. “системообразующие связи” — прим. автора); каждый элемент внутри системы неделим;

© В.П. Жалко-Титаренко

с окружающим миром система взаимодействует как целое; при эволюции во времени, совокупность считается одной системой, если между ее элементами сохраняется однозначное соответствие.

Из определения следует, что мировые законы, лежащие в основе естественных систем Вселенной, выполняют функцию системообразующих связей. Структура искусственных систем основывается на тех же законах природы, однако их созидание диктуется трудом, волей и фантазией главным образом человека. Поэтому, системообразующими связями искусственных систем, кроме мировых законов, являются идеи.

Анализируя любые сотворённые человеком системы не трудно заметить их общий признак — наличие предназначения, “предестинации” (от лат. *predestinatio* — предназначение). Любое творение — от бутерброда до симфонии или научной теории — делается для чего-то или для кого-то. Примем это как всеобщий первый признак сотворённых систем и будем их именовать “предестинантными” (ПС).

Творческому процессу, лежащему в основе создания предестинантной системы, в самом грубом приближении свойственны три фазы:

- первая — *замысел*. Без замысла ничто не может быть создано;
- вторая фаза — запись замысла на каком-нибудь материальном носителе: в форме ремарок в блокноте, нотной записи, эскиза, в компьютере или просто в собственной памяти. Важно отметить, что любые записи на материальном носителе выполняются с помощью кода, (т.е. шифра);
- задача третьей фазы состоит в *считывании* (декодировании) записи и в *воспроизведении* замысла. Художник пишет картину, исходя из предсуществующего замысла, инженер создает проект и т.д. Поэтому третья фаза — *считывание-воспроизведение*.

Запись замысла должна содержать полную *структурно-функциональную информацию* (СФИ) о предестинантной системе. Наличие СФИ является вторым неотъемлемым свойством искусственных предестинантных систем.

Однако в природе встречаются явления, приводящие к возникновению объектов, подобных человеческим творениям. Горный обвал, как плотина, перегораживает реку и возникает озеро. Выветривание формирует в горах причудливые столбы, напоминающие скульптурные изваяния. В морозный день на стеклах окон возникают картины роц и причудливых растений. Эти и множество других структур, окружающего нас развивающегося мира, возникают вследствие разнообразных закономерных, а также случайных (стохастичес-

ких) процессов, теорию возникновения которых (т.н. “диссипативных структур”) развил Нобелевский лауреат Илья Пригожин. Но необходимо учесть, что они не нуждаются в СФИ.

Третьим свойством предестинантных систем является их *восстановимость*, обусловленная существованием СФИ. Природная — невозможна.

Синтез (онтогенез) естественной системы протекает в строгой последовательности по стреле времени и только после того, как сложатся благоприятствующие условия. Синтез (он же — онтогенез) предестинантной системы протекает совсем иным способом. Прежде всего, замысел опережает время реального построения системы. А процесс создания творения, выглядит как возвращение от замысла к изначальному “нулевому” состоянию, которое затем последовательно достраивается, всё более приближаясь к задуманному, пока не достигнет полного “слияния” с ним (четвёртое свойство). Прервать этот возвратно-поступательный процесс, значит лишить его основного качества — предестинации, т.е. сделать изделие просто грудой материала. Поэтому *завершённость* — обязательное условие возникновения предестинантной системы (пятое свойство).

Поскольку любая запись СФИ выполняется кодом (человеческая память не исключение) считывание-воспроизведение всегда представляет собой очень сложный процесс. Он выполняется специальными “материнскими” подсистемами (декодеры, магнитофоны, принтеры, а также авторы, музыканты, читатели и т.д.).

Наконец, необходим тот, для кого (или для чего), создавалась предестинантная система — *пользователь* (седьмой признак). Не трудно убедиться, что все 7 признаков и свойств предестинантных систем нацело отсутствуют у естественных. Но они есть у “живых систем”, то есть у микроорганизмов и макроорганизмов. Они тоже имеют свою СФИ — геном, записанный на материальном носителе-ДНК. Им свойственна восстановимость (репаративность). Онтогенез дочерних клеток начинается в материнской только после удвоения хромосомы (повторения “СФИ”) и их отделение происходит только после достижения завершённости клеточного тела. Любая клетка и свободно живущий организм предназначен для заполнения экологической ниши, звена в пищевых цепях биосферы, а клетки макроорганизмов — для замещения погибших или роста тканей. То есть все 7 признаков, присущих предестинантным системам, свойственны также живым и нацело отсутствуют у природных. В связи с этим возникает вопрос, насколько этот факт не случаен, а обусловлен осо-

бой структурной организацией предестинантных систем. Тем более, что живые системы отличаются наивысшим уровнем организации.

В термодинамике, информатике и философии понятие организации совпадает с понятием упорядоченности. По-видному, любая предестинантная система имеет более высокий уровень организации (упорядоченности) чем, например, исходная природная система (материал). Но в каких единицах, и каким способом можно это измерить? Впервые мера упорядоченности естественных систем была сформулирована в 19 веке основателями термодинамики — С. Карно, Р. Клаузиусом, Дж. Гиббсом и Л. Больцманом по принципу “от обратного” — мерой неупорядоченности, **энтропией**: $S = k \ln W$ (1), где: S — энтропия, k — постоянная Больцмана, W — число микросостояний объекта или “термодинамическая вероятность”. Размерность: джоуль/градусы Кельвина \times моль.

“Число микросостояний” можно понимать как “процент правильного” положения элементов системы по отношению ко всей их совокупности. Собственно упорядоченность Л. Сциллард (1929) сформулировал как обратную величину — “отрицательную энтропию” или негэнтропию (3): $N = k \ln W^{-1}$ (2), где: N — негэнтропия.

Для естественных систем категория негэнтропии успешно применяется. Для предестинантных систем она неприемлема. В самом деле, два равновеликих куска мрамора, один из которых — Венера Милосская, будут иметь одинаковое численное значение энтропии, а значит и негэнтропии. Однако упорядоченность статуи, как художественного произведения, явно выше материала, из которого она сделана. Каждая точка поверхности статуи должна занимать определённое скульптором место в пространстве или в некоторой системе координат. Тогда завершённая неповреждённая статуя (пятое свойство ПС) будет характеризоваться нулевым значением энтропии формы (или максимальным значением негэнтропии). А любая потеря материала в точке измерения будет означать, что исчез надлежащий элемент (например, образовалась раковина) и нарушилась форма. В этом случае энтропия формы возрастёт и станет больше нуля (негэнтропия уменьшится). Однако, дефект поверхности статуи, в том числе потеря фрагментов — рук, воспринимается нами как дефект, потому что он является отклонением от замысла ваятеля. Это очень важно, потому что поддаётся измерению. Таким образом упорядоченность ПС должна измеряться степенью полноты воплощения замысла, а не только упорядоченностью материальной составляющей (в нашем случае — мрамора).

Таким образом, оценивая статую, как и любое иное творение, любую предестинантную систему, мы должны учитывать не одну, а две характеристики: 1) упорядоченность материала и 2) упорядоченность творения как такового (“системы как системы”), используя критерий полноты воплощения замысла. Как его измерить в термодинамических величинах?

В 70-е годы 20-го столетия определилась общность между термодинамикой и теорией информации. Было установлено, что негэнтропия любого объекта эквивалентна количеству характеризующей его информации [1]. Эквивалентность задаётся следующим известным соотношением. Пусть число микросостояний убывает от P_1 до P_0 . Тогда количество получаемой при этом информации с учётом (2) составит: $I = k \ln (P_0/P_1) = S_0 - S_1 = N_1 - N_0$ (3)

Теперь всё сводится к тому, в каких величинах ведётся описание. Если в термодинамических, то используются энтропийные и негэнтропийные единицы (см. выше). Если в информационных — используются биты (элементарная единица информации). Однако и здесь могут возникать технические проблемы. Основатель теории информации К. Шеннон для оценки уровня упорядоченности любых систем в относительных безразмерных единицах предложил формулу: $R = 1 - \frac{S}{S}$ (4), где: R — удельная (относительная) упорядоченность системы, S — максимальное значение энтропии состояния системы, наступающее при её переходе в термодинамическое равновесие*), s — энтропия системы. Это снимает проблему неоднородности единиц измерения, так как все они становятся безразмерными.

Однако оценка двойной характеристики упорядоченности предестинантных систем будет невозможна, если не принять очевидный постулат, согласно которому любая система Вселенной состоит из упорядоченности (негэнтропии) — N и неупорядоченности (энтропии) — S , так что всегда: $S+N = \text{const}$. Приняв, что $\text{const} = 1$, получим: $S+N = 1$; $S = 1 - N$; $N = 1 - S$ (5).

Основные теоремы. Синтез (онтогенез) предестинантных систем завершается достижением минимума энтропии и максимума негэнтропии и переходит в устойчивое стационарное состояние. Оно нуждается в термодинамической оценке взаимоотношения системы с окружающим миром.

*) Согласно второго закона, в термодинамическое равновесие переходит любая система не получающая энергии извне, так как в ней необратимо выравниваются энергетические состояния элементов. Клаузевиц: “Энергия Вселенной постоянна, энтропия Вселенной возрастает”

Для этого воспользуемся формулой Шеннона, потому что она имеет точку отсчёта — максимальное значение энтропии (S), когда структура полностью разрушена и вещество системы находится в состоянии термодинамического равновесия (в локальном или вселенском масштабе, например, при достижении т. н. “тепловой смерти” Вселенной).

Докажем теорему состояния, согласно которой “упорядоченность предестинантной системы складывается из упорядоченности системы как системы, упорядоченности вещественной структуры и состояния материи Вселенной на момент синтеза”. Для этого выразим значения энтропии в соответствии с (5), подстановкой в (4) эквивалентных значений неэнтропии системы как системы (N_p) вместо энтропии s и (N_o) — упорядоченности её вещественной (материальной) структуры: $\{1 - (N_p + N_o)\}$. После преобразований, добавления $+1$ и -1 , получим: $R = [1 - \frac{s_o}{S}] + [1 - \frac{s_p}{S}] + [\frac{1-S}{S}]$

(6), где: R — относительная упорядоченность ПС, s_o — энтропия вещественной структуры, s_p — энтропия системы как системы, S — энтропия состояния термодинамического равновесия. Первая разность отражает упорядоченность вещественной (материальной) структуры ПС, вторая — упорядоченность предестинантной системы как системы. Третья разность, согласно (5) является соотношением упорядоченности к неупорядоченности (“норма упорядоченности материи Вселенной”) на момент синтеза $\frac{1-S}{S} = \frac{N_o}{S}$. Теорема доказана.

Выражение (6) является термодинамическим уравнением стационарного состояния предестинантной системы. Но из (6) следует, что удельная упорядоченность, созданной разумом ПС, больше “нормы” упорядоченности материи Вселенной, что “с порога” отбрасывает идеологическую догму о вторичности сознания.

В систематическом изложении теории ПС приводится доказательство **теоремы преобразования**, согласно которой “приложение замысла с упорядоченностью Δl к природной системе делает её предестинантной и реализуется в параметрах термодинамической упорядоченности”. В итоге было получено значение приращения упорядоченности замысла Δl в термодинамических параметрах: $\Delta l = RS + (N - n_o)$ (8), где: n_o — упорядоченность вещественной структуры, остальные обозначения те же.

Как следует из теорем и определения понятия СФИ в ней заложена основная идея, (принцип) — **базисная конфигурация** или “базис- Y_B ” и информация об элементах (“периферия” — Y_E), что, в сумме

составляет полную СФИ (Y_0): $Y_0 = Y_B + Y_E$. При этом, СФИ базисной структуры (Y_B) практически всегда определяет условия каким должны соответствовать СФИ элементов (Y_E). Но СФИ элементов не определяет СФИ базиса. В этом заложен важный принцип “гегемонии базиса над периферией”. Вебе [18] предчувствовал это, когда предлагал ввести понятие о “неупрощаемой сложности” (irreducibly complex). Но без математической интерпретации того, что считать простым, а что сложным, избежать субъективизма невозможно. Понятие простого и сложного было математически задано только в рамках теории ПС. Коэффициент простоты $\sigma =$ (число одинаковых элементов)/(сумма всех элементов). Тогда коэффициент сложности (C) запишется как $C = \sigma^{-1} \ln M$, где M — сумма всех элементов.

Из теоремы состояния следует, что уровень упорядоченности ПС оценивается по степени воплощения замысла автора. Но упорядоченность не отражает и не может отразить уровня развитости его замысла, его прогрессивности, “продвинутости”. Здесь необходимо найти и применить более “высокий” критерий — оценку уровня организации. Без этого судить о “продвинутости” любой ПС просто невозможно. Воспользуемся в качестве модельной ПС мостовым переходом. Уровень организации однопролётного мостового пешеходного перехода, конечно, ниже, чем такой же, но с железнодорожной колеёй, который в свою очередь ниже электрифицированного, а последний ниже автоматизированного. В последовательном возрастании уровня организации этих примеров отражено не только увеличение сложности, но и нечто более важное — эволюция уровня организации, обусловленная эволюцией научно-технического процесса. Таким образом уровень организации ПС определяется дополнительной инновационной информацией, обеспечивающей новую предестинацию системы.

Необходимо отметить, что предестинантные системы сами, не будучи живыми, несут на себе отпечаток высшей биологической функции — интеллекта. Предестинантным системам свойственен онтогенез свой вариант эволюции, системообразующая функция СФИ, наличие в структуре СФИ базисной конфигурации и периферии, отличие упорядоченности от уровня организации, и многое другое, что связывает их с жизнью

Жизнь. Проблемы происхождения. Формулировка понятий в науке имеет огромное значение, так как предопределяет направление исследований на годы, десятилетия, столетия и даже целые эпохи. Для биологов понятие “жизнь” не нуждается в определении. Для них — это то, чему была по-

священа собственная жизнь. Но жизнь изучалась не только биологами. Вклад в проблему понимания жизни, внесенный физиками и химиками, не оценим. Их идеи, гипотезы и теории представляют неоспоримую ценность, даже тогда, когда выглядят в глазах биологов неадекватными. Некоторые физики, например, полагают, что понятие жизни ещё не сформулировано [14]. Конструктивную попытку сформулировать понятие жизни предпринял Ф. Энгельс, связав её с химизмом жизненных процессов: “жизнь есть способ существования белковых тел...” [17]. Это на целое столетие предопределило развитие химии белка, потом нуклеиновых кислот и других макромолекул. Почти так же понимается жизнь в современной крупнейшей научно-космической организации — NASA, что побуждает её к поиску на других планетах гипотетических следов самозарождения жизни — воды и органических соединений. Химическая гипотеза поддержала усилия физической мысли, направленные к поиску закономерностей перехода атомно-макромолярного уровня в состояние живого [1, 8, 10, 14, 16, 20]. Это привело к фантастическому прорыву в области методов исследования макромолекул, генетического кода, регуляции генетических процессов, геной инженерии и всех современных достижений молекулярной биологии и генетики. Но не приблизило разгадки тайны возникновения микробной жизни, то есть её самого первого этапа. Это, по нашему мнению, связано с тем, что химический подход создаёт не совсем то представление о живом, которое согласуется с реальностью. Рассогласование начинается с отсутствия непротиворечивой гипотезы о том, как химизм обуславливает построение сложнейшей архитектуры клеточных структур, без которой он сам не мог бы существовать и, особенно, о том, как возник генетический код.

У всех существ, населяющих землю, элементарным носителем жизни является клетка. Простейшие организмы представляют собой свободноживущие одиночные клетки. Клетка может иметь любую форму, но она всегда состоит из цитоплазмы с ядром (нуклеоидом у бактерий), цитоплазматической мембраны и других, окруженных мембранами структур. Цитоплазма имеет сложнейшую структуру, особенно у эукариотов, состоящей из так называемой эндоплазматической сети (“ретикулума”) представляющей собою переплетение субмикроскопических канальцев и цистерн в окружении полужидкой среды матрикса. В цитоплазме содержится огромное количество очень сложных микроскопических структур — рибосом, митохондрий, телец и других, так называемых “включений”. В клетке функционируют дублированные макромолекулярные автоматические

системы с прямой и обратной связью. Управляется этот сложнейший комплекс генетическим аппаратом (геномом) клетки, использующим записанную на ДНК всю необходимую и избыточную информацию о химической, адаптивной, функциональной и структурной организации клетки. Геном получает сигналы из всех частей клетки, и, через так называемую систему оперона, обеспечивает отыскание на ДНК необходимого участка (гена) содержащего ответ (например — структуру белка, удовлетворяющую полученному сигналу). С него снимается копия (m-RНК) и уже с этой копии в рибосомах фабрикуется “ответная” белковая молекула. Таким образом, геном выполняет функцию микропроцессора на основе встроенной в него макромолекулярной операционной системы, которая управляет всей клеточной жизнедеятельностью.

Все перечисленные факты показывают, что любой вид макромолекул и любые включения сами по себе не являются живыми. Живой является только целостная клетка. Адекватным и точным определением жизни является, формула, возникшая ещё в конце 19 века: “жизнь это существование клеток и построенных из них организмов”

Клеточная структура представляет собой высокоорганизованный ансамбль взаимосвязанных сопряженных подсистем. Человечеству в принципе известны ансамбли взаимосвязанных сопряженных подсистем. Более того, оно их в изобилии создаёт — это машины. Уточним только, что “под машиной подразумевается организованная система механизмов любой природы совокупно сложенная (сопряжённая) для выполнения конкретного предназначения”. Отсюда логичным и закономерным становится определение понятия клетки, к которому ранее приходили многие исследователи [7, 8]: клетка, является элементарной субъединицей жизни, представляющая собой способный к самовоспроизведению макромолекулярный гипермеханизм, функционирующий под управлением операционной системы генома.

Изложение основ информационной организации и термодинамики предестинантных систем показывает, что совпадение их признаков с признаками живых систем органично и обусловлено зависимостью клеток от СФИ, записанной на материальном носителе — ДНК. Это заставляет прийти к сакраментальному выводу, что клетка-жизнь сформирована по типу искусственной системы, более того, жизнь — предестинантная система по определению. По этой причине, окрылявшие физиков поиски законов перехода макромолекул в живые системы, не могли, увенчаться успехом.

Было отмечено, что структуре СФИ присущ принцип гегемонии базиса над периферией. Те же

отношения существуют и в клетке. У микроорганизмов периферия манифестирует морфологией колоний, в частности S-O-R диссоциацией, частично тинкториальными, способностью ферментировать различные субстраты, а также резистентностью к антимикробным факторам и препаратам, отношением к бактериофагу, некоторыми антигенными детерминантами. Их принадлежность к “периферии” узнают по тому, что они подвержены только нелетальным мутациям. Напротив, летальные мутации изобличают признаки, закодированные в базисной конфигурации СФИ, которую Behe относил к “неупрощаемой сложности” (irreducibly complex) [18]. У высших организмов СФИ базиса проявляет себя в уродствах развития и генетически обусловленной смертности плодов.

Однако остаётся не выясненным вопрос — достаточны ли случайные стохастические процессы для возникновения и дальнейшего развития клеточного гипермеханизма.

Ещё в 50-х годах прошлого столетия в эксперименте Стенли Миллера было показано, что в атмосфере аммиака водорода и метана при электрическом разряде синтезируются аминокислоты и может образоваться тот “первичный бульон”, в котором, предположительно, в конце концов могли возникнуть белки и зародиться жизнь на Земле, хотя вероятность такого события невероятно низка (порядка $4,9 \cdot 10^{-191}$). Однако проблема не в том, могут или не могут абиогенно возникать элементы белковой структуры, а в том, как они могут быть так скомпонованы, чтобы образовать хотя бы простейшую клетку.

Установлено, что каждый элемент и макромолекула клеточной структуры прямо или косвенно обусловлены определённым геном. Если у *Mycoplasma genitalium* жизнеспособность обеспечивает 300 генов из 517, то минимальное число элементов тоже 300. Пусть мы имеем эти 300 элементов, они свободно переставляются по случайному механизму и каждая комбинация существует не дольше 1 кванта времени, т.е. $5,4 \cdot 10^{-44}$ сек. (меньше не бывает). Примем, что как только “сложится” минимальная клетка перестановки закончатся и начнётся жизнь. Расчёт показывает, что за время существования Земли (около 4,7 миллиардов лет или $7,84 \cdot 10^{61}$ квантов времени) может “правильно” сложиться всего 48–49 элементов. Таким образом, случайная сборка клетки физически невозможна — не хватает времени.

Так как жизнь по определению предестинантная система, основным остаётся вопрос о стохастическом механизме возникновения кода и декодирующих устройств (рибосом). В неживой природе нигде и никогда не наблюдалось самопроизвольное возник-

новение кода. Не существует самопроизвольных химических и физических процессов, обуславливающих формирование шифров или кодов. Код — продукт только и только логических операций. Из 4-х основных логических связей — отрицания, конъюнкции, дизъюнкции и импликации — именно последняя является алгоритмом кодирования. Она прочитывается как “если ...то...” и обозначается знаком \rightarrow [9]. Все естественные физические и химические процессы имеют не логическую, а причинно — следственную природу. Для их познания человеку конечно нужна логика — неоспоримый продукт интеллекта, один из его ведущих инструментов. Поэтому генетический код является тем неизгладимым свидетелем действия и существования в природе Креативного Интеллекта, таким же его доказательством, как трек (след) элементарной частицы в камере Вильсона является доказательством её существования. Этот вывод порождает лавину новых вопросов в области механизмов действия и их развития во времени, то есть эволюции, но на иной основе. Существующая синтетическая теория эволюции (СТЭ) развивалась до формирования современной информатики, что наложило на неё свой отпечаток [12, 13, 14, 16]. Теория и термодинамика ПС, особенно подходы к оценке уровня организации, изложенные выше, позволили сформулировать категорию эволюции конкретнее чем это принято: “эволюция является процессом возникновения дополнительной безаналоговой генетической информации, которая кодирует новый признак, меняющий уровень организации фенотипа”. Основанные на таком понимании проблемы макро- и микро-эволюции представляют самостоятельный раздел, заслуживающий отдельной публикации.

Анализ проблемы возникновения микробной жизни показал, что на ключевой вопрос, поставленный в начале статьи — имеют ли живые организмы структуру искусственных творений (предестинантных систем), был получен безальтернативный ответ: да, имеют. Было замечено также, что в природе не существует естественных физических и химических процессов и механизмов спонтанного возникновения кода. Шифрование или кодирование всегда является продуктом логических (интеллектуальных) операций, а не причинно-следственных отношений, присущих природе. Поэтому генетический код по необходимости должен иметь интеллектуальное происхождение. Код без декодирующих систем и алгоритмов не создается, следовательно, рибосомы должны иметь такое же интеллектуальное происхождение, что и генетический код. Анализ также показал, что понимание жизни только с точки зрения химизма жизненных процессов, слишком односторонне, так

як не учитывать складнішої клітинної структури. Ця структура побудована по типу надскладної машини і несе на собі весь комплекс ознак штучного творення. Було показано також, що стохастичний механізм формування тіла

простішої бактеріальної клітинки фізично не могла статися за час існування Землі. Введені нові формулювання понять життя, клітин, структурно-функціональної інформації і еволюції.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волькенштейн М.В.* Молекулярна біофізика. / М.В. Волькенштейн. — М.: Наука, 1975. — 616 с.
2. *Жалко-Титаренко В.П.* Предестинантні системи / В.П. Жалко-Титаренко // Сб. Актуальні питання медичної мікробіології До 100-річчя з дня народження С.С. Дяченка. — Київ. — 1988. — С. 27–32.
3. *Жалко-Титаренко В.П.* Термодинаміка предестинантних систем — ключовий підхід до розуміння життя і проблеми її виникнення шляхом хімічної еволюції / В.П. Жалко-Титаренко // Міжнародний симпозіум Шлях, істина і життя. В кн. "Личность, религия, и общество в условиях системного мирового кризиса". Альманах: Курск. — 2010. — Вып. 5. — С. 24–29.
4. *Жалко-Титаренко В.П.* Еволюція в аспекті теорії предестинантних систем / В.П. Жалко-Титаренко / В.П. Жалко-Титаренко // Научно-практична конференція "Человек и общество XXI века. Идеи и идеалы." Альманах: Курск, 2007. — Вып. 2. — С. 166–169.
5. *Кордюм В.А.* Наша "шагреневая кожа" — наша проблема. Нам її вирішувати. / В.А. Кордюм. — К.: Логос, 2006. — 264 с.
6. *Кордюм В.А.* Еволюція і біосфера / В.А. Кордюм. — Київ: Наукова думка, 1982. — 261 с.
7. Молекулярна біологія клітин / Б. Альбертс. — М.: Мир, 1994. — Т. 1. — 517 с.
8. *Майр Э.* Еволюція. / Ернст Майр // в кн. Еволюція. — М.: Мир, 1981. — С. 11–31.
9. *Новиков Ф.А.* Дискретна математика для програмістів / Ф.А. Новиков. — СПб.: "Питер", 2005. — 2-е изд. — 364 с.
10. *Пригожин И.* От существующего к возникающему. / Илья Пригожин. — М.: Наука, 1985. — 328 с.
11. *Северцов А.С.* Введение в теорию эволюции / А.С. Северцов. — М., 1981. — 318 с.
12. *Тимофеев-Ресовский Н.В.* Микроэволюция. Элементарные явления, материал и факторы эволюционного процесса. / Н.В. Тимофеев-Ресовский // Бот. Журнал. 1958. — Т. 43, № 3. — С. 317–336.
13. *Шеннон К.* Математические работы по теории информатики и кибернетики / Клод Шеннон. — М. — 1963. — 830 с.
14. *Шмальгаузен И.И.* Кибернетические вопросы биологии. / И.И. Шмальгаузен. — Новосибирск: Наука, 1968. — С. 177.
15. *Шредингер Э.* Что такое жизнь с точки зрения физика / Э.Шредингер. — М.: Атомиздат, 1972. — 85 с.
16. *Эйген М.* Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул / М. Эйген. — М.: "Мир", 1973. — 214 с.
17. *Энгельс Ф.* Диалектика природы. / Фридрих Энгельс. — М.: Госполитиздат, 1955. — 328 с.
18. *Behe M.J.* Darwin's black box: the Biochemical challenge to Evolution. [електронний ресурс]. / M.J. Behe // The Free Press. — 1996. — Режим доступу: <http://www.lehigh.edu/bio/faculty/behe.html>
19. *Miller S.I.* A production of amino acids under possible primitive earth conditions. [електронний ресурс] / S.I. Miller // Science. — 1953. — Vol. 117, № 3046. — P. 528–529. — Режим доступу: <http://www.sciencemag.org/content/117/3046/528>
20. *Moorhead P.S.* Mathematical Challenges to the Neo-Darwinian Interpretation of Evolution. [електронний ресурс] / P.S. Moorhead, M.M. Kaplan [eds.] // The Wistar Institute of Anatomy and Biology. The Wistar Institute Press. — Philadelphia — 1967. — Режим доступу: <http://www.tkpwnet/tcr/volume-01/number-04/node21.html>

ПРОБЛЕМА ПОХОДЖЕННЯ МІКРОБНОГО ЖИТТЯ В АСПЕКТІ ТЕРМОДИНАМІКИ, ІНФОРМАТИКИ, ТЕОРІЇ ПРЕДЕСТИНАНТНИХ СИСТЕМ І СТОХАСТИЧНИХ УЯВЛЕНЬ

В.П. Жалко-Титаренко

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

В роботі аналізуються сучасні теорії походження первинних мікроорганізмів. Робиться висновок про неадекватність існуючих визначень поняття клітини, життя та еволюції. Вводиться поняття про предестинантні системи з подвійною структурою організації генетичного коду в живій природі.

Ключові слова: виникнення життя, структурно-функціональна інформація, предестинантні системи.

THE PROBLEM OF THE ORIGIN OF LIFE IN MICROBIAL ASPECTS OF THERMODYNAMICS, INFORMATION, AND THE THEORY OF PREDESTINANTNYH STOCHASTIC REPRESENTATION

V.P. Zhalko-Tytarenko

SI "L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

In the articles modern theories of an origin of primary microorganisms are analyzed. The conclusion about inadequacy of existing definitions of concept of a cell, a life and evolution becomes. Representation about predestinant systems with dual structure of the organisation is entered

Key words: origin of life, structural and functional information, predestinant system.

Рецензент: д.мед.н., професор А.М. Зарицький

До 75-річчя професора Анатолія Леонтійовича ГУРАЛЯ



19 лютого 2011 року виповнюється 75 років з дня народження відомого вченого, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Гураля Анатолія Леонтійовича.

А.Л. Гураль народився у 1937 р. в Луганську. Середню школу закінчив вже у Києві, і ще у шкільному віці йому пощастило безпосередньо спілкуватися з видатним епідеміологом академіком Л.В. Громашевським, що й зіграло вирішальну роль у виборі професії і вступі на санітарно-гігієнічний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця у 1954 р.

Наукова діяльність А.Л. Гураля розпочалась у 1964 р і пов'язана з Інститутом епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, в якому пройдений шлях від аспіранта до завідувача лабораторією епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції. У 1969 р. А.Л. Гураль захистив кандидатську, у 1987 р. — докторську дисертації, у 2000 р. йому було присуджене вчене звання професора, а у 2002 р. — почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Наукові дослідження А.Л. Гураля щодо вивчення закономірностей та тенденцій розвитку епідемічного процесу вірусних гепатитів, особливостей парентерального механізму, шляхів і факторів передачі їх збудників в сучасних умовах є істотним внеском у розвиток вчення про епідеміологію цих інфекцій. Особливо слід наголосити на дослідженнях щодо структури епідемічного процесу гепатитів В і С та багатфакторності його розвитку, що дозволило визначити ряд теоретичних положень про епідеміологічну значимість прихованого компоненту у поширенні цих інфекцій, у формуванні хронічних уражень печінки, дослідити вплив соціальних та економічних чинників на механізм передачі вірусів гепатитів В і С, на якісні й кількісні параметри епідемічного процесу. Під керівництвом А.Л. Гураля вивчені епідеміологічні особливості внутрішньолікарняних гепатитів В і С, основні фактори, що сприяють поширенню цих інфекцій серед персоналу та пацієнтів лікувальних закладів різного профілю; епідеміологічні паралелі між гепатитами В, С та ВІЛ-інфекцією; науково обґрунтована система і структура епідеміологічного нагляду за парентеральними вірусними гепатитами в Україні.

Окремими напрямками наукової роботи А.Л. Гураля було вивчення епідеміологічних особливостей поширення орнітозу в Україні, ролі хламідіозів ссавців у патології людини; розробка наукових основ та принципів медичної оцінки вірусних інсектицидів, що застосовуються в народному господарстві.

Професор А.Л. Гураль успішно поєднує теоретичні розробки з їх практичним втіленням. Він є одним із засновників та науковим консультантом першого вітчизняного підприємства з виробництва препаратів для діагностики найбільш значимих для країни інфекційних хвороб. А.Л. Гуралем опубліковано понад 350 наукових праць, серед яких навчальні та практичні посібників з лабораторної діагностики гепатитів В, С, сифілісу, ВІЛ-інфекції, TORCH-інфекцій. Пріоритетність науково-практичних розробок підтверджена 34 патентами на тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції, гепатитів В, С, сифілісу та ряду інших, що пройшли державну реєстрацію в Україні та широко застосовуються в практиці охорони здоров'я.

Під керівництвом А.Л. Гураля виконано 10 кандидатських та 2 докторських дисертації. Він є членом спеціалізованої ради з присудження наукових ступенів із спеціальностей “епідеміологія”, “інфекційні хвороби”, “паразитологія”, Координаційних рад з питань забезпечення виконання наукової частини “Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги і лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки” та “Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки”, редакційної колегії журналів “Лабораторна діагностика” і “Профілактична медицина”, редакційної ради журналів “Інфекційні хвороби” та “Гепатологія”. А.Л. Гураль нагороджений ювілейною медаллю Л.В. Громашевського, знаком “Відмінник охорони здоров'я”, почесною відзнакою Федерації вчених України.

Численні друзі, колеги та учні цінують Анатолія Леонтійовича не тільки за наукові та громадські заслуги, але й за його людяність, порядність, доброзичливість, щирий добрий гумор, непересічний оптимізм, спортивну наснагу та веселу вдачу. У вільний час він любить відпочивати разом із сім'єю на мальовничому березі Дніпра неподалік від Каневу та рибалити.

Бажаємо Анатолію Леонтійовичу доброго здоров'я, творчої наснаги, нових здобутків, здійснення планів і бажань.

Колектив ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, редакція журналу “Профілактична медицина”, колеги, друзі ювіляра.

До 75-річчя професора Алли Михайлівни ЩЕРБІНСЬКОЇ

23 лютого 2007 року виповнюється 75 років з дня народження доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України Щербінської Алли Михайлівни.

Після закінчення з медаллю Матусівської середньої школи, Алла Михайлівна вступила на санітарно-гігієнічний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, який закінчила з відзнакою. Трудову діяльність Щербінська А.М. розпочала лікарем-епідеміологом у Черкаській обласній санітарно-епідеміологічній станції, згодом пройшла великий трудовий шлях у Київському НДІ епідеміології та інфекційних хвороб (з 1960 р.) від лаборанта до директора. З 1998 р. і до нині працює головним науковим співробітником спочатку лабораторії загальної вірусології, потім реорганізованої у відділ ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій.

У 1970 р. Алла Михайлівна захистила кандидатську, в 1985 році — докторську дисертації, в 1992 р. їй було присвоєно звання професора, в 1996 р. — почесне звання Заслужений діяч науки і техніки України.

У 1992–1997 рр. очолювала Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб МОЗ України, в 1992–2009 рр. була директором Українського центру профілактики і боротьби зі СНІД МОЗ України.

Алла Михайлівна — відомий вчений в галузі медичної вірусології. Її фундаментальні дослідження природи мінливості вірусів грипу в ході епідемічного процесу стали окремим науковим напрямком у вивченні ролі дефектних вірусів у розвитку інфекційних хвороб, і, зокрема, затяжних і ускладнених форм грипозної інфекції.

Поява на теренах України нової інфекційної хвороби — ВІЛ-інфекції/СНІДу сприяла активному включенню А.М. Щербінської в організацію боротьби з цією інфекцією та її медико-соціальними наслідками, вивченню епідеміологічних особливостей поширення в Україні на рівні держави та Східноєвропейського регіону. Алла Михайлівна брала безпосередню участь у розробці законодавчої, нормативної та методичної баз з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу, шести Національних програм з профілактики та боротьби зі СНІДом в Україні. Очолюваний нею у 1992–2007 рр. Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом став осередком організаційно-методичної роботи у профілактиці і боротьбі з цією хворобою, створенні мережі спеціалізованих закладів служби СНІДу в регіонах. Згідно з Указом Президента України, у 1993 р. Алла Михайлівна стала заступником Голови Національного комітету боротьби зі СНІДом при Президентові України, обіймаючи цю посаду впродовж 5 років; була координатором з проблем ВІЛ/СНІДу в Комітеті з профілактики СНІДу нових незалежних країн і, як представник України, брала участь в роботі Спеціальних Сесій Генеральної Асамблеї ООН у 2001, 2005 і 2006 рр.

Алла Михайлівна Щербінська — автор понад 300 наукових праць, 4 авторських свідоцтв, під її керівництвом виконані та виконуються 8 кандидатських та 2 докторських дисертації. Вона багато років була членом спеціалізованої ради з присудження наукових ступенів із спеціальностей “епідеміологія”, “інфекційні хвороби”, є членом Координаційної ради з питань забезпечення виконання наукової частини “Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги і лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки”.

Шановна Алло Михайлівно! Прийміть наші щирі побажання доброго здоров'я, творчих успіхів, процвітання, благополуччя і всього самого найкращого.

Колектив ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, редакція журналу “Профілактична медицина”, колеги, друзі.



До 90-річчя з дня народження Петра Михайловича ЛЕРНЕРА



23 лютого 2012 року виповнюється 90 років з дня народження нашого земляка, відомого вченого-епідеміолога, доктора медичних наук (1971 р.), професора (1972 р.), Заслуженого лікаря Узбекистану (1966 р.), Заслуженого діяча науки Узбекистану (1980 р.), письменника Петра Михайловича Лернера.

Петро Михайлович Лернер народився у 1922 р. в Україні — у м. Шепетівці Хмельницької області. Медичну освіту одержав у Самаркандському медичному інституті, після закінчення якого присвятив своє життя боротьбі і профілактиці інфекційних хвороб в Узбекистані. В окремі роки плідної науково-практичної діяльності П.М. Лернер був головним епідеміологом Самаркандської області, деканом педіатричного факультету і проректором з наукової роботи Самаркандського медичного інституту, уповноваженим уряду Узбекистану з особливо небезпечних інфекцій і членом надзвичайної протиепідемічної комісії. Приймав безпосередню участь у ліквідації багатьох інфекційних хвороб на території Узбекистану.

У 1978 р. Петро Михайлович організував першу і єдину на той час не тільки в Узбекистані, але й у Середній Азії, кафедру епідеміології на лікувальному факультеті Самаркандського медичного інституту і керував цією кафедрою до 1994 р. У численних виступах та публікаціях професор Лернер П.М. відстоював необхідність викладання епідеміології не тільки майбутнім лікарям-профілактикам, але й лікарям лікувального профілю на спеціалізованих кафедрах. Під його керівництвом та за безпосередньої участі було видані оригінальний програмований посібник з епідеміології (1991 р.), який дотепер широко використовується в учбовому процесі, “Лекції по епидемиологии” (1990 р.), монографія “Важнейшие гельминтозы человека в Узбекистане” (1989 р.) та багато інших науково-практичних робіт.

Багато років роботи П.М. Лернер присвятив розробці наукових основ лікування, профілактики і боротьби з різними інфекційними хворобами, у тому числі паразитозами. Зокрема, його новий метод діагностики та лікування гіменолипедозу був затверджений у 1975 р. ВООЗ. З ім'ям П.М. Лернера пов'язаний значний етап боротьби з дизентерією, паразитарними хворобами в Узбекистані. Завдяки його методичним розробкам, практичним рекомендаціям та безпосередній участі досягнуто багаторазове зниження рівнів захворюваності на цілий ряд інфекційних хвороб у республіці. Значне місце у дослідженнях Петра Михайловича та його учнів посідала проблема епідеміології і профілактики вірусних гепатитів А і В, і вперше ним був застосований картографічний метод “Пластика рельєфа”, заснований на даних космічної зйомки для прогнозування ризику активізації водного шляху передачі вірусу гепатиту А. Під керівництвом професора Лернера П.М. за допомогою методів тонкошарової хроматографії та молекулярної гібридизації нуклеїнових кислот були визначені основні джерела збудника інфекції при гепатиті В у родинних вогнищах інфекції і доведена висока ймовірність прихованого парентерального способу передачі вірусу гепатиту В при побутових контактах.

Петро Михайлович Лернер приймав активну участь у підготовці докторів і кандидатів наук, є автором 16 монографій та біля 200 наукових праць. Останніми роками П.М. Лернер успішно пов'язує наукову публіцистику з письменницькою діяльністю. У 2010–2011 рр. ним видано 12 книг. Зокрема, головні віхи 65-річної роботи на ниві боротьби з інфекційними хворобами виразно та захоплююче викладені у книзі “Записки епидемиолога”. Вірний учень, послідовник, та друг видатного епідеміолога Л.В. Громашевського, Петро Михайлович (у співавторстві з К.Г. Васильєвим) присвятив йому свою книгу “Лев Васильевич Громашевский (1987–19980)”, яку подарував нашому Інституту. За висловом рецензентів, кожна частина душі професора П.М. Лернера проникнута ідеями його великого вчителя — Л.В. Громашевського, і ці ідеї він височайшим чином доніс до читача.

Шановний Петро Михайлович! Дозвольте сердечно поздоровити Вас — нашого земляка із славетним ювілеєм. У знаменний для Вас, Ваших близьких, рідних, друзів день прийміть наші щирі побажання міцного здоров'я, бадьорого настрою, реалізації творчих планів, щастя, добробуту.

Редколегія журналу, колектив Інституту.

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ

До публікації подаються роботи, які містять результати досліджень в галузі профілактичної медицини, огляди літератури, лекції, інші матеріали за розділами „Епідеміологія”, „Мікробіологія”, „Вірусологія”, „Медична паразитологія”, „Діагностика, клініка та профілактика інфекційних хвороб”, які не друкувалися раніше і не перебувають на розгляді щодо публікації в інших видавничих структурах.

1. Стаття повинна супроводжуватися офіційним направленням закладу, в якому виконана робота, експертним висновком про можливість опублікування, бути підписана керівником установи та завірена печаткою, на останній сторінці – власноручні підписи авторів рукопису. Повні імена авторів, академічні звання, посади, адреса, телефон, факс, e-mail повинні бути представлені на окремій сторінці.
2. Рукопис може бути написаний українською, російською або англійською мовою та подається у двох примірниках.
3. **Об’єм оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, резюме, літературу, не повинен перевищувати 15 сторінок; огляду літератури, лекції – 20 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок; інших матеріалів (історичні дати, ювілеї) – 2-3 сторінки.**
4. Рукопис друкується через 2 інтервали, з шириною полів зліва, зверху, знизу і справа — 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 14.
5. До друку у виданні приймаються лише статті, які мають такі необхідні елементи:
 - Індекс УДК (універсальний десятковий класифікатор);
 - Ініціали, прізвище автора(ів);
 - Назва роботи прописними буквами напівжирним шрифтом;
 - Повна назва закладу, де виконана робота;
 - Місто, країна, якщо вони не входять до назви закладу;

“Вступ” повинен містити постановку проблеми у загальному вигляді та її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв’язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);

“Матеріали і методи” вміщують характеристику об’єкту дослідження, методику дослідження, методи статистичної обробки отриманих даних;

“Результати та їх обговорення” висвітлюють отримані дані, їх наукову і практичну значущість;

“Висновки” відображають тільки доведену в роботі інформацію;

“Перспективи подальших досліджень” у даному напрямку;

“Література” включає список усіх джерел, на які є посилання в тексті;

Резюме українською мовою, російською мовою, англійською мовою, ключові слова.

6. Усі фізичні величини та одиниці слід наводити в міжнародних одиницях (SI).
7. Стаття може містити діаграми, графіки, таблиці та фотографії (не більше 5), які не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. Номери таблиць пишуться зверху справа над назвою таблиць. Номер та назва рисунка ставиться внизу під рисунком. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Не допускаються скорочення в назвах таблиць та рисунків. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об’єктив), метод фарбування.
8. Список цитованої літератури складається переважно (не менше двох третин) праць останніх 5 років: в оригінальних статтях – 5-15 джерел, в оглядах – не більше 50. У тексті дається посилання на порядковий номер (в квадратних дужках). Список літератури оформляється у відповідності з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, скорочення слів і словосполучень – у відповідності з ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. **Список літератури подається в алфавітному порядку (спочатку українською та російською мовами), потім іноземними. Роботи вітчизняних авторів, які надруковані в іноземній літературі, розміщують серед іноземних джерел. Прізвища іноземних авторів подаються в оригінальному написанні.** У бібліографічному описі наводяться такі дані: прізвище автора(ів), ініціали, повна назва статті, джерело, рік видання, том, номер випуску, сторінки; для книг, монографій вказуються місце видання, видавництво, загальна кількість сторінок. В описі праці кількох авторів (не більше трьох) вказують всіх авторів, в списку літератури її розміщують по прізвищу першого автора. Праці, в яких колектив авторів більше трьох, вносять до списку літератури за початковим словом назви роботи. Після назви роботи, через косу риску, вказують прізвища авторів, ініціали ставлять перед прізвищем. Якщо цитується декілька робіт одного і того ж автора, їх треба вказувати в послідовності видання. Відповідальність за точність бібліографії несе автор.
9. У резюме (не більше 5 рядків) необхідно вказати назву статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, де виконана робота, чітко зазначити мету, об’єкт і методи дослідження, загальні результати та основні висновки. Після резюме подаються ключові слова (до 5-7 слів або словосполучень) у називному відмінку.
10. Електронний рукопис, записаний у форматі RTF або DOC (Microsoft Word), подається на дискетах або іншому електронному носії.

Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються. Рукописи, не прийняті до друку, авторам не повертаються. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу.

Статті надсилати за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5. Журнал „Профілактична медицина” тел. (044) 275-37-11, E-mail: epidemics@ukr.net

Передплатний індекс 99220