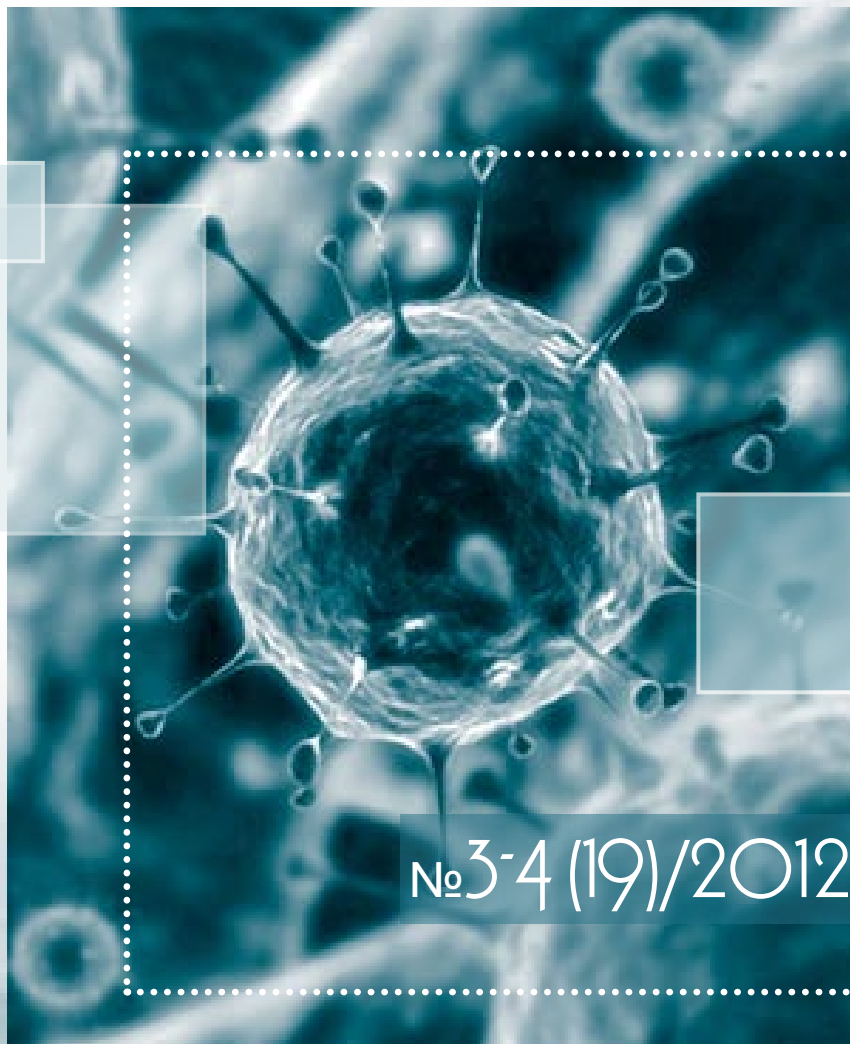


*Державна установа "Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського
Національної академії медичних наук України"*

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



№3-4 (19)/2012

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

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

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

Адреса редакції:

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Журнал “Профілактична медицина”

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

Зміст затверджено на засіданні редакційної колегії журналу 2 серпня 2012 р., протокол № 4.

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 02.08.2012. Підписано до друку 10.09.2012.

Формат 60×84/8. Друк офсетний. Ум. др. арк. 11,63.

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

Головний редактор

В.Ф. Марієвський

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Алексеєнко В.В.

Бодня Є.І.

Задорожна В.І.

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)

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ • ВІРУСОЛОГІЯ
ПАРАЗИТОЛОГІЯ • ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Заснований у 1922 році
Поновлений у 2007 році

№ 3-4 (19)/2012

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

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

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Маричев І.Л., Брижата С.І., Процап О.І., Некрасова Л.С., Світа В.М., Вашека Л.М.*
Стан вакцинопрофілактики кору в Україні та її вплив на епідемічний процес..... 3
- Ткаченко В.Д.*
Рівень нейроспецифічного протеїну S100b в сироватці крові у хворих на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції 8
- Гепко А.Л., Шевченко А.В.*
Виявлення закономірностей та основних факторів впливу на розвиток епідемій грипу в Україні 12
- Марциновська В.А., Нгуєн І.В., Кузін І.В., Бугаєнко Н.С., Сергеева Т.А.*
Аналіз причин смерті ВІЛ-позитивних осіб на тлі широкого застосування антиретровірусної терапії в Україні..... 16
- Гомоляко І.В., Клочкова Н.Є., Рибалко С.Л., Старосила Д.Б., Лозицький В.П., Федчук А.С.*
Порівняльна вірусологічна і морфологічна характеристика експериментальної герпетичної та грипоної інфекцій 22
- Жандарова Н.О.*
Випадки спонтанного кліренсу серед HCV-позитивних пацієнтів Запорізького регіону. Їх зв'язок з епіданамнезом, статтю, віком, наявністю маркерів HIV, HBV 29
- Понятовський В.А., Бобир В.В., Ширококов В.П.*
Використання методу полімеразної ланцюгової реакції для виявлення ентеровірусів у стічних водах 33
- Римша О.В., Сухляк В.В.*
Формування резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів..... 37
- Жорняк О.І.*
Характеристика впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів 40

<i>Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Доан С.І., Фетісова І.М., Гавриленко Ю.М.</i>	
Гострі кишкові інфекції: захворюваність, етіологічна структура, біологічні властивості збудників.....	45
<i>Бубало В.О., Зарицький А.М.</i>	
Здатність до формування біоплівки сальмонелами, які були виділені в різні роки	50
<i>Козуля С.В., Павленко А.Л., Новиков А.В.</i>	
Простейшие в искусственной среде сплит-систем.....	54
<i>Пушкіна В.О., Єгорова О.О., Маньковська Н.М., Самойленко В.О.</i>	
Роль <i>Protozoa</i> в циркуляції потенційних агентів біотероризму бактеріальної природи у навколишньому середовищі.....	57
<i>Мокиєнко А.В., Засыпка Л.И., Вегержинская Н.Д., Вернигора И.И., Мельник Л.П.</i>	
Характеристика контаминации воды открытых водоемов Одесской области простейшими и гельминтами.....	61
<i>Данько О.П., Марієвський В.Ф., Зарицький А.М., Сопіль Г.В.</i>	
Структурні зміни в оболонці яєць аскариди свиней під впливом овоцидів (за даними електронної мікроскопії).....	64
<i>Вербенец Е.А.</i>	
Новые подходы к оптимизации эпидемиологического надзора за марсельской лихорадкой.....	68
<i>Чабан Т.В., Усиченко К.М., Гедзул О.В., Мацюк В.Є., Титаренко В.В.</i>	
Аналіз захворюваності на гнійні та серозні менінгіти за даними Одеської міської клінічної інфекційної лікарні	73
<i>Борщов С.П., Фільчаков І.В., Сініцин П.В., Серединська Н.М.</i>	
Експериментальне дослідження безпечності інтратекального застосування кліндаміцину	76
ОГЛЯДИ, ЛЕКЦІЇ	
<i>Кирик Д.Л.</i>	
Біологічні властивості бактерій роду <i>Campylobacter</i> та їх вплив на епідемічний процес кампілобактеріозу	82
ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ	
<i>Мельник В.В., Широбоков В.П.</i>	
Викладання бактеріології на медичному факультеті Університету Св. Володимира	89
ПРАКТИКУМ	
<i>Орловский А.А.</i>	
Несколько удобных практических приемов для статистической обработки данных в медико-биологических исследованиях	95
НЕКРОЛОГ	
Памяти Розалии Григорьевны Лушкиной.....	99
Пам'яті Анатолія Яковича Циганенка.....	100

УДК 616-03+616.915.2009-2011(477)

І.Л. Маричев¹, С.І. Брижата¹, О.І. Процап¹, Л.С. Некрасова², В.М. Світа², Л.М. Вашека²

СТАН ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ КОРУ В УКРАЇНІ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС

¹ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", Київ²Центральна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України, Київ

Вивчення стану захворюваності на кір в Україні за 2009–2012 рр. дозволило встановити, що протягом 2007–2010 рр. захворюваність на кір в Україні мала тенденцію до зниження. В 2012 р. ситуація різко змінюється у порівнянні з аналогічним періодом 2011 р., реєструється зростання захворюваності серед всього населення у 9,6 рази.

Ключові слова: епідемічний процес, вакцинація, кір, захворюваність, вакцинопрофілактика.

Інфекційна захворюваність, незважаючи на значні досягнення медичної науки, продовжує становити серйозну проблему для практичної охорони здоров'я. І на тепер епідситуація по багатьом інфекціям у світі залишається напруженою. У 2010 році реєструвалось підвищення захворюваності на кір в східно-азійських регіонах і в Амурській області Росії. ЮНІСЕФ повідомляє, що в 2010 р. зареєстрована епідемія кору у 16 країнах Африки. По даним дитячого фонду ООН за цей рік в уражених епідемією кору країнах захворіло більш ніж 22 тисячі осіб, переважно діти. У 185 випадках хвороба привела до летального випадку.

Головною задачею сьогодення є приведення Національних програм імунопрофілактики населення у відповідність до задач, визначених програмним документом Всесвітньої організації охорони здоров'я на перші два десятиліття XXI століття "Здоров'я — 21: Основи політики досягнення здоров'я для всіх в Європейському регіоні". Для досягнення цієї мети необхідним є вирішення таких задач як з'ясування та розкриття механізмів виникнення захворювання у щеплених, вивчення впливу різних факторів на формування та збереження імунітету набутого при щепленні, вивчення причин, які обумовлюють зниження імунологічної реактивності організму та усунення наслідків їх негативної дії [5].

В рамках заходів проведення Європейського тижня імунізації у 2011 році (ЄТІ), Європейським бюро ВООЗ при проведенні офіційної презентації

в Брюсселі (Бельгія) 26 квітня було проведено круглий стіл за участю представників європейських країн по обговоренню спалаху захворювання на кір в Європі. Так, тільки за перші 2 місяці 2011 р. в країнах Європи зареєстровано 7,2 тис. випадків кору, з них у Франції біля 4 тис. У 30 країнах світу зареєстровано зростання захворюваності на кір. Така ситуація, а також динаміка захворюваності на кір (рис. 1) ставить під загрозу і нові строки (2015 рік) сертифікації країн Європи по ерадикації цього захворювання [4].

Метою даної роботи — вивчення захворюваності на кір в Україні та визначення залежності показників захворюваності від охоплення щепленнями проти цієї інфекції.

Матеріали та методи

Матеріалами для вивчення тенденцій перебігу епідемічного процесу при кору в Україні були річні звіти статистичних форм МОЗ України та Центральної СЕС: форма 1,2 — "Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання" за 2000 — 2012 рр., форма ВООЗ "Узагальненої звітності щодо випадків кору в Україні" за 2012 рр., форма 5 — "Виконання плану профілактичних щеплень за рік" за 2005–2012 рр.; форма 6 — "Звіт про контингенти осіб окремих вікових груп, яким здійснено щеплення проти інфекційних захворювань" за 2005–2012 рр.

Результати та їх обговорення

Вакцинопрофілактика проти кору в Україні проводиться більш 40 років. Протягом цього часу були досягнуті певні успіхи у боротьбі з коровою інфекцією, але продовжуються реєструватись періодичні спалахи кору, спостерігається захворюваність серед більш старших вікових груп населення в яких хвороба має тяжкий перебіг і супроводжується виникненням більш серйозних ускладнень, які можуть привести до летальних випадків [2].

З 2000 р. до 2012 р. захворюваність на кір в Україні коливалась в межах від 0,06 (2009 р.)

© І.Л. Маричев, С.І. Брижата, О.І. Процап, Л.С. Некрасова, В.М. Світа, Л.М. Вашека

Number of reported measles cases by month in Europe, Jan. 2005 to Feb. 2011

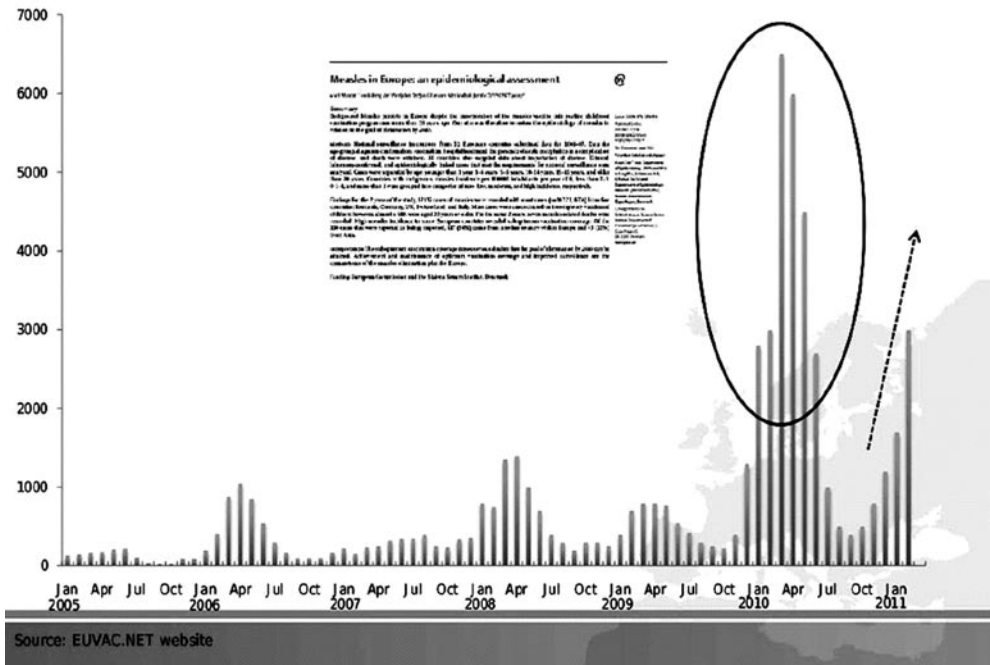


Рисунок 1. Зареєстровані випадки захворювання на кір в Європі за період з січня 2005 р. по лютий 2011 р.

до 90,7 на 100 тис. населення (2006 р.). За цей період спостерігалось два значних підйоми захворюваності: в 2001 — 34,6 на 100 тис. населення та в 2006 р. — 90,7 на 100 тис. населення (рис. 2).

Протягом 2007–2010 рр. захворюваність на кір в Україні поступово знижувалась (2,1; 0,1; 0,06; 0,08 на 100 тис. населення, відповідно). Зниження захворюваності на кір в Україні спостерігалось в усіх вікових групах, як серед міського так і серед сільського населення [1]. В 2012 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2011 р. визначається

зростання захворюваності в 9,6 разів (27,95 та 2,91 на 100 тис. населення).

В 2009 р. зареєстровано 30 випадків захворювань на кір (0,06 на 100 тис. населення). Серед них 9 дітей (0,14 на 100 тис.), що складає 30% від числа хворих) у віці до 14 років. З них: до 1 року — одна дитина, у віковій групі 1–4 роки — 5 дітей. В цій віковій групі — 5 дітей отримали одне щеплення та 1 дитина була не щеплена, 2 дитини були госпіталізовані, що вказує на тяжкий перебіг захворювання. У віковій групі 5–9 років захворіло 3 дитини, що мали 2 щеплення.

У цьому ж році 21 випадок кору (0,05 на 100 тис. населення) зареєстровано серед дорослого населення. Найбільш висока частка хворих була визначена у віковій групі 20–29 років — 33,3% від загальної кількості захворілих на кір в Україні, на другому місці — вікова група — 15–19 років — 23,3% захворілих. Серед них 61,9% щеплені, у 38,1% захворілих щеплювальний анамнез не відомий. Згідно отриманих даних, 47,6% дорослих було госпіталізовано. Серед захворілих на кір переважало міське населення — 80% від загальної кількості захворілих.

Таким чином, у 2009 р. серед захворілих осіб на кір переважали дорослі, що дозволяє визначити їх як особливу групу ризику щодо цієї інфекції та

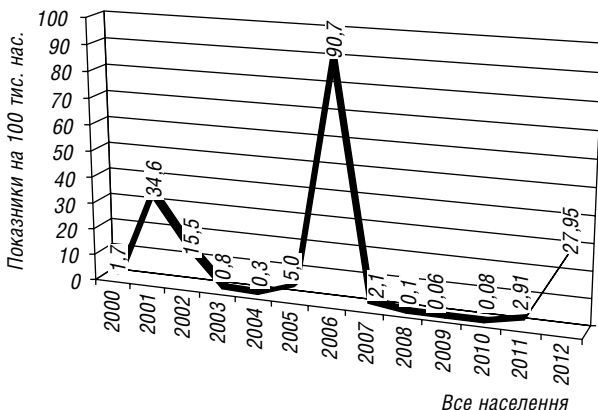


Рисунок 2. Захворюваність на кір населення України за 2000–2012 рр. (в інтенсивних показниках на 100 тис. населення)

визначити їх провідну роль в підтримці епідемічного процесу кору. Серед дітей до 14 років найбільш уразливою до захворювання була група дітей до 4 років (55,5%).

У 2009 р. було вакциновано 79,7%, ревакциновано — 83,3%. При цьому вперше в окремих областях кількість вакцинованих та ревакцинованих становила менше 80% (Вінницька — 68,8%, Донецька — 52,4%, Житомирська — 74,4%, Київська — 80,3%, Кіровоградська — 75,9%, Одеська — 69,7%, Рівненська — 76,6, Сумська — 75,8%, Хмельницька — 75,3%, Чернівецька — 76,3%, Чернігівська — 77,6% області та місто Київ — 78,8%), що без сумніву вплине на рівні захворюваності в цих областях. Більше двох випадків було зареєстровано в Одеській області — 4 хворих (показник захворюваності — 0,1 на 100 тис.) та в Сумській — 7 хворих (0,5 на 100 тис.). В інших областях кір або взагалі не реєструвався або кількість випадків в області не перевищувала 2. В Одеській області з чотирьох випадків кору три були завісні (у дорослих) та один випадок зареєстровано у не щепленої дитини.

Протягом 2010 р. кількість випадків захворювання на кір становила 39 (0,08 на 100 тис. нас.). Серед них дітей до 17 років — 12 (0,14 на 100 тис.), що складає 30,8% від числа хворих та 27 дорослих (0,07 на 100 тис.) — 69,2%. Переважна кількість випадків захворювання реєструвалась серед міського населення (89,7%).

Більшість захворювань у 2010 р. зареєстровано в Донецькій області — 22 особи. З них 12 були особи старше 30 років, серед них 33,3% щеплені, та 3 особи в віковій групі 20–29 років (2 щеплених, один не щеплений). У віці до 9 років захворіло семеро, всі були не щеплені: один — за віком (до 1 року), один — відмова, один — протипокази, інші не щеплені у зв'язку з відсутністю вакцини. Ще чотири випадки кору зареєстровані в Тернопільській області, з них — двоє дорослих (даних про щеплення немає). В інших областях: Одеській, Полтавській, Рівненській, Сумській, Херсонській — від 1 до 2 випадків, в м. Київ — 5 випадків.

В Україні в 2011 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2010 р. показник захворюваності серед всього населення України збільшився в 36,3 рази (2,91 та 0,08 на 100 тис. населення), серед дітей до 17 років показник захворюваності зріс у 83 разів (11,63 та 0,14 на 100 тис.), що складає 70,5% від числа хворих, у дорослих — у 14 разів (1,04 та 0,07 на 100 тис.) — 29,5%.

За територіальним розподілом найбільша кількість випадків захворювання на кір у 2011 р.

спостерігалась у Львівській області та становила 785 випадків (31,05 на 100 тис. населення). Серед дітей до 17 р. — 510 випадків кору (102,5 на 100 тис. населення), За даними аналізу вікової захворюваності найбільш ураженою групою серед захворілих на кір були діти віком 15–17 років, де показник захворюваності досяг 160,3 на 100 тис. відповідного контингенту (161 випадків) та 1–4 років — 124,4 на 100 тис. (135 випадків).

У 2011 р. зареєстровано захворювання в областях — Ів-Франківській (276 випадків), Рівненській (95 випадків), Волинській (49 випадків), Закарпатській (45 випадків), Тернопільській (40 випадків), в інших областях та в м. Києві від 1 до 8 випадків.

У 2012 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2011 р. захворюваність на кір серед всього населення України зросла в 9,6 рази (27,95 та 2,91 на 100 тис. населення). Зростання захворюваності на кір спостерігалось в усіх вікових групах.

Серед дітей до 17 років показник захворюваності зріс в 8,5 разів (99,1 та 11,6 на 100 тис. населення), у дорослих — в 12,3 разів (12,81 та 1,04 на 100 тис.). Проведений аналіз показав, що у віковій групі до 1 року захворіло 697 дитини (5,5% від загальної кількості захворілих на кір в Україні), така висока захворюваність в цьому віці є реальною загрозою виникнення серйозних ускладнень, про що свідчить високий відсоток показника госпіталізацій — 82,2% на фоні низького рівня (16,8%) лабораторного підтвердження діагнозу “кір”.

У віці 1–4 років захворіло 2648 дитини (20,8%). З них 36,% отримали щеплення, 60,9% — були не щеплені, у 3,1% захворілих щеплю вальний анамнез невідомий (це свідчить про несвоєчасне проведення щеплення і як наслідок — незахищеність дітей від захворювання).

У віковій групі 5–9 років захворіло 1653 дитини (12,9%). З них отримали щеплення—73,6% дітей, 23,9% були не щеплені. У віці 10–14 років захворюваність становила — 1140 випадків (9,0%) з них 83,2% осіб були щеплені, 13,9% були не щеплені, хоча всі вони мали бути щеплені дворазово. Найбільш висока захворюваність реєструється в вікових групах 15–19 років — 3042 осіб (23,8%) та 20–29 років — захворіло 2684 осіб (21,0%).

Згідно отриманих даних, в 2009 р. 40% хворих на кір було госпіталізовано, в 2010 р. — 87,2%. Найбільшу кількість становили дорослі в вікових групах 30 років і старші, і 20–29 років — 50,0% та 17,6% відповідно. У віковій групі 1–4 роки — 14,7% дітей, всі вони були не щеплені.

У 2011 р. в Україні було госпіталізовано 68,3% хворих на кір. В 2012 р. — 71,5%. В вікових групах: 15–19 років — 23,1%, в 20–29 років — 22,4%, 1–4 років 20,8%. Найчастіше були госпіталізовані діти наймолодшого віку та дорослі, що вказує на більш тяжкий перебіг захворювання.

У 2009 р. діагноз “кір” в Україні був лабораторно підтверджений у 23,3% хворих, в 2010 р. — у 51,3%, в 2011 р. — у 11,7%, в 2012 р. — у 19,7%.

Епідемічна ситуація з кору, що склалася в Україні (табл. 1), ще раз підтверджує той факт, що — рівень охоплення щепленнями суттєво впливає на захворюваність [3].

Згідно звітів МОЗ України рівень охоплення щепленнями вакциною КПК (проти кору, краснухи, епіпаротиту) дітей другого року життя протягом 2008–2012 рр. становив від 94,3% до 78,8%, та від 95,4% до 83,7% у ревакцинованих в 6 років (табл. 2).

В деяких областях (Вінницька, Житомирська, Львівська, Донецька, Запорізька) у 2010 р. рівень охоплення щепленнями знизився до 46,5 — 39,4%, а рівень ревакцинації був ще нижчим — 25,9–20,4%.

Протягом 2012 р. в областях рівень охоплення щепленнями мав тенденцію до зниження —

95,1–51,9% — вакцинованих та 96,1–59,2% — ревакцинованих. Несвоєчасне і не в повному обсязі постачання вакцини в останні роки зумовило підвищення захворюваності на кір в Україні з 2011 р.

Для вивчення питання про стан щепленості серед хворих на кір в Україні в 2012 р., були проаналізовані офіційні дані на 12746 особи віком від 1 року до 30 і більше років. Проведений аналіз показав, що серед захворілих на кір 27,1% не були щеплені, 19,6% — щеплені одноразово, 38,8% — дворазово. У 14,5% щеплювальний анамнез був не відомий, що звичайно свідчить про відсутність щеплень (рис. 3).

Аналіз епідситуації з кору в Україні за останні роки свідчить, що проблема корової інфекції залишається актуальною:

Таким чином недоліки у проведенні вакцинації проти кору (відмова батьків від щеплень, протипоказання, відсутність вакцини, недостатню імунологічну ефективність вакцини, порушення при проведенні щеплень, незадовільне ведення документації щодо специфічної вакцинопрофілактики кору та відсутність контролю з боку епідеміологів за фахівцями поліклінічних відділень, які відповідають за проведення щеплень, проведення антивакцинальної пропаганди) є ключовим фактором

Таблиця 1. Рівень охоплення щепленнями та стан захворюваності на кір в Україні за 2008–2012 рр.

Роки	Захворюваність на 100 тис. населення	Щепленість (%)	
		Вакцинація	Ревакцинація
2008	0,1	94,3	95,4
2009	0,06	79,7	83,3
2010	0,08	56,1	40,7
2011	2,91	67,0	55,6
2012	27,95	78,8	83,7

Таблиця 2. Рівень охоплення щепленнями проти кору, краснухи, епіпаротиту (%) в Україні за 2005–2012 рр.

Роки	Вакцинація	Ревакцинація
2005	99,3	99,2
2006	99,0	99,3
2007	98,1	98,4
2008	94,3	95,4
2009	79,7	83,3
2010	56,1	40,7
2011	67,0	55,6
2012	78,8	83,7

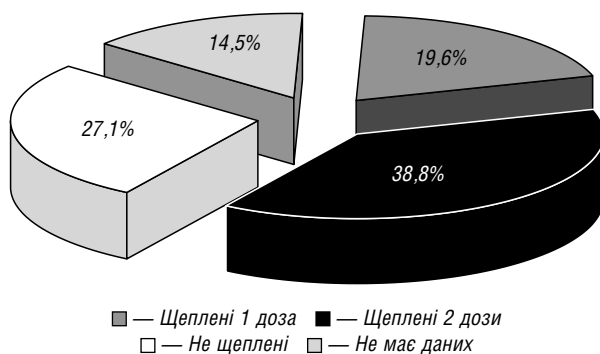


Рисунок 3. Питома вага щеплених та нещеплених серед захворівших на кір в 2012 р

і суттєвим чинником до прогнозування зростання захворюваності на кір в Україні, що і відбулося в кінці 2011 р. та і відбувається в 2012 р.

Висновки

1. Протягом 2007–2010 рр. захворюваність на кір в Україні знижувалась в усіх вікових групах.
2. В 2011 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2010 роком визначається зростання захворюваності,

показник серед всього населення збільшився у 36,3 разів (2,91 та 0,08 на 100 тис. населення), серед дітей до 17 років показник захворюваності зріс у 83 разів (11,63 та 0,14 на 100 тис.), у дорослих — у 14 разів (1,04 та 0,07 на 100 тис.). В 2012 р. у порівнянні з аналогічним періодом 2011 р. рівень захворюваності збільшився в 9,6 разів серед всього населення.

3. Згідно звітів МОЗ України рівень охоплення щепленнями вакциною КПК (проти кору, краснухи, епіпаротиту) дітей другого року життя протягом 2005–2012 становив від 99,3% до 78,8%, від 99,2% до 83,7% ревакцинованих в 6 років.

4. Несвоєчасне проведення щеплень дитячого населення є суттєвими чинниками до прогнозування зростання захворюваності на кір в Україні, що і відбулося в 2011 р. та в 2012 р.

Перспективи подальших досліджень є визначення факторів, що впливають на рівень захворюваності серед щеплених та визначення стійкості і напруженості специфічного імунітету у осіб різних вікових груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Мойсеева Г.В.* Епідеміологія кору в Україні і сучасний стан проблеми. / Г.В. Мойсеева, Л.М. Чудна, С.І. Брижата, І.В. Демчишина // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 1. — С. 25–33.
2. *Чумаченко Т.А.* Проблема елімінації кори в Україні. / Т.А. Чумаченко, О.Б. Колокова, Л.Г. Вєрезуб // Детские инфекции — 2007. — № 3. — С. 35–38.
3. Эпидемическая ситуация по кори и краснухе в Украине / Л.М. Чудная, И.Л. Маричев, Л.С. Красюк [и др.] // Педиатрия, акушерство та гінекологія. (Додаток) Тези I конгреса федерації педіатрів країн СНГ. — № 3. — 2009. — С. 150–151.
4. Number of reported measles cases by month in Europe [Електронний ресурс]. — режим доступу: <http://www.Euvac.net>.
5. Progress Towards Global Immunization Goals — 2009. [Електронний ресурс]. — режим доступу: <http://www.Slides.globalimmunization2009.pdf>.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КОРИ В УКРАИНЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИДЕМИЧНЫЙ ПРОЦЕСС

И.Л. Маричев¹, С.И. Брижата¹, Е.И. Процап¹, Л.С. Некрасова², В.Н. Свита², Л.Н. Вашека²

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

²Центральная санитарно-эпидемиологическая станция МЗ Украины, г. Киев

Изучение заболеваемости корью в Украине за 2009–2012 гг. позволило установить, что в течении 2007–2010 гг. заболеваемость корью в Украине имела тенденцию к снижению. В 2012 г. ситуация резко изменилась по сравнению с аналогичным периодом 2011 г., так регистрируется увеличение в 9,6 раз заболеваемости корью среди всего населения.

Ключевые слова: эпидемический процесс, вакцинация, корь, заболеваемость, вакцинопрофилактика.

STATE OF MEASLES VACCINATION IN UKRAINE AND ITS IMPACT ON THE EPIDEMIC PROCESS

I.L. Marichev¹, S.I. Bryzhata¹, E.I. Protsap¹, L.S. Nekrasova², V.N. Svita², L.N. Vasheka²

¹SI "The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine", Kiev

²Central Sanitary-epidemiology station of Ministry of Health of Ukraine, Kiev

The study of the incidence of measles in Ukraine for 2009–2011 has allowed to establish that, in the 2007–2011 this indicator tends to decrease. In 2012, the situation has sharply changed in comparison with the similar period of the 2011. So, is registered the increase in 9.6 times measles incidence in the General population.

Key words: the epidemic process, vaccination, measles, morbidity, vaccine prevention.

УДК: 616.921.5:616.2-002.1-018.73:612.1:616.8.09-07

В.Д. Ткаченко

РІВЕНЬ НЕЙРОСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТЕЇНУ S100B В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГРИП ТА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Комунальний заклад Дніпропетровська міська клінічна лікарня імені проф. Є.Г. Попкової

Досліджено рівень S100b у сироватці крові 40 імуннокомпетентних дорослих пацієнтів, які хворіли на типову форму грипу або ГРВІ. У 77,5% пацієнтів спостерігалось підвищення рівня S100b в крові без ознак органічних уражень ЦНС. Рівень S100b в крові є маркером енцефалопатії, який можливо використовувати в клінічній практиці для оцінки активності імунopatологічного процесу.

Ключові слова: грип, гостра респіраторна вірусна інфекція, рівень протеїну S100b в крові, енцефалопатія, головний біль.

Характерною рисою клінічної картини пандемічного грипу 2009–2010 рр., на відміну від сезонного грипу, був швидкий розвиток токсикозу та дихальної недостатності. Вже на початку пандемії була відмічена ще одна особливість пандемічного грипу — високий рівень неврологічних ускладнень. У деяких хворих клінічна картина повністю відповідала клініці енцефаліту або енцефалопатії [2]. При проведенні противірусної терапії ці симптоми швидко зникали і хворі одужували без наявних неврологічних ускладнень.

Вірусологи відмічають високий рівень нейровірулентності у пандемічних штамів, що дуже небезпечно. Зважаючи на те, що генетичні маркери нейровірулентності у вірусів грипу не ідентифіковані, визначення “нейроспецифічних білків” при неврологічних ускладненнях грипу може бути корисним для діагностики та прогнозування виникнення неврологічних ускладнень при грипі.

Аналіз періодичної вітчизняної науково-практичної літератури довів, що опубліковані роботи, у переважній більшості, присвячені описанню сучасної клініки пандемічного штаму А/Каліфорнія/Н1N1, в тому числі вивченню ускладнень з боку бронхолегеневої системи, що виникли внаслідок захворювання на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) [1, 6, 9]. Але захворювання на грип може призвести до інших загрозливих ускладнень, насамперед з боку нервової системи (НС) [4, 20]. Вивчення

патогенезу виникнення ускладнень з боку НС при грипі дозволять удосконалити їх діагностику.

На цей час головним напрямком у вивченні механізму уражень НС є дослідження так званих “нейроспецифічних білків”, на підставі визначення яких ґрунтуються сучасні методи неінвазивної лабораторної діагностики та терапії неврологічної патології [7, 8, 15]. Одним з найбільш поширених представників нейроспецифічних білків є протеїн S100, який міститься в астроцитах, олігодендроцитах, епендімальних, хоріоїдальних, ендотеліальних, лімфоцитарних клітинах мозку людини [12]. Протеїн S100 складається з двох субодиниць — α (з молекулярною масою 10,4 kDa) та β (з молекулярною масою 10,5 kDa), що вивільняються у ліквор та кров внаслідок загибелі вищевказаних нервових клітин. Поліпептид S100b відноситься до родини кальцій-залежних регуляторних протеїнів, що впливають на активність інших клітинних білків, а також беруть участь у міжклітинній взаємодії [17]. Доведено, що при різноманітній неврологічній патології (запаленні, травмах, інсультах, шизофренії тощо) реєструється суттєве підвищення концентрації S100b у лікворі та сироватці крові [11]. Таким чином, білок S100b розглядається у якості одного з головних маркерів, який допомагає діагностувати процеси деструкції центральної нервової системи (ЦНС) у гостру фазу захворювання.

Метою дослідження є розробка нового методу діагностики ураження ЦНС при грипі та ГРВІ шляхом визначення вмісту протеїну S100b у сироватці крові хворих.

Матеріали і методи

Методом випадкового відбору було відібрано 40 пацієнтів, що були госпіталізовані з діагнозом грип або ГРВІ до клінічної лікарня № 21 м. Дніпропетровська в сезон епідемії 2009–2010 рр. Критеріями відбору хворих у дослідження були: типові форми захворювання, вік від 18 до 65 років, відсутність будь-яких попередніх захворювань або

травм НС; відсутність хронічних ендокринних або генетичних захворювань та наявності будь-яких імунodefіцитних станів. Із дослідження були також виключені особи, які вживали наркотики або зловживали алкоголем.

В гендерному аспекті в групі спостереження дещо переважали чоловіки ($n=23$; 57,5%) над жінками ($n=17$; 42,5%; $p=0,180$ за критерієм χ^2). Медіана віку (Me; LQ–HQ) — 27; 21–35 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: I група — хворі на грип ($n=20$); II група — хворі на ГРВІ ($n=20$). У 5 (12,5%) пацієнтів із I групи було виділено штам пандемічного грипу А/Каліфорнія/Н1N1 із змиву з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження проведені в лабораторії обласної СЕС м. Дніпропетровська.

Визначення кількості астроцитарного білка S-100b в сироватці крові проводили згідно зі стандартною методикою конкурентного ІФА з використанням моноспецифічних поліклональних антитіл проти S-100b, чистого стандартного білка та антитіл проти IgG кролів, мічених пероксидазою хрому. Для побудови калібрувальних кривих використовували розчини відомої концентрації чистого білку S-100b — Sigma. Для оцінки результатів проводили вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі “Anthos 2010” (Фінляндія) при довжині хвилі 492 нм [19].

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували наступні методи: перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу кількісних показників з використанням критерію Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілієфорса; перевірка гомогенності дисперсій — за критеріями Фішера (F) та Левена (L); оцінка вірогідності різниці середніх — за критеріями Стьюдента (t), Колмогорова-Смірнова (K-S) і Вальда-Вольфовіця (W-W), відносних показників — за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2); порівняння з контрольною групою здорових осіб — за критерієм Даннета. Статистичні характеристики, що приводяться в тексті і рисунках, мають наступні значення: n — кількість спостережень; M (Mean) — середнє арифметичне значення, SD — стандартне відхилення, SE — стандартна похибка середнього, Me — медіана, $LQ-HQ$ — інтерквартильний розмах, S — коефіцієнт варіації. Враховуючи неоднорідність розподілу даних в різних групах — відхилення від нормального закону розподілу вмісту S-100b у пацієнтів II групи, і відповідність даному закону в I групі, аналіз проводився з використанням як параметричних, так й непараметричних методів.

Критичне значення рівня значимості (p) приймалося $\leq 5\%$. У роботі використана комп’ютерна програма статистичного аналізу Statistica v.6.1®.

Результати та їх обговорення

В усіх випадках захворювання на грип та ГРВІ розпочиналось типово з виникнення раптової слабкості, цефалгії, ознаками катару верхніх дихальних шляхів (кон’юнктивіт, гіперемія слизової ротоглотки, сухий кашель, дертя у горлі тощо), ломоти у тілі та лихоманки, яка зазвичай досягала фебрильних цифр і важко піддавалась зниженню прийомом нестероїдних ліків та застосуванням фізичних засобів охолодження. В жодному випадку в обох групах хворих не виникали ознаки “неврологічного дефіциту” та зниження свідомості менше ніж 15 балів за шкалою Глазго (of Glasgow). В обох групах у половини хворих реєструвались ускладнення з боку бронхо-легеневої системи (пневмонії I–II категорії, бронхіти, ларингіти) та ЛОР-органів (отити, синусити), які однак не потребували інтенсивної терапії і закінчились повним одужанням.

За підсумками дослідження підвищений вміст білка S-100b у сироватці крові (в середньому $M \pm SD = 0,080 \pm 0,020$ мкг/мл) було відмічено у $n=31$ (77,5%) хворих на грип та ГРВІ. З них підвищений рівень білка мали 95% ($n=19$) хворих на грип і 60% ($n=12$) хворих на ГРВІ ($p=0,008$ за критерієм χ^2).

Середні рівні протеїну S-100b в сироватці крові хворих обох груп були вірогідно вище ($p < 0,001$ за критерієм Даннета), ніж фізіологічна норма вмісту у крові означеного поліпептиду (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у хворих на грип в середньому рівень білка S-100b у сироватці крові був вірогідно вище (за критеріями: t — $p < 0,024$, $K-S$ — $p < 0,05$ та $W-W$ — $p < 0,006$), ніж у хворих на ГРВІ. При цьому варіабельність показників була значно більше (за критеріями: F — $p < 0,001$ та L — $p < 0,001$)

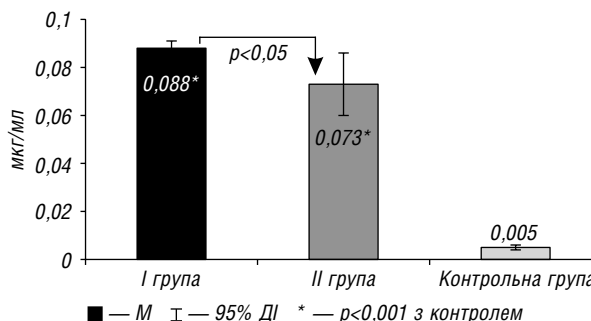


Рисунок 1. Концентрація білка S-100b (мкг/мл) у сироватці крові хворих на грип та ГРВІ

у пацієнтів II групи, ніж серед хворих на грип (коефіцієнт варіації $C=36\%$ і $C=6,2\%$ відповідно), що може бути наслідком “поліетіологічності” структури ГРВІ.

При співставленні семіотики та перебігу захворювання з рівнем нейроспецифічного білка S-100b в сироватці крові, нами не виявлено клінічних ознак, що могли б бути проявом нейропатології у хворих на грип та ГРВІ в гострому періоді захворювання, окрім скарг на головний біль. У зв'язку з чим було проаналізовано вміст білка S-100b в сироватці крові хворих на грип та ГРВІ залежно від наявності у них цефалгії. В групу з клінічно значимим головним болем включили хворих, які скаржились на цефалгію тривалістю більше ніж 3 доби, або головний біль був основною скаргою і потребував призначення нестероїдних протизапальних засобів (НПЗ).

Встановлено, що у осіб з клінічно значимою цефалгією середній рівень білка S-100b в сироватці крові мав тенденцію (за критеріями: t — $p=0,29$, $K-S$ — $p>0,10$ та $W-W$ — $p=0,149$) до більш високої концентрації і значно меншу варіабельність (за критеріями: F — $p<0,044$ та L — $p<0,004$) показників у порівнянні з хворими без суттєвих ознак головного болю (рис. 2).

Визначаючи клініко-патогенетичну значимість отриманих даних, слід враховувати нейрофізіологію протеїну S-100b. Як вказувалось вище, протеїн S-100b локалізується внутрішньоклітинно, переважно в гліальних клітинах та в незначній кількості в нейронах, і може визначатися в “мінорних” концентраціях в сироватці крові здорових людей. При цьому вплив протеїну S-100b має дозозалежний ефект. Так, в досліджах на тваринах було доведено, що невелика концентрація білка S-100b запобігає uszkodженню нейронів, тоді як значне збільшення

рівня вказаного поліпептиду має токсичний ефект [14, 16, 18]. Виходячи з клініки та перебігу грипу та ГРВІ, слід ще раз наголосити, що у пацієнтів з підвищеним рівнем білка S-100b у крові в жодному випадку загальнономозкових або менінгіальних ознак ураження ЦНС не було, тому люмбальну пункцію для діагностики нейроінфекції не проводили. Цей факт може свідчити про відсутність органічного uszkodження ЦНС і дає підстави виключити прямий вплив вірусної інфекції на нервову тканину. У зв'язку з цим виникає питання: внаслідок чого відбулося підвищення концентрації білка S-100b в сироватці крові хворих на грип та ГРВІ? Одним з ймовірних механізмів підвищення рівня S-100b в сироватці крові є виникнення порушення проникності гематоенцефалітичного бар'єру (ГЕБ) під впливом медіаторів запалення, які є атрибутом інфекційного процесу. Так, низкою вітчизняних та закордонних робіт було доведено, що після кардіо-оваскулярних втручань та при феномені післяопераційної гіпералгезії, де немає прямого ураження ЦНС, в сироватці крові відбувається підвищення рівня білка S-100b, як наслідок порушень проникності ГЕБ под впливом медіаторів запалення [3, 10, 13]. Виходячи з наведених вище фактів, виникає досить важливе питання про доцільність та небезпечність застосування в терапії грипу та ГРВІ фармакологічних препаратів, що є по суті медіаторами запалення, наприклад, інтерферонів або їх індукторів.

Таким чином, при захворюванні на грип та ГРВІ в сироватці крові майже у $3/4$ пацієнтів було встановлено підвищення рівню S100b без ознак органічного ураження ЦНС, яке може бути наслідком порушення проникності ГЕБ під впливом цитокінів імунної відповіді. Це дозволяє розглядати рівень S100b в сироватці крові не тільки як маркер енцефалопатії, а також в якості критерію активності імунопатологічного процесу, на кшталт визначення в крові кількості C-реактивного протеїну або прокальцитоніну.

Висновки

1. У 77,5% пацієнтів хворих на типову форму грипу та ГРВІ спостерігалось підвищення рівня S100b в сироватці крові.

2. Підвищення концентрації S100b в сироватці крові хворих на грип та ГРВІ не супроводжувалось ознаками органічних уражень ЦНС. Головним клінічним симптомом енцефалопатії у хворих був головний біль.

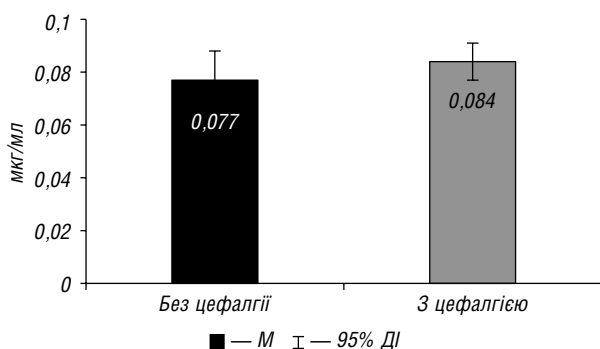


Рисунок 2. Рівень білка S-100b (мкг/мл) у сироватці крові хворих на грип та ГРВІ в залежності від наявності головного болю

3. Визначення рівня S100b в сироватці крові доцільно використовувати в клінічній лабораторній діагностиці як маркер активності системної запальної відповіді у гостру фазу захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ролі S100b при інших інфекційних хворобах, які не супроводжуються ураженням ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возианова Ж.И.* Пандемия гриппа А(Н1N1): особенности течения и несостоявшиеся прогнозы / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Сучасні інфекції — 2010. — № 2. — С. 4–12.
2. *Киселев О.И.* Геном пандемического вируса гриппа А/Н1N1V — 2009. Санкт-Петербург-Москва. — 2011. — 163 с.
3. *Козубенко Н.В.* Содержание S100b в мозге и сыворотке крови в условиях послеоперационной гипералгезии / Н.В. Козубенко, Ю.Ю. Кобеляцкий, Г.А. Ушакова // Архив клинич. и эксперим. медицины. — 2001. — Т. 10, № 3. — С. 301–304.
4. *Малий В.П.* Грипп: Пособие для врачей / В.П. Малий, М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. — СПб. — Харьков, 2007. — 108 с.
5. МОЗ України, офіційний сайт. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100329_3.html.
6. Особливості перебігу грипу А(Н1N1) Каліфорнія, ускладненого пневмонією в умовах пандемічного спалаху / Л.Р. Шостакович — Корецька, О.О. Волікова, О.П. Шевченко [та ін.] // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 42–46.
7. Пат. 2389027 RU, МПК G01N33/68. Способ ранней диагностики диабетической энцефалопатии у детей / Пузикова О.З., Афонин А.А., Афонина Т.А., Михайличенко Л.С.; Заявитель и патентообладатель(и): ФГУ Ростов. НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной мед. помощи; опубл. 01. 2006.
8. *Тюленев В.И.* Роль белка S-100 в функционировании клеточных ядер мозга / В.И. Тюленев, А.А. Капралов, Я.В. Белик // Укр. биохим. журнал. — 1996. — Т. 68, № 3. — С. 3–13.
9. Факторы риска неблагоприятного исхода гриппа А/Н1N1 (Калифорния), осложнившегося развитием пневмонии у больных, находившихся в отделении интенсивной терапии / И.А. Зайцев, Е.А. Чебалина, А.И. Салоникиди [и др.] // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 54–59.
10. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? / L.S. Rasmussen, M. Christiansen, P.B. Hansen [et al.] // Acta Anaesth. Scand. — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 495–500.
11. *Donato R.* Intracellular and extracellular roles of S100 proteins / R. Donato // Microsc. Res. Tech. — 2003. — Vol. 60. — P. 540–551.
12. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100b in human brain / J. Steiner, H. G. Bernstein, H. Bielau [et al.] // BMC Neurosci. — 2007. — Vol. 8, № 2. — P. 822–829.
13. *Gao F.* Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting / F. Gao, D.N.F. Harris, S. Sapsed-Byrne // Brit. J. of Anaesthesia. — 1999. — Vol. 82, № 2. — P. 266–267.
14. Glutamate uptake is stimulated by extracellular S100b in hippocampal astrocytes / F. Tramontina, A.C. Tramontina, D.F. Souza [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 81–86.
15. *Sen J.* S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? / J. Sen, A. Belli // J. Neurosci Res. — 2007. — Vol. 85, № 7. — P. 1373–1380.
16. S100b counteracts effects of the neurotoxicant trimethyltin on astrocytes and microglia / C. Reali, F. Scintu, R. Pillai [et al.] // J. Neurosci Res. — 2005 — Vol. 81, № 5. — P. 677–686.
17. S100b-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain / C. Adami, R. Bianchi, G. Pula, R. Donato // Biochim. Biophys. Acta. — 2004. — Vol. 1742, № 1–3. — P. 169–177.
18. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation / G. Esposito, D. De Filippis, C. Cirillo [et al.] // Life Sci. — 2006. — Vol. 78, № 23. — P. 2707–2715.
19. The neuroprotective effect of 2-oxoglutarate in the experimental ischemia of hippocampus / T.N. Kovalenko, G.A. Ushakova, I. Osadchenko, G.G. Skibo [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2011. — Vol. 62, № 2. — P. 246–329.
20. *Wright P.F., Neuzil K.M.* Influenza Viruses // Infectious Diseases. / ed. by Gorbach L.S., Bartlett G.J., Blacklow R.N. — 3rd Ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 1988 — 1997.

УРОВЕНЬ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОТЕИНА S100b В СЫРОВАТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИЯМИ

В.Д. Ткаченко

Коммунальное учреждение Днепропетровская городская клиническая больница
им. проф. Е.Г. Попковой

Исследован уровень S100b в сыворотке крови у 40 иммунокомпетентных взрослых пациентов с типичными формами гриппа и ОРВИ. У 77,5% больных отмечен повышенный уровень S100b в крови без признаков органического поражения ЦНС. Уровень S100b в крови является маркером энцефалопатии, который можно использовать в клинической практике для оценки активности иммунопатологического процесса.

Ключевые слова: грипп, острая респираторно вирусная инфекция, уровень протеина S100b в крови, энцефалопатия, головная боль.

**LEVEL OF THE NEUROSPECIFIC PROTEIN S100B IN BLOOD SERUM
OF THE PATIENTS WITH INFLUNZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS**

V.D. Tkachenko

Municipal establishment of Dnipropetrovsk City Clinical Hospital named after prof. Ye. G. Popkova
Blood serum level of S100b in 40 immunocompetent adult patients with typical forms of influenza and acute respiratory viral infections is investigated. 77,5% of the subjects showed increased level of S100b in blood without signs of organic damage of CNS. The blood level of S100b is the marker of encephalopathy, which can be used in clinical practice for evaluation of the activity of immunopathologic process.

Key words: influenza, acute respiratory viral infection, level of protein S100b in blood, encephalopathy, headache.

УДК 519.863:616.9

А.Л. Гепко, А.В. Шевченко

**ВИЯВЛЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ТА ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ
ВПЛИВУ НА РОЗВИТОК ЕПІДЕМІЙ ГРИПУ В УКРАЇНІ**

Головний клінічний військовий госпіталь, Київ

Проведено аналіз факторів, що впливають на розвиток епідемій грипу. За допомогою відомих математичних моделей епідемій встановлені основні закономірностей активації зазначених факторів та виявлені закономірності розвитку епідемій грипу в Україні з метою визначення шляхів вдосконалення профілактичних та протиепідемічних заходів.

Ключові слова: прогноз, модель, епідемія, протиепідемічні заходи.

Історія людства — це історія епідемій [5]. Серед найдавніших фактів: епідемія віспи 480 р. до н.е., яка вирішила долю протистояння Персів та Греків на користь останніх, “юстіанова чума” 6-го сторіччя в Візантії (за 50 років померло біля 100 млн. чол.), епідемія бубонної чуми 14-го сторіччя (померла третина населення Азії та половина населення Європи), грип “іспанка” в 1918 році (уніс життя декілька десятків мільйонів життів) [5]. Не зважаючи на успіхи сучасної медицини питання протидії епідеміям залишається актуальним [4].

Організувати протидію епідемії набагато легше, якщо спрогнозувати її розвиток. Передбачення можливих варіантів розвитку епідемій дозволяє вчасно вжити адекватних протиепідемічних за-

ходів. Наприклад, потрібен час для проведення неспецифічної (виявлення та ізоляція захворівших, введення карантину та відміна масових суспільних заходів) та специфічної (вакцинація населення) профілактики грипу [8]. Для правильного передбачення необхідно знати та розуміти внутрішню природу закономірностей розвитку епідемій. Виявлення закономірностей розвитку є корисним як для прийняття рішень щодо протиепідемічних заходів, так і з точки зору збільшення адекватності математичних моделей, які використовуються для прогнозування наслідків епідемії при тих чи інших стратегіях протиепідемічних заходів. Отже виявлення закономірностей розвитку епідемій на основі аналізу статистичних даних є актуальним питанням. Особливу цінність при цьому представляє не тільки виявлення математичних закономірностей, але й їх увязка із фізичним (біологічним, медичним) змістом процесів, що відбуваються.

Розвиток епідемій має свої закономірності, але інколи одночасно збігається настільки багато різних факторів, що ззовні процес здається хаотичним. Тому при пошуку закономірностей розвитку епідемій необхідний ретельний аналіз статистичних даних одночасно з відокремленням закономірностей вже відомих з інших джерел,

зокрема формалізованих у вигляді математичних моделей. При аналізі закономірностей розвитку епідемій можливі дві крайнощі:

1. Суто математичний (статистичний) підхід, в якому виявлені математичні закономірності наявного статистичного матеріалу ховають фізичний зміст розвитку епідемій.

2. Суто фізичний підхід, в якому в спрощеному вигляді виявляються головні чинники розвитку епідемій, а малозначні фактори на даному етапі аналізу опускаються.

Так, в попередніх дослідженнях [3] виходячи з результатів математичного моделювання встановлені такі умови виникнення епідемій:

1. Поява певної кількості хворих або осіб, які знаходяться в стані інкубаційного періоду (внаслідок прибуття означених осіб з інших регіонів або внаслідок формування нового штаму вірусу безпосередньо в регіоні, що розглядається).

2. Певне співвідношення частки несприйнятливих осіб та умов, що сприяють передачі інфекції від хворих до сприйнятливих осіб. Математично це визначається певним співвідношенням коефіцієнту сприйнятливості до зараження K_s та коефіцієнту передачі інфекції K_e .

Достатньою умовою виникнення епідемії є одночасне виникнення першої та другої необхідних умов. Важливе те, що кількість первинно інфікованих для рівня епідемії не має особливого значення. Не має значення 19 або 20 інфікованих осіб з'явилося в регіоні на початку епідемії. Але різниця в одну особу у випадку 0 або 1 є вирішальною. Тобто малозначні фактори — поняття ситуаційне і вимагає ретельного аналізу всіх можливих взаємозв'язків.

Метою роботи є аналіз факторів, що впливають на розвиток епідемій, а також виявлення основних закономірностей активації означених факторів та виявлення закономірностей розвитку епідемій на основі статистичних даних та пов'язування цих закономірностей з відомими математичними моделями епідемій з метою визначення шляхів вдосконалення профілактичних та протиепідемічних заходів.

Розглянуто динаміку епідемій грипу в Україні за статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України з 2003 по 2010 рік [7]. Картина розвитку епідемій в різні роки є якісно подібною. Це більш наочно, якщо відкинути період 2009–2010 років, в якому додалась епідемія якісно нового штаму грипу (свінячий грип) (рис. 1). По вісі ординат відкладена кількість захворілих на 10 тис.

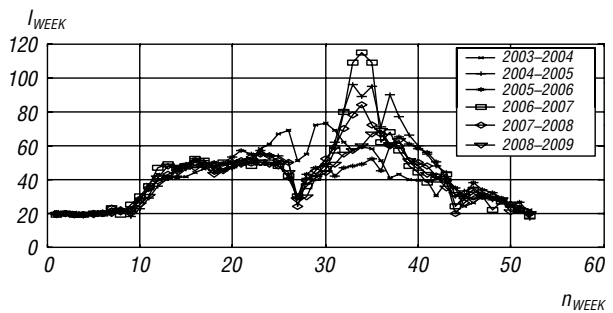


Рисунок 1. Рівень захворюваності на грип в Україні в 2003–2009 роках

населення I_{WEEK} . По вісі абсцис — номери тижнів n_{WEEK} , які відліковуються з середини літа (27 тиждень року — перша декада липня), коли рівень захворюваності мінімальний.

Статистичні дані [7] усереднені за десятьма містами України. Картина щодо окремого міста може бути дещо іншою. Вона може бути простішою за рахунок того, що всі процеси відбуваються в одному регіоні (за умови зменшення часу на передачу інфекції всередині регіону). З іншого боку більш простою може виявитись загальна епідеміологічна картина України за рахунок усереднення даних від різних міст. Визначення домінуючої тенденції вимагає додаткових досліджень.

Кожного року хід епідемії має декілька характерних етапів: першу та другу хвилю, які, в свою чергу, складаються з декількох малих хвиль. Практично кожного року друга хвиля за рівнем більше першої. Дещо відрізняється епідемія 2009–2010 років, яка мала дві великі хвилі, але їх амплітуда та частота виникнення були набагато більше, що, вірогідно, пов'язано з принципово новими властивостями збудника захворювань, вивчення яких також доцільно винести в окреме дослідження. Типовою можна вважати картину розвитку епідемії грипу 2008–2009 років (рис. 2), в якій амплітуда першої хвилі майже в півтори рази менше амплітуди другої.

В інші роки цього ж періоду амплітуда другої хвилі перевищує амплітуду першої на 10–125%. Початок цієї хвилі пов'язаний з різкою зміною погодних умов: збільшенн вологості (опад), зменшення температури навколишнього середовища та з недостатньою адаптацією організму людини до нових погодних умов. Причому висока вологість (опад) має вплив на захворюваність більший ніж просто низька температура. Низька температура при низькій вологості викликає захворювань набагато менше. Також великий вплив здійснює відсутність адаптації організму до осінньо-зи-

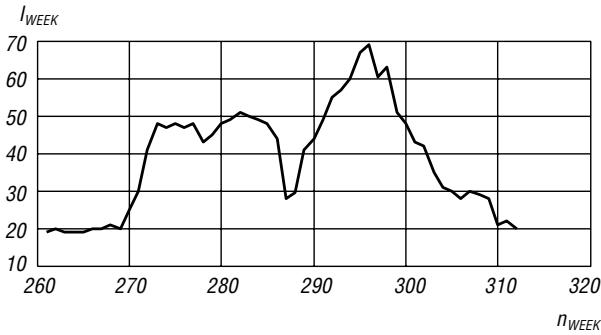


Рисунок 2. Рівень захворюваності на грип в Україні в 2008–2009 роках, як найбільш типовий в періоді 2003–2009 років

мових умов. Нажаль адаптація організму людини при переході від теплої пори року до холодної не формується миттєво і не може бути сформована заздалегідь. Заздалегідь можна виконувати загальне загартовування організму, яке необхідно враховувати окремо від адаптації. Залежність ступеня адаптації до нових погодних умов від часу має S-подібний характер (рис. 3), наближений до логістичного [9].

Епідемії не виникають миттєво у всіх географічних місцях. На передачу збудника, та на його поширення новою територією потрібен деякий час [1]. Загальний вид окремої хвилі захворювань під час епідемії (рис. 4) промодельований в роботі [2, 3].

Оскільки модель відноситься до географічно обмеженого регіону, то, виходячи зі специфіки процесу збору статистичних даних, хвилі епідемії є сумою окремих хвиль в різних містах України (рис. 5). Крім того може виявитись, що це взагалі одна хвиля епідемії, яка була зафіксована в різних містах, показники якої були просумовані подібно. До заходів, які розбивають епідемію на декілька хвиль можуть також відноситись вакцинація, карантинні заходи, шкільні канікули, тривалі святкові дні. Важливим фактором впливу на сприйнятливості

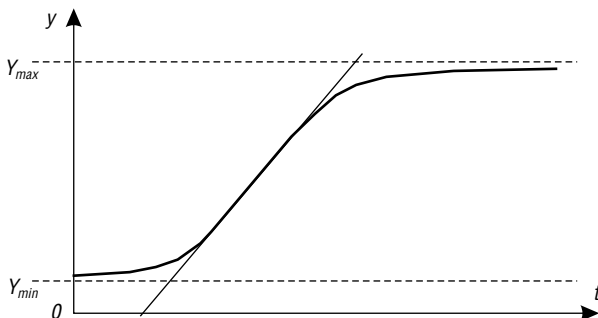


Рисунок 3. Графік логістичної функції росту: t — час, y — ступінь адаптації, Y_{\min} — початковий рівень адаптації, Y_{\max} — максимально можливий рівень адаптації до якого йде асимптотичне наближення

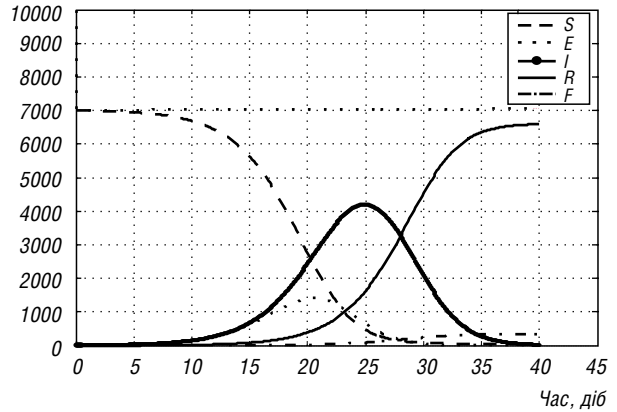


Рисунок 4. Результати чисельного моделювання епідемії грипу. P — населення території, S, N — особи сприйнятливі та несприйнятливі до зараження, E — в інкубації, I — інфекційні хворі, R — хворі, які видужали після хвороби, F — хворі, які померли після хвороби від ускладнень; K_S, K_E — коефіцієнти сприйнятливості до зараження, передачі інфекції; T_E — інкубаційний період, T_I період стану хвороби

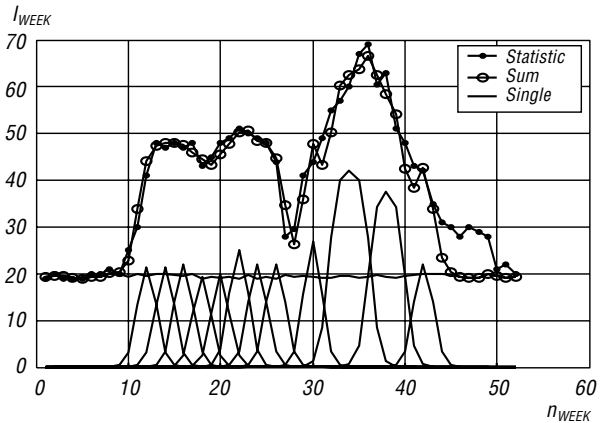


Рисунок 5. Рівень захворюваності на грип в Україні в 2008–2009 роках та його складові по різних містах (Statistic — крива за даними статистики, Sum — сума модельних показників за окремими містами, Single — модельні показники рівня захворювань в окремих містах та мінімальний річний рівень захворювань за всю Україну, який дорівнює 19–20)

до інфекції є стан організму, зокрема імунітет. Повноцінне харчування, сон та відпочинок сприяють зменшенню сприйнятливості до інфекції.

З організаційної точки зору активні та пасивні протиепідемічні заходи набирають ефективності з часом, а не відразу після оголошення загрози епідемічного стану. Мало спланувати правильні протиепідемічні заходи — їх ще треба виконати. А виконувати ці дії набагато легше, коли не лише лікар, але й населення бачить реальну небезпеку захворювань. Зростання ефекту протиепідемічних заходів у часі відбувається за S-подібною залежністю.

Одною з задач прогнозування є ідентифікація параметрів математичних моделей за допомогою

статистичних даних. Чисельне моделювання [3] дозволяє спрогнозувати рівень епідемії залежно від величини ключових параметрів K_S , K_E . Але можливе розв'язання й зворотної задачі — визначення K_S , K_E виходячи з конкретної залежності рівня захворювань від часу. Загальний вид знайдених залежностей $K_S(t)$, $K_E(t)$ дозволить проводити поточний та ретроспективний аналіз ефективності протиепідемічних заходів.

Одним з важливих протиепідемічних заходів є вчасне виявлення моменту початку різних стадій епідемії та оперативне визначення типу збудника, його властивостей з метою подальшої побудови оптимальної стратегії протидії.

Традиційні методи діагностики: в період епідемії грипу встановлення діагнозу не складає труднощів і базується на клініко-епідеміологічних даних. В міжепідемічний період діагноз повинен бути підтверджений лабораторно. Рання діагностика — дослідження мазків зі слизової оболонки зів та носа за допомогою метода флюорисцюючих анти-тіл. Застосовується також серологічний метод дослідження для ретроспективного аналізу [8]. Одним з перспективних методів є вегето-резонансний тест, перевагою якого являється неінвазивність та швидкість отримання результатів діагностики [6].

Традиційні методи профілактики: до неспецифічних методів профілактики грипу належить

ізоляція хворих (госпіталізація при важкому стані або виникненні ускладнень), провітрювання та вологе прибирання приміщень, носіння та вчасна зміна марлевих масок, призначення карантину та відміна масових заходів. Також важливе значення мають загальногігієнічні заходи, загартовування, прийняття засобів націлених на підвищення неспецифічного захисту організму. Специфічна профілактика включає в себе медикаментозну та імунопрофілактику [8].

В залежності від поточних умов, можливостей та вартості вище перелічених заходів діагностики та профілактики приймається рішення щодо їх застосування. В математичних моделях прогнозування захворювань, інформація щодо комплексу виконаних протиепідемічних заходів служить основою формування відповідних коефіцієнтів математичної моделі K_S , K_E .

Висновки. В роботі проаналізовані фактори впливу на розвиток епідемій, та основні закономірності, які активізують ці фактори, на основі статистичних даних захворюваності грипом в Україні в період з 2003 по 2010 роки. Визначено, яким чином статистичні закономірності епідемій грипу пов'язані з відомими математичними моделями епідемій.

Напрямами подальших досліджень є пошук шляхів математичної формалізації протиепідемічних заходів, що дозволить побудувати єдину модель прогнозування їх ефективності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боев Б.В. Гео-информационные системы и эпидемии гриппа / Б.В. Боев, В.В. Макаров // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Сельскохозяйственные науки. Животноводство. — 2005. — № 12. — С. 6–15.
2. Боев Б.В. / Модель развития эпидемии гриппа а(H1N1) в России в сезон 2009 — 2010 годов / Б.В. Боев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 1. — С. 52–58.
3. Гепко А.Л. / Математична модель прогнозування динаміки епідемій / А.Л. Гепко, А.В. Шевченко // Профілактична медицина. — 2011. — № 3(15). — С. 3–6.
4. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей / Э.Г. Деева — М.: ГЭОТАР — Медиа. — 2008. — 208 с.
5. История человечества — это история эпидемий [электронный ресурс] // сервер MedLinks. Ru. — 2012. — режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=8650>
6. Куртсеитов Л.К. / Решение проблем психосоматической патологии с помощью энергоинформационных технологий / М.Г. Маслова, Л.К. Куртсеитов, В.Л. Володарский // Тезисы и доклады XVI Международной конференции “Теоретические и клинические аспекты применения адаптивной биорезонансной терапии”. Часть 1. — М.: ИМЕДИС. — 2010. — С. 36–46.
7. Офіційний веб-сайт Міністерства охорони здоров'я України. Травень 2012 р. [електронний ресурс] Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/op_flu_100525_0.html
8. Семенов В.М. Руководство по инфекционным болезням / В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко, В.М. Козин [и др.]; под. Ред. В.М. Семенова. — М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2009. — 752 с.
9. Шевченко А.В. Грубі моделі розвитку в медицині / А.В. Шевченко, В.Л. Шевченко // Медична інформатика та інженерія. — 2010. — № 4. — С. 52–55.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ И ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЙ ГРИППА В УКРАИНЕ

А.Л. Гепко, А.В. Шевченко

Главный клинический военный госпиталь, Киев

Проанализированы факторы влияния и основные статистические закономерности динамики эпидемий гриппа. Определена их связь с известными моделями эпидемий.

Ключевые слова: прогноз, модель, эпидемия, противоэпидемические мероприятия.

IDENTIFY PATTERNS AND KEY FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF EPIDEMICS OF INFLUENZA IN UKRAINE

A.L. Hepko, A.V. Shevchenko

Main Clinical Military Hospital, Kiev

Influence factors and main statistic laws of grip epidemic dynamics was analyzed. Defined their links with well-known epidemics models.

Key words: prognosis, model, epidemic, antiepidemic action.

УДК 616–036.8.001.8:616.98.578.828+616–085

В.А. Марциновська^{1,2}, І.В. Нгуєн^{1,2}, І.В. Кузін^{1,2}, Н.С. Бугаєнко³, Т.А. Сергєєва¹

АНАЛІЗ ПРИЧИН СМЕРТІ ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ОСІБ НА ТЛІ ШИРОКОГО ЗАСТОСУВАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

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

²ДУ “Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України”, м Київ

³Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом

У роботі проаналізовані причини смерті ВІЛ-позитивних осіб в Україні, визначені рівні показника смертності в залежності від застосування антиретровірусної терапії. Встановлено, що основною причиною смерті у хворих на СНІД в Україні є захворювання, що викликані поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ (61,7%), основним контингентом серед померлих ВІЛ-позитивних осіб є СІН (58,0%). Доведено, епідеміологічний моніторинг за випадками смерті ВІЛ-позитивних осіб потребує удосконалення.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, смертність, причини смерті, туберкульоз, антиретровірусна терапія.

За даними програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ-інфекції/СНІД на кінець 2010 р. у світі оціночна кількість людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), складала 34,2 млн., що на 17% більше, ніж у 2001 р. У 2010 р., порівняно з 1997 р., у світі вдалося зменшити число нових випадків ВІЛ-інфекції на 21% та запобігти 2,5 млн. смертей від СНІДу. Проте, в країнах Східної Європи та Центральної Азії триває різке зростання кількості ЛЖВ та смертей від СНІДу. Майже 90% тягаря епідемії ВІЛ-інфекції у цьому Регіоні припадає на Російську Федерацію та Україну [3].

Численні дослідження, проведені в різних країнах світу, показують, що впровадження антиретровірусної терапії (АРТ) призводить до істотного

зменшення числа випадків смерті, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією [7, 8]. Вирішальний вплив на захворюваність та смертність від СНІДу має охоплення АРТ хворих на ВІЛ-інфекцію, які її потребують, не нижче 80% [6].

Сьогодні в Україні збільшується можливість отримання АРТ — на кінець 2011 року було надано специфічне лікування близько 25 274 дорослим, що складає 70% від потребуючих АРТ осіб, які знаходяться на обліку у закладах охорони здоров'я, що здійснюють диспансерний нагляд за ВІЛ-позитивними особами (ЗОЗ). Програми з розширення доступу до АРТ впроваджені в усіх адміністративних територіях України [1, 2]. Незважаючи на це, кількість пацієнтів, які помирають в Україні від хвороб, обумовлених СНІД, щорічно продовжує зростати [1]. Актуальним для України стає питання щодо вивчення причин смерті ВІЛ-позитивних осіб на сучасному етапі розвитку епідемії ВІЛ-інфекції на тлі широкого застосування АРТ в Україні.

Мета роботи: проаналізувати причини смерті ВІЛ-позитивних осіб та визначити доступність пацієнтів до антиретровірусного лікування в Україні на момент смерті.

Матеріали та методи

Для проведення епідеміологічного аналізу були використані дані статистичних форм звітності

№ 2 — ВІЛ/СНІД (річна) „Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)”; оперативні дані ДУ “Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України” щодо нових випадків смерті ВІЛ-позитивних осіб у 2011 р.; результати дослідження “Дослідження причин смерті хворих на ВІЛ-інфекцію в Україні”, в якому представлений ретроспективний аналіз даних щодо 3100 померлих у 2009 р. ВІЛ-позитивних осіб, проведений за даними медичної документації у 10 регіонах України (АР Крим, Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Сумська, Харківська, Херсонська області, м. Київ, м. Одеса). У роботі були застосовані епідеміологічний та статистичний методи дослідження [4].

Результати та їх обговорення

Протягом 2007–2011 рр. в Україні щорічно реєструвалося від 2,5 тисяч до 3,7 тисяч смертей від захворювань, зумовлених СНІДом, показник смертності дорівнював: 5,4; 5,8; 5,6; 6,8; 8,2 на 100 тис. населення, відповідно. Найвищі рівні смертності від СНІДу відмічалися у регіонах з високою поширеністю ВІЛ, де зареєстрована найбільша кількість ВІЛ-позитивних осіб, у тому числі хворих на СНІД, за весь період епідеміологічного спостереження за ВІЛ-інфекцією — Дніпропетровська (25,1 на 100 тис. нас.), Одеська (18,5), Донецька (17,5) області. Зростання рівнів смертності від СНІДу у 2011 році, в порівнянні з попереднім роком, зафіксовано в 19 з 27 регіонів країни (рис. 1).

Серед хворих на СНІД віком від 15 років і старше, які перебували під диспансерним наглядом на кінець 2011 року, питома вага споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) складала 48,0% в цілому по Україні. Регіони, в яких зареєстрована висока питома вага

СІН серед диспансерної групи осіб з ВІЛ-інфекцією, посідають останні рангові місця за рівнем захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу.

Слід відмітити, що у зв'язку із виданням наказу МОЗ України від 12.07.2010 р. № 551 “Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків” відбулося статистичне зростання показників захворюваності на СНІД та смертності від СНІДу, обумовлене тим, що за рекомендаціями ВООЗ, діагноз “туберкульоз легеневий” був виключений з III клінічної стадії ВІЛ-інфекції та віднесений до IV клінічної стадії (СНІД).

Для вивчення причин смерті ВІЛ-інфікованих осіб в Україні були проаналізовані в динаміці результати спеціального дослідження (2009 р.) та оперативні дані щодо померлих ВІЛ-позитивних осіб (2011 р.).

Встановлено, що статевовікова структура померлих залишається без змін — 71% летальних випадків припадає на чоловіків, 29% — жінок, 50% всіх випадків смерті зареєструвалось у віковій групі 30–39 років, 10% — в осіб віком 15–24 роки. Серед померлих ВІЛ-позитивних переважали мешканці міста — їх частка складала 84% у 2009 р. та 78% у 2011 р.

На момент смерті 60% ВІЛ-позитивних хворих перебували в медичних установах, 35% — вдома, 5% осіб померли у в'язницях, на вулиці або місці смерті встановити не вдалось. Встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок між місцем смерті ВІЛ-позитивної особи та місцем їх фактичного проживання ($r=+0,81$, $m=\pm 0,21$). Так, у регіонах, де померлі в переважній більшості були міськими жителями, місцем смерті для них, в основному, були 303 різного профілю. Навпаки, хворі на

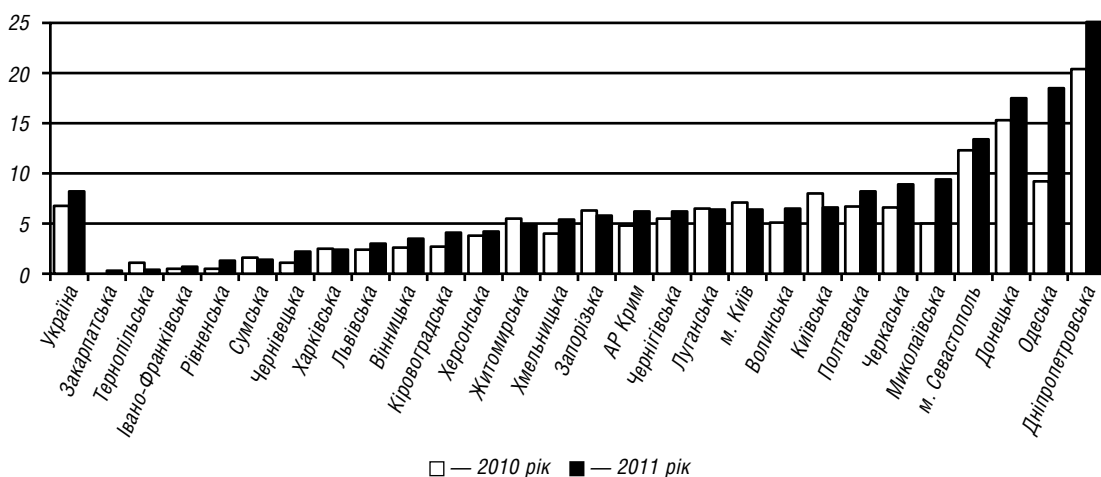


Рисунок 1. Територіальний рейтинг за показником смертності від СНІДу

ВІЛ-інфекцією, які проживали у сільській місцевості та мали в меншій мірі доступ до медичної допомоги, переважно помирали вдома.

Аналіз шляхів інфікування ВІЛ у померлих осіб засвідчив їх асоціальний профіль. Так, переважна більшість з них вживали ін'єкційні наркотики практично до самої смерті або ж коли-небудь у житті — 69% у 2009 р. та 58% у 2011 р. Серед померлих чоловіків частка СНІ була достовірно вище, ніж серед жінок — 70% проти 33% (рис. 2).

На сучасному етапі розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції летальні випадки реєструвалися, головним чином, у ВІЛ-позитивних осіб, які інфікувалися 5–7 і більше років назад та звернулися за медичною допомогою вже з маніфестованими клінічними ознаками хвороби. Так, за даними дослідження, у 2009 р. 50% померлим особам була встановлена III або IV клінічні стадії захворювання при постановці на диспансерний облік, а у 2011 р. цей показник збільшився до 67%.

Слід звернути увагу, що із числа летальних випадків 2009 р. 70% припадало на хворих, які померли протягом перших 5 років після постановки

діагнозу ВІЛ-інфекції, з них 48% — протягом першого року. Це свідчить про несвоєчасне виявлення хворих на ВІЛ-інфекцію.

Аналіз безпосередніх причин смерті ВІЛ-позитивних осіб показав, що протягом 2009–2011 рр. структура причин смерті практично не змінювалася: 60–63% осіб померли від чинників, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією (з них частка хворих, які померли від СНІДу складала 52–56%); 34–28% осіб померли від захворювань, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, а 6–9% — внаслідок інших причин (рис. 3).

Серед хвороб, непов'язаних з ВІЛ-інфекцією, що стали причинами смерті, звертає на себе увагу досить високий відсоток захворювань серцево-судинної системи (51,0%), органів травлення (32,0%) і органів дихання (15,0%).

З-поміж СНІД-індикаторних захворювань основною причиною смерті у хворих на СНІД в Україні залишається туберкульоз. У 2011 р. на його долю припадало 62,5% серед осіб з вперше встановленим діагнозом СНІДу та 59,8% — серед хворих на СНІД, які на кінець 2011 р. перебували під диспансерним наглядом. Серед померлих від СНІДу 61,7% летальних випадків були обумовлені поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ.

За даними протитуберкульозної служби (ПТС) показник смертності від ВІЛ-асоційованого туберкульозу в Україні також постійно зростає: в показниках на 100 тисяч населення в 2007 р. — 3,9; в 2008 р. — 4,9; в 2009 р. — 5,5; в 2010 р. — 6,0; в 2011 р. — 6,1. У 2011 р. в закладах ПТС померло 2 765 осіб з ВІЛ-асоційованим туберкульозом [5].

Розбіжності між даними ПТС та служби СНІДу щодо кількості померлих з поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ можна пояснити, з одного боку, недо-



Рисунок 2. Структура шляхів інфікування ВІЛ у померлих осіб різної статі

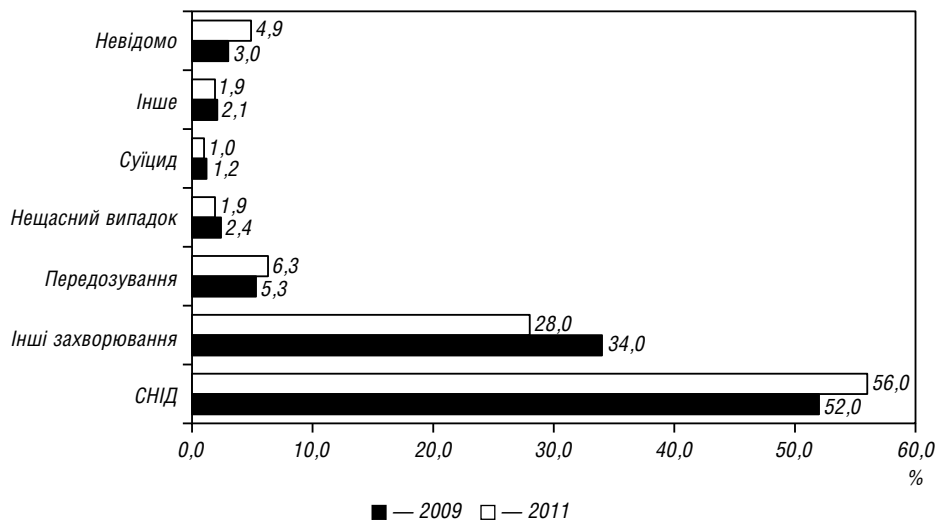


Рисунок 3. Структура причин смерті хворих на ВІЛ-інфекцію, померлих в Україні у 2009 р. та 2011 р. (%)

сконалістю системи реєстрації випадків смерті та відсутністю єдиної дефініції таких випадків. З іншого боку, існують різні підходи до розрахунку показника смертності від ТБ/ВІЛ. Так, фахівці ПТС до показника смертності включають усіх померлих з коінфекцією ТБ/ВІЛ незалежно від безпосередньої причини смерті. Відповідно до підходів служби СНІДу, при визначенні показника смертності враховуються її структура, у тому числі смерть безпосередньо пов'язана з ВІЛ-інфекцією (III–IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції), непов'язана з ВІЛ-інфекцією (інші захворювання, суїциди, нещасні випадки, інше) та причина смерті невідома.

Відповідно до результатів дослідження 2009 р., АРТ проводилася тільки 10% особам, які померли від ВІЛ-інфекції, з них у 2,9% випадках терапію було розпочато за три місяці до їх смерті, 2,2%

пацієнтів переривали лікування. Основними причинами, чому не проводилась АРТ, були відсутність прихильності до лікування, тобто відмова від спостереження або терапії (50%) та пізнє звернення за медичною допомогою, частіше вже в стадії глибокого імунодефіциту (25%).

За статистичними даними 2011 р. смертність ВІЛ-інфікованих осіб, які не перебували на АРТ у 7 разів перевищувала аналогічний показник серед тих, хто її отримував — 12,8 та 1,2 на 100 тис. населення, відповідно. Найвищі рівні смертності ВІЛ-інфікованих осіб, які не перебували на АРТ, визначені у Дніпропетровській (35,7 на 100 тис. населення), Донецькій (32,7 на 100 тис. населення), Одеській (28,9 на 100 тис. населення), Миколаївській областях (27,0 на 100 тис. населення) (табл.).

Таблиця. Рівень смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб в залежності від перебування на АРТ по регіонах України в 2011 році

Регіони	2011 рік	
	Смертність ВІЛ-інфікованих осіб (на 100 тис. населення)	
	Перебували на АРТ	Не перебували на АРТ
АР Крим	4,0	11,8
Вінницька	0,8	4,6
Волинська	1,6	6,3
Дніпропетровська	2,6	35,7
Донецька	3,4	32,7
Житомирська	0,5	7,0
Закарпатська	0,0	1,4
Запорізька	2,0	7,8
Івано–Франківська	0,7	1,9
Київська	0,1	10,0
Кіровоградська	1,2	5,7
Луганська	2,4	6,5
Львівська	0,5	3,3
Миколаївська	6,1	27,0
Одеська	1,9	28,9
Полтавська	1,1	10,3
Рівненська	0,9	2,3
Сумська	0,5	3,8
Тернопільська	0,4	0,5
Харківська	0,8	3,7
Херсонська	2,6	15,5
Хмельницька	2,6	5,2
Черкаська	0,7	11,5
Чернівецька	0,7	3,2
Чернігівська	0,4	10,8
м. Київ	2,5	5,1
м. Севастополь	5,8	18,1
Україна	1,8	12,8

Встановлено, що з-поміж померлих ВІЛ-позитивних СІН тільки 13,0% перебували на АРТ на момент смерті. Також виявлено, що кількість осіб, які померли від поєданого захворювання на ТБ/ВІЛ та не отримували АРТ на момент смерті, була значно більшою порівняно з числом померлих з ТБ/ВІЛ, які отримували відповідну терапію (рис. 4).

Таким чином, аналіз результатів проведеного дослідження та даних офіційної статистики засвідчили, що зростання смертності від СНІДу в Україні, починаючи з 2010 р., обумовлено тим, що темпи наростання потреб у АРТ випереджають темпи надання хворим на ВІЛ-інфекцію відповідного лікування. Так, протягом 2010–2011 рр. загальна кількість осіб, які потребували АРТ в Україні зросла з 30 437 до 38 230 осіб (темپ приросту: +25,6%), а частка осіб, які отримували АРТ серед них, зменшилася з 72,3% до 69,9% (темп приросту: — 3,3%).

Наведені дані висвітлюють також й інші проблеми, що існують в теперішній час у сфері охорони здоров'я: низький професійний рівень проведення до і післятестового консультування при обстеженні на ВІЛ, обмежені можливості лікувально-профілактичних закладів щодо визначення у пацієнта імунного статусу, вірусного навантаження та ряд інших.

Висновки

1. Сучасний стан розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні характеризується прогресуючим зростанням смертності від СНІДу — з 5,4 на 100 тис. населення у 2007 р. до 8,2 на 100 тис. населення у 2011 р. Найвищі рівні даного показника відмічались у регіонах з високою поширеністю ВІЛ — Дніпропетровська, Одеська, Донецька області.

2. Встановлено, що переважна частина хворих на ВІЛ-інфекцію, які померли у 2009 і 2011 рр., несвоєчасно, у стадії глибокого імунодефіциту (III–IV клінічні стадії) звертались по медичну допомогу — 50% у 2009 р. та 67% у 2011 р. Із числа летальних випадків 70% припадало на хворих, померлих протягом перших 5 років після постановки діагнозу ВІЛ-інфекції, з них 48% — протягом першого року.

3. Показано, що за період 2009–2011 рр. структура причин смерті ВІЛ-позитивних осіб практично не змінилася: 60–63% — пов'язані з ВІЛ-ін-

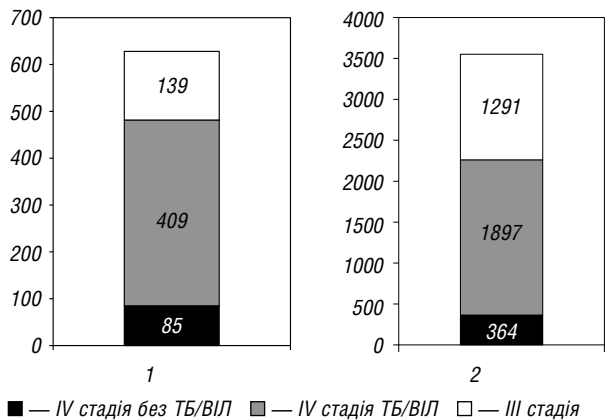


Рисунок 4. Кількість ВІЛ-інфікованих осіб, які померли у 2011 р. безпосередньо від ВІЛ-інфекції в залежності від отримання АРТ на момент смерті: 1) отримували АРТ, 2) не отримували АРТ

фекцією, з них частка хворих, які померли від СНІДу складала 52–56%; 34–28% — інших захворювань, етіологічно не пов'язаних з ВІЛ, 6–9% — внаслідок інших причин. Основною причиною смерті у хворих на СНІД в Україні є захворювання, що викликано поєднаною інфекцією ТБ/ВІЛ (61,7%).

4. Встановлено, що в умовах розширення доступу до АРТ смертність ВІЛ-інфікованих осіб, які не перебували на АРТ, у 7 разів перевищувала аналогічний показник серед тих, хто її отримував — 12,8 та 1,2 на 100 тис. населення, відповідно.

5. Більшість померлих ВІЛ-позитивних осіб вживали ін'єкційні наркотики (58,0%), несвоєчасно звертались до медичного закладу, пізно розпочинали АРТ, мали низьку прихильність до терапії (тільки 13,0% СІН перебували на АРТ на момент смерті).

6. З метою удосконалення інформаційної підсистеми епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією розроблені та запропоновані для затвердження Наказом МОЗ України нові форми первинної облікової документації та звітності з питань ВІЛ-інфекції/СНІД, що включатимуть дані моніторингу за випадками смерті ВІЛ-позитивних осіб в Україні.

Перспективи подальших досліджень полягають у подовженні детального аналізу випадків смерті серед ВІЛ-позитивних осіб з урахуванням запропонованих удосконалень облікової документації та звітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 37. — К.: МОЗ України, Український центр профілактики і боротьби зі СНІД, 2012. — 82 с.
2. Гармонізований звіт України про досягнутий прогрес у здійсненні національних заходів у відповідь на епідемію

СНІД. Звітний період: січень 2010 р. — грудень 2011 р. // МОЗ України, 2012. — 240 с.

3. Глобальна епідемія СПИДа 2011. Влияние расширения доступа к лечению на тенденции в развитии эпидемии // UNAIDS/WHO, 2012. — 22 с.

4. Наглядная медицинская статистики / А. Петри, К. Сэбин; пер с англ. Под ред. В.П. Леонова — 2-е изд., пер. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 168 с.
5. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. — К.:МОЗ України, ДЗ “Центр медичної статистики МОЗ України”. — 2012. — 93 с.
6. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции // К. Хоффман. Ю. Рокштро. — М.: Р. Валент. — 2010. — 648 с.
7. *Donnell D.* Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis / Baeten JM, Kiarie J, et al. // *Lancet.* — 2010. — Т. 375. — P. 2092–2098.
8. *Reuben M.* Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model / Reuben M., Granich, et al // *Lancet.* — 2009. — Т. 373. — P. 48–57.

АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТИ ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЛИЦ НА ФОНЕ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В УКРАИНЕ

В.А. Марциновская^{1,2}, И.В. Нгуен^{1,2}, И.В. Кузин^{1,2}, Н.С. Бугаенко³, Т.А. Сергеева¹

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

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

³Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом

В работе проанализированы причины смерти ВИЧ-положительных лиц в Украине, определены уровни показателя смертности в зависимости от применения антиретровирусной терапии. Установлено, что основной причиной смерти у больных СПИДом в Украине являются заболевания, вызванные сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ (61,7%), основным контингентом среди умерших являются ПИН (58,0%). Необходимо усовершенствования эпидемиологического мониторинга за случаями смерти ВИЧ-положительных лиц в Украине.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, смертность, туберкулез, антиретровирусная терапия.

THE ANALYSIS OF CAUSES OF DEATH OF THE HIV-POSITIVE PERSON AGAINST WIDESPREAD USE OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN UKRAINE

V.A. Martynovska^{1,2}, I.V. Nguen^{1,2}, I.V. Kuzin^{1,2}, N.S. Bugaenko³, T.A. Sergeeva¹

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

²SI “Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine”, Kiev

³Kyiv City Center for Prevention and Control of AIDS

The causes of death among HIV-positive people in Ukraine and defined levels of mortality depending on the use of antiretroviral therapy are presented in the article. The main cause of death of AIDS patients in Ukraine are the diseases caused by TB/ HIV (61.7%) are established. Among HIV patients who died were 58% IDUs. It necessary to improve the epidemiological monitoring of deaths of HIV-positive people in Ukraine.

Key words: HIV infection, mortality, tuberculosis, antiretroviral therapy.

УДК 578.27+578.3+616.921.5+616.98]-092.4

І.В. Гомоляко¹, Н.Є. Ключкова¹, С.Л. Рибалко², Д.Б. Старосила², В.П. Лозицький³, А.С. Федчук³

ПОРІВНЯЛЬНА ВІРУСОЛОГІЧНА І МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ТА ГРИПОЗНОЇ ІНФЕКЦІЙ

¹ДУ “Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України”, м. Київ²ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ³ДУ “Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ України”, м. Одеса

Експериментальна герпетична інфекція суттєво відрізняється від грипозної за вірусологічними та морфологічними характеристиками і супроводжується значно більш вираженими ураженнями лімфоїдної тканини, судинними розладами та дистрофічними змінами у внутрішніх органах з послідовністю печінка > нирки > серце > легені.

Ключові слова: грип, герпес, інфекція, вірусологія, морфологія.

Пошук діагностичних критеріїв для встановлення клінічного діагнозу при інфекційному захворюванні є актуальним, особливо коли мова йде про герпетичну інфекцію [2]. Герпетична інфекція є найбільш поширеною хронічною інфекцією, а грип — найбільш поширеною гострою інфекційною хворобою, які завдають великої шкоди здоров'ю населення і призводять до значних матеріальних втрат. Герпетична інфекція і грип, хоча і відрізняються за багатьма критеріями, тим не менше мають спільні клінічні прояви на початку захворювання — можуть мати перебіг гострого респіраторного захворювання. Незважаючи на велику історію дослідження обох вірусних інфекцій, морфологічні зміни в органах, які супроводжують їх розвиток, досліджені недостатньо, відсутні співставлення морфологічних та вірусологічних даних. Особливо це стало важливим, оскільки відбувається переоцінка ролі і місця інфекцій, викликаних вірусами сімейства *Herpesviridae*, в загальній структурі захворюваності. Герпетична інфекція є дуже підступною, оскільки поряд із маніфестуючими формами може протікати без суттєвих клінічних проявів, не формує стійкого імунітету, має чисельні “клінічні маски” [3, 5, 6, 7, 8]. Тому розуміння структурних відмінностей між збудниками герпетичної та іншими респіраторними інфекціями є дуже важливим для профілактики та адекватного лікування хворого.

Метою дослідження було проведення порівняльних вірусологічних і морфологічних досліджень збудників герпесвірусної та грипозної інфекцій в експерименті для встановлення особливостей розвитку органних уражень при цих видах патології.

Матеріали та методи

В експерименті були використані неінbredні білі миші обох статей вагою 15–18 г (n=42), групу порівняння склали 5 здорових мишей. Тварин утримували в стандартних умовах віварію і дотримувались вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 18 березня 1986 р.). Інфекції моделювали шляхом введення культур вірусів у найбільш чутливі до них органи.

Експериментальні дослідження генералізованої герпетичної інфекції проводили на моделі герпетичного менінгоенцефаліту. Ліофілізований вірус звичайного герпесу (ВЗГ) 1-го антигенного типу, штам VC, був отриманий з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І.Івановського РАМН. Інфекційний титр вірусу згідно його цитопатичної дії (ЦПД) в культурі клітин RK-13 складав 5,0–5,5 Іг ТЦД₅₀/0,1 мл. При внутрішньомозковому зараженні білих мишей 10-кратними розведеннями суспензії тканини головного мозку летальність мишей складала — 4,0–4,5 Іг ЛД₅₀. Миші були заражені ВЗГ-1 в дозі 10 LD₅₀ шляхом введення в мозок вірусної суспензії в об'ємі 0,03 мл. Наявність гострої генералізованої герпетичної інфекції підтверджували за допомогою визначення інфекційного титру вірусу в тканинах головного мозку та внутрішніх органах інфікованих мишей методом зараження культур клітин RK-13 10-кратними розведеннями суспензії тканин.

При моделюванні грипозної інфекції був використаний алантоїсний штам вірусу A/PR/8/34(H1N1) адаптований до легень мишей, який був отрима-

© І.В. Гомоляко, Н.Є. Ключкова, С.Л. Рибалко, Д.Б. Старосила, В.П. Лозицький, А.С. Федчук

ний з музею ДУ “Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова МОЗ України” (УНДПЧІ). Вірус накопичували шляхом проведення декількох пасажів через легені білих мишей та наступного зараження легенеvim вірус-вміщуючим гомогенатом 11-денних курячих ембріонів з подальшою інкубацією протягом 48 годин при +37°C. В якості інфекційного матеріалу використовували зразки з найбільш високими титрами. Зараження мишей здійснювали інтраназально під легким ефірним наркозом алантоїсною рідиною, яка містила вірус грипу A/PR/8/34(H1N1) в дозі 0,5 LD₅₀ [1, 4].

В легенях визначали кількість вірусу шляхом титрування 10% гомогенатів на культурі тканини хоріон-алантоїсних оболонок 11–13-денних курячих ембріонів з подальшими розрахунками lg TID₅₀ [1, 3]. В печінці, селезінці, нирках, гомогенатах кісткового мозку наявність вірусу визначали якісним методом.

Вірусологічне та морфологічне дослідження в обох групах проводили на 1, 3, 5, 7 добу після зараження. Летальність мишей заражених вірусом герпесу на 9 добу експерименту досягала 100%. Спостереження за мишами зараженими вірусом грипу продовжували на 10, 14 і 21 добу.

Внутрішні органи мишей фіксували в 10,0% нейтральному формаліні, опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою, парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном-езоїном. Морфологічні зміни у внутрішніх органах тварин оцінювали за допомогою мікроскопу ВХ-43 (Olympus, Японія). Додатково виявлені зміни оцінювали напівкількісно з виділенням 5 градацій.

Таблиця 1. Інфекційні титри ВЗГ-1 в органах мишей, заражених ВЗГ-1

Інфекційні титри ВЗГ-1 в органах мишей в різні строки дослідження lg ID ₅₀		
Органи	на 3 добу	на 5 добу
Мозок	2,0	2,0
Легені	2,0	2,5
Печінка	3,0	2,5
Селезінка	2,0	2,5
Кістковий мозок	2,0	2,0
Ганглії	2,0	2,0
Міокард	2,0	3,0
Нирки	2,0	3,0

Результати та їх обговорення

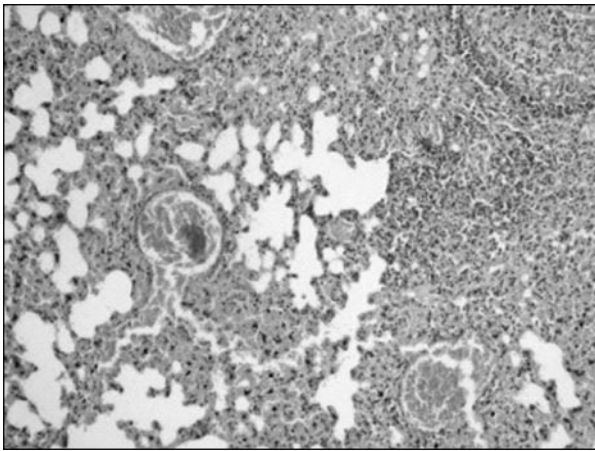
Результати вірусологічних досліджень. Вірусологічні дослідження показали, що при моделюванні герпетичної інфекції відбувалась її генералізація, а рівень інфекційних титрів ВЗГ-1 в органах інфікованих мишей коливався в межах від 2,0 до 3,0 lg ID₅₀, що свідчить про деякі відмінності в рівні вірусного навантаження в досліджених органах. Найвищій середній показник інфекційного титру на 3 добу виявлено в печінці (3,0 lg ID₅₀), на 5 добу — в міокарді і нирках (3,0 lg ID₅₀). В інших органах він становив 2,0 lg ID₅₀ в усі строки дослідження. Вміст вірусу в головному мозку також становив 2,0 lg ID₅₀ (табл. 1).

У тварин, інфікованих вірусом грипу, в легенях максимальна кількість вірусу накопичується на 3 добу, а потім поступово знижується і на 14 добу в легенях і в інших органах спостерігається повна елімінація вірусу (рис. 1).

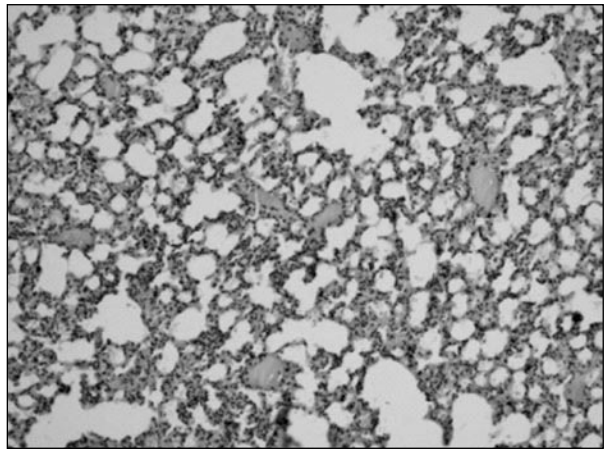
Результати морфологічних досліджень. При зараженні вірусом ВЗГ-1 у мишей розвивався генералізований запальний процес з ураженням внутрішніх органів. В легенях спостерігались дифузно-осередкові виражені судинні розлади — паретичне розширення та повнокров'я капілярів, стази в капілярах, крововиливи та випіт в альвеолах, набряк між альвеолярних перетинок, помірна дифузно-осередкова інтерстиціальна інфільтрація, осередки емфіземи; спостерігались субплеврально розташовані осередки пневмонії. Морфологічні зміни в легенях залишались в цілому помірними з рівномірним ураженням органу і були стабільними незалежно від строків експерименту (рис. 2).



Рисунок 1. Динаміка накопичення інфекційного вірусу грипу A/PR/8/34(H1N1) в легенях інфікованих тварин



А



Б

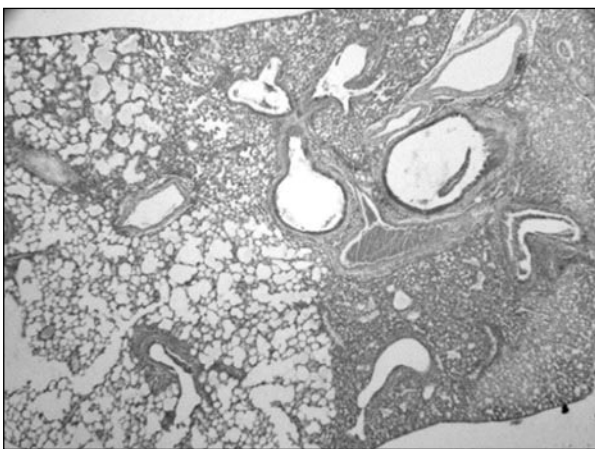
Рисунок 2. Легені тварини, інфікованої ВЗГ-1. А. Виражені повнокров'я капілярів, осередок запалення. Б. Виражена дифузна інтерстиціальна інфільтрація і набряк міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об. 20

Вірус грипу викликав в легенях мишей більш виражений осередковий характер (рис. 3). Це обумовлене в першу чергу тим, що в даному експерименті легені є органом-мішенню. Найбільш поширеними були явища гострого бронхіту і бронхопневмонії, набряк, нерівномірно вираженої осередкової інтерстиціальної інфільтрації. Виявлені зміни розвивались в часі хвилеподібно, але з наростаючою інтенсивністю незважаючи на елімінацію вірусу, що є свідченням приєднання бактеріальної інфекції.

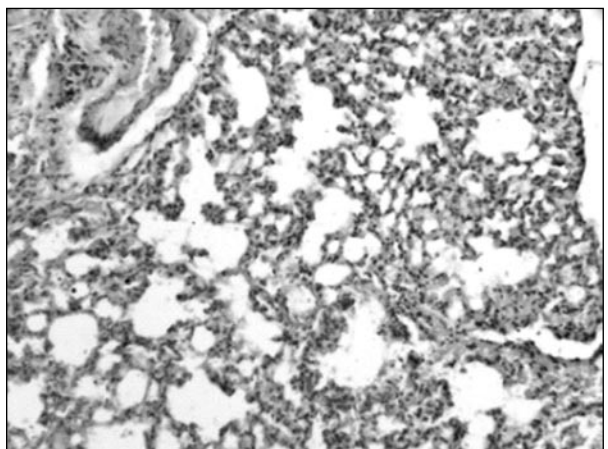
Герпетичне ураження печінки було вираженим, неоднорідним і також не залежало суттєво від строків експерименту. В картині ураження домінували судинні розлади — паретичне розширення судин та синусоїдів, повнокров'я, пілефлебії, тромбози з утворенням осередків некрозу. Ці зміни супроводжувались дифузною вираженою

білково-гідропічною дистрофією з вираженим поліморфізмом ядер гепатоцитів, їх вакуолізацією або гіперхромністю та активацією печінкових макрофагів за відсутності лімфоїдної інфільтрації портальних просторів. У окремих тварин в картині ураження присутня периканалікулярна лімфогістіоцитарна інфільтрація, явища гнійного холангіту, ділянки інтралобулярної запальної інфільтрації (рис. 4).

Ураження печінки при грипі було подібним за сімеотикою, але менш розповсюдженим. На фоні помірно вираженої білково-гідропічної дистрофії з характерними змінами ядер спостерігались окремі точкові інтралобулярні некрози із запальною інфільтрацією, зрідка пілефлебії, помірна реакція печінкових макрофагів та помірна лімфоїдна інфільтрація портальних просторів (рис. 5). Судинні розлади при грипі або не спостерігались, або були слабо виражені. В обох групах мали місце зміни

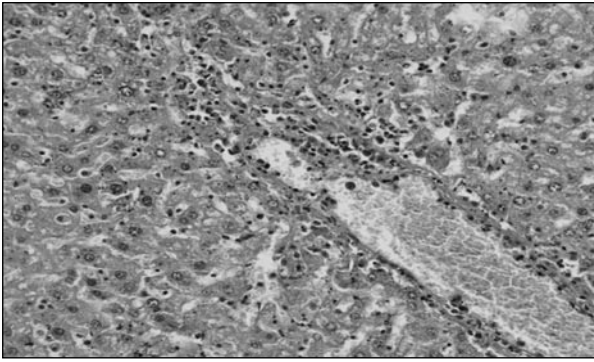


А

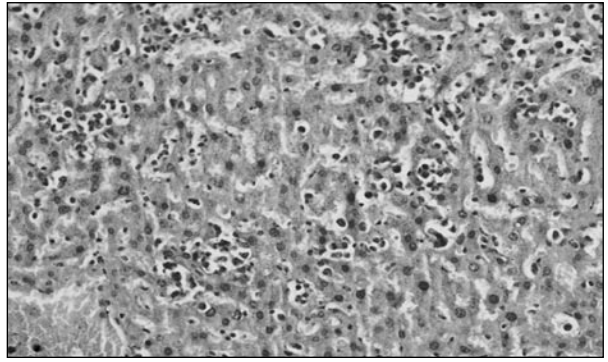


Б

Рисунок 3. Легені тварини, інфікованої А/PR/8/34(Н1N1). А. бронхопневмонія. Б. Помірна нерівномірна інтерстиціальна інфільтрація міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об. 20



А



Б

Рисунок 4. Печінка тварини, інфікованої ВЗГ-1. А. Виражене повнокров'я судини, венуліт, дистрофія гепатоцитів і поліморфізм ядер. Б. Виражена дифузна запальна інфільтрація паренхіми печінки Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок.10, об. 40

характерні для гепатиту, але ступінь їх вираженості при ВЗГ-1 був вищим.

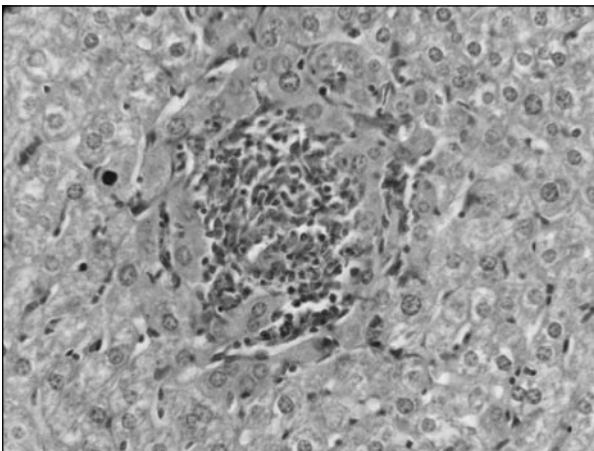
В картині ураження нирок при інфікуванні ВЗГ-1 також домінували значні судинні розлади та дистрофічні зміни різної вираженості (рис. 6 А). В корковій зоні виявляли крововиливи і дрібні осередки некрозу; в клубочках — явища гломерулиту та гломерулопатії з підвищенням клітинності клубочків та ішемічним ураженням; в канальцях — виражені явища дифузної білково-гідропічної дистрофії та дифузно-осередкові некрози епітелію канальців. Запальні зміни як правило були незначними, але в окремих випадках спостерігались явища артеріїту та ендотеліїту.

При грипі у більшості тварин мали місце дуже незначні зміни здебільшого у вигляді застійного повнокров'я судин та помірних дистрофічних змін в епітелії канальців. У окремих тварин спостерігались явища гломерулиту в окремих клубочках.

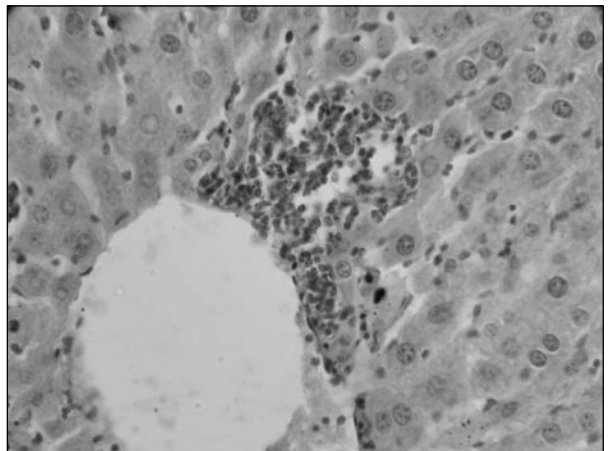
У тварин з герпетичною інфекцією ураження серцевого м'язу, як і інших органів, головним чином проявлялось судинними розладами — паретичним розширенням капілярів, застоєм крові з осередковою білковою дистрофією, вакуолізацією цитоплазми та лізисом окремих кардіоміоцитів або навіть з утворенням ділянок некрозу (рис. 6 Б). У однієї тварини на 5 добу спостереження були виявлені дрібні осередки гнійного запалення (гнійний міокардит, ендокардит та перикардит).

При грипі зміни в міокарді були незначними — виявлені осередки білково-гідропічної дистрофії, фрагментації кардіоміоцитів, окремі дрібні запальні інфільтрати на фоні помірного повнокров'я судин.

Характерним для герпетичної інфекції було пошкодження периферичної нервової тканини (гангліїв і нервових стовбурів) у вигляді набряку та осередків дистрофії. При грипі такі ураження виявлені не були.

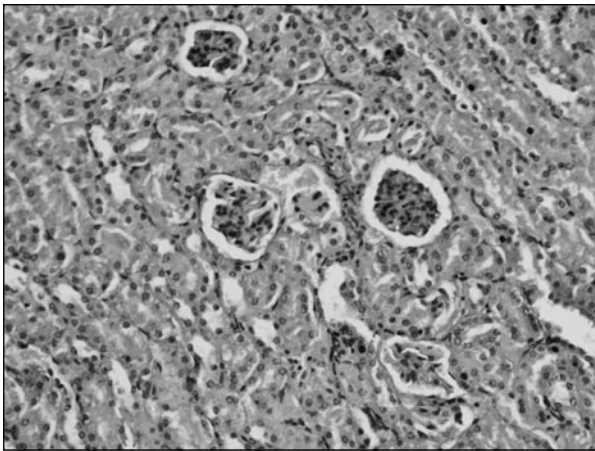


А

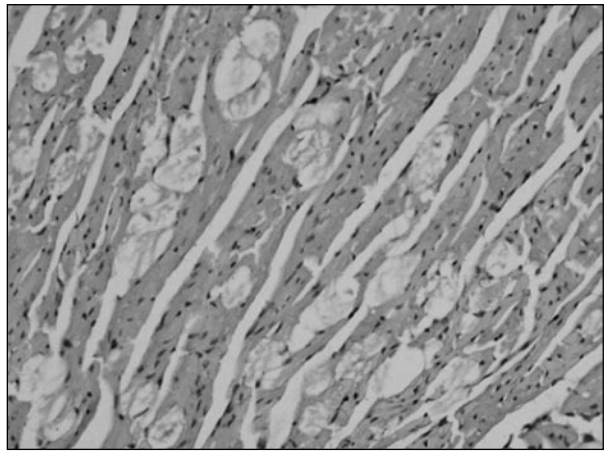


Б

Рисунок 5. Печінка тварини, інфікованої вірусом грипу А/PR/8/34(H1N1). А. Інтралобулярний інфільтрат на фоні дистрофічних змін. Б. Пілефлебїт Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об. 40



А



Б

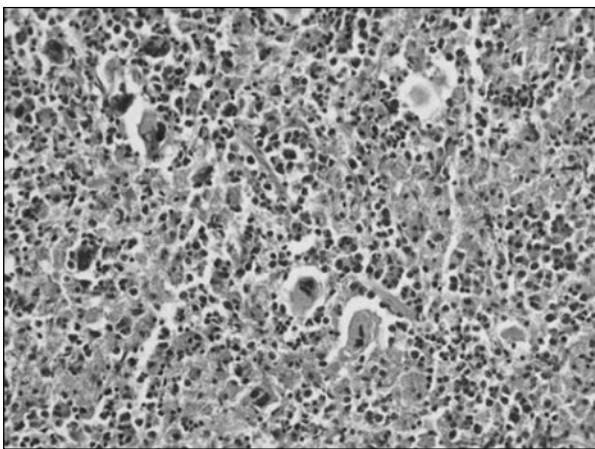
Рисунок 6. А. Нирка тварини, інфікованої ВЗГ-1. Гломеруліт, дистрофія епітелію канальців, застійні судини. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об.40. Б. Серце тварини, інфікованої ВЗГ-1. Осередки набряку і вираженої дистрофії кардіоцитів. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об. 40

Необхідно відмітити особливості імунорфологічних реакцій у тварин, інфікованих ВЗГ-1. У досліджених органах, в першу чергу в легенях, лімфоїдні реакції або мали мінімальну вираженість, або були відсутні, що свідчило про значне пригнічення клітинного імунітету. При зараженні вірусом грипу, навпаки, лімфоїдні реакції (перибронхіальна інфільтрація в легенях, периваскулярна інфільтрація і лімфонодули в інших органах) збережені, хоча і виражені помірно, розвиваються хвилеподібно з посиленням на 5 та 7 добу і зниженням в подальші строки експерименту.

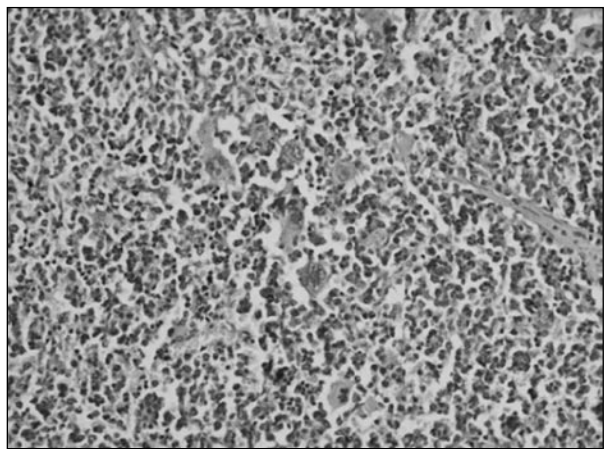
Виражене і стійке пригнічення імунорфологічних реакцій при герпесвірусній інфекції має під собою чіткий морфологічний субстрат. Дослідження білої пульпи селезінки мишей та мегакаріоцитів червоної

пульпи, які є маркером проліферативної активності в лімфоїдній та гемопоетичній тканині показало значні структурні порушення (рис. 7 А). В селезінці спостерігалась або повна втрата білої пульпи, або значне зменшення її об'єму на фоні повнокров'я, крововиливів та осередків некрозу. Мегакаріоцити при цьому були або відсутні, або з вираженими ознаками дегенерації, лізису та апоптозу. Аналогічні деструктивні процеси спостерігались і в кістковому мозку. При грипі архітектоніка селезінки зберігалась з незначними коливанням об'ємів білої пульпи в різні строки спостереження. Хвилеподібно змінювалась і кількість мегакаріоцитів, спостерігались помірні дистрофічні зміни в їх ядрі та цитоплазмі (рис. 7 Б).

Інфікування вірусами герпесу і грипу і генералізація інфекційного процесу супроводжується



А



Б

Рисунок 7. А. Селезінка тварини, інфікованої ВЗГ-1. Виражені апоптотичні зміни і лізис мегакаріоцитів. Некротичні зміни в червоній пульпі. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об. 40 Б. Селезінка тварини, інфікованої А/PR/8/34(Н1N1). Група функціонально активних мегакаріоцитів. Забарвлення гем.-еозин. Збільшення ок. 10, об.40 б

Таблиця 2. Морфологічні зміни у внутрішніх органах тварин, інфікованих вірусами звичайного герпесу та грипу (напівкількісна оцінка)

Органи	Вірус простого герпесу	Вірус грипу A/PR/8/34(H1N1)
Мозок	+++	--
Легені	+++	++++
Печінка	++++	++
Нирки	+++	+
Серце	++	+
Нервова тканина (ганглії)	++	+
Селезінка	++++	++
Кістковий мозок	+++	Немає даних

змінами у внутрішніх органах, які в обох групах частково є подібними, а частково значно відрізняються. Використання напівкількісної оцінки виявлених змін дозволяє порівняти вираженість ураження внутрішніх органів мишей (табл. 2). В таблиці наведена узагальнена характеристика вірусних уражень органів.

При зараженні тварин вказаними вірусами морфологічні зміни різної інтенсивності спостерігаються в паренхіматозних органах, причому за вираженістю ураження для герпетичної інфекції типовою є така послідовність: печінка > нирки > серце > легені. Ураження головного мозку, хоча він і є в даному експерименті воротами інфекції, є менш вираженим, ніж печінки або селезінки. При грипі має місце дещо інша послідовність: легені > печінка > нирки > серце. При цьому загальна інтенсивність патологічних змін в органах значно нижче за виключенням легенів, які є воротами інфекції.

Інфекції, які у людини клінічно починаються практично однаково, мають в своєму морфогенезі принципові відмінності. Так, вірус грипу адаптований до легенів мишей, які і є воротами інфекції, викликає виражені зміни в першу чергу в легенях, в той час як інші органи залишаються менш ушкодженими. Внутрішньомозкове інфікування вірусом простого герпесу призводить до значного ураження всіх внутрішніх органів.

Для герпетичної інфекції характерною була наявність виражених судинних розладів (паретичне розширення і повнокров'я судин, стази, тромбози, крововиливи). Особливої виразності судинні зміни досягають в легенях і в селезінці, але і в інших органах вони є суттєвою складовою патологічного процесу. При грипі вираженість судинних реакцій є несуттєвою. У тварин, інфікованих вірусом герпесу

спостерігається руйнування лімфоїдної тканини в результаті дистрофічних та некротичних змін, порушення проліферативних процесів в селезінці. Відсутність лімфоїдних реакцій в усіх органах також свідчить про суттєві порушення функціонування лімфоїдних органів. При грипі, навіть при найбільш важких його проявах, селезінка зберігає свою архітектоніку з диференціюванням на білу і червону пульпу, з наявністю мегакаріоцитів. Відповідно у внутрішніх органах спостерігається формування запальних інфільтратів та ознаки міграції лімфоїдних елементів, що свідчить про збереження функції лімфоїдної тканини. Важливим елементом морфогенезу герпетичної інфекції є ураження периферичної нервової системи, що певним чином має впливати на регуляторні та відновні процеси в органах і тканинах. Незважаючи на те, що описані морфологічні зміни зазвичай розглядаються як неспецифічні і можуть бути викликані різними причинами, встановлений зв'язок між ними і наявністю вірусної інфекції дає підстави вважати такі зміни специфічними для вірусної інфекції. Варіювати вони можуть від сумнівних і мінімальних до смертельних. Оскільки розповсюдженість вірусів герпетичної групи складає майже 100%, вірогідним є припущення, що більшість дистрофічно-запальних процесів в значній частині може бути обумовлена наявністю герпесвірусної інфекції.

Висновок

В результаті проведених досліджень було встановлено, що в експерименті вірусологічні і морфологічні характеристики гострих генералізованих інфекцій, викликаних ВЗГ-1 і А/PR/8/34(H1N1) суттєво відрізняються. При грипі повна самостійна елімінація вірусу з легенів і інших органів спостерігається на 14 добу з максимальним накопиченням

вірусу в легенях на 3 добу. При герпетичній інфекції вірусне навантаження залишається стабільним протягом всього терміну дослідження.

Перспектива подальших досліджень: Експериментальні дослідження підтверджують, що гер-

песвірусна інфекція може створювати значне розмаїття клінічної картини хронічних захворювань, може бути причиною імунодефіциту, шоківих та септичних станів, може бути причиною післяопераційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Вычисление ЕД50 при малом числе подопытных животных // Ж. микробиол. — 1959. — № 2. — С. 102–108.
2. Богомолов Б.П. К истории клинического диагноза инфекционных болезней // Терапевтический архив, 2009, № 4, С. 44–46.
3. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. Неизвестная эпидемия // Герпес. Сборник статей. Смоленск: Полиграмма, 1997. — С. 57–65.
4. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации: [ред. А.В. Стефанов]. — К.: Авиценна, 2002. — С. 395–420.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит., 2006. — 304 с.
6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека. Киев.: Феникс. 2009. — 247 с.
7. Хахалин Л.Н., Соловьева В.В. Герпесвирусные заболевания человека. Клиническая фармакология, терапия, 1995. — С. 78–81.
8. Magnus P. The influenza virus: its morphology, immunology and kinetics of multiplication // Influenza-la grippe, Bull. World Health Org., 1953, v. 8/5–6. — P. 647.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИЙ

I.В. Гомоляко¹, Н.Е. Клочкова¹, С.Л. Рибалко², Д.Б. Старосила², В.П. Лозицкий³, А.С. Федчук³

¹ГУ “Национальный институт хирургии и трансплантологии им. О.О. Шалимова НАМН Украины”, г. Киев

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

³ГУ “Украинский научно-исследовательский противочумный институт им. И.И. Мечникова МЗ Украины”, г. Одесса

Экспериментальная герпетическая инфекция существенно отличается от гриппозной по вирусологическим и морфологическим характеристикам и сопровождается значительно более выраженными повреждениями лимфоидной ткани, сосудистыми нарушениями и дистрофическими изменениями во внутренних органах с последовательностью печень > почки > сердце > легкие.

Ключевые слова: грипп, герпес, инфекция, вирусология, морфология.

COMPERTIVE VIROLOGIC AND MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL HERPETIC AND INFLUENZAL INFECTION

I.V. Gomolyako¹, N.Ye. Klotchkova¹, S.L. Ribalko², D.B. Starosyla², V.P. Lozitsky³, A.S. Fedchuk³

¹SI “The O.O. Shalimov Nationality Institute of Surgery and Transplantation NAMS of Ukraine”, Kyiv

²SI “The L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases NAMS of Ukraine”, Kyiv

³SI “I.I. Mechnikov Ukrainian Anti-Plague Research Institute of the Ministry of Health of Ukraine”, Odessa, Ukraine

Experimental herpetic infection differs essentially from influenza after virologic and morphological characteristics/ It is accompanied by more pronounced damage of lymphoid tissue, vessel abnormalities and dystrophic changes of organs in such consistency: liver > kidney > heart > lung.

Key words: influenza, herpetic infection, virology, morphology.

УДК.616.36–002–022:578.891]–078 (477.64)

Н.О. Жандарова

ВИПАДКИ СПОНТАННОГО КЛІРЕНСУ СЕРЕД HCV-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ. ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ЕПІДАНАМНЕЗОМ, СТАТТЮ, ВІКОМ, НАЯВНІСТЮ МАРКЕРІВ HIV, HBV

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

При дослідженні груп анти-HCV-позитивних пацієнтів з наявністю та відсутністю РНК HCV (вірус гепатиту С) з'ясовано, що спонтанний кліренс (СК) відбувся у 15,3% осіб, хибнопозитивна реакція (ХПР) анти-HCV — у 6,7% осіб, хронічний гепатит С (ХГС) — у 78% осіб. Зі спонтанною елімінацією (СЕ) пов'язані: значно рідше виявлення неструктурних вірусних білків у порівнянні з ХГС, молодий вік (20–39 років), жіноча стать, відсутність ко-інфекції HIV (вірус імунодефіциту людини) та виявлення маркерів ко-інфекції HBV (вірус гепатиту В).

Ключові слова: спонтанний кліренс HCV, неструктурні вірусні білки, хибнопозитивна реакція анти-HCV, серологічний критерій, HCV-інфекція, спонтанна елімінація.

Одним з варіантів природного перебігу HCV-інфекції є спонтанний кліренс (СК) вірусу у частини хворих [2]. З найбільшою частотою він спостерігається при гострому гепатиті С (ГГС) і може досягати 15–45% всіх випадків захворювання [9, 12]. При хронічному перебігу процесу ймовірність СК складає 8%, його частота оцінюється як 0,74% протягом року [10, 11].

Вивчаючи дані світової медичної літератури, можна відмітити, що в слов'янській популяції, яка проживає в Центральному регіоні України, СК HCV діагностується досить рідко (12%) у порівнянні з іншими країнами. Найбільш високі показники спонтанного одужання (53%) були зареєстровані в Центральній і Східній Африці [6], у Єгипті — 39% [3] та 38% — в Англії [7]. Дослідження, проведені в Північній Америці в різних етнічних групах, показали низьку ймовірність кліренсу у азіатів (8,2%), негрів (14,4%) і високий відсоток спонтанного одужання у представників європейської раси (20,7%) і латиноамериканців (22,1%) [5,8]. Найнижчі показники СК HCV у пацієнтів з хронічним перебігом захворювання зареєстровані в Японії (3,7%) [13].

Основними факторами, що сприяють СК HCV, є: молодий вік, жіноча стать, наявність в анамнезі гострого гепатиту С (ГГС), відсутність ко-інфекції HIV

та наявність анамнестичних антитіл до HBV в сироватці крові (анти-HBc і анти-HBs). Істотні відмінності спонтанного одужання в людській популяції носять генетично детермінований характер, пов'язаний з особливостями антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA). За даними літератури, у носіїв алеля HLA-DRB1, інфікованих HCV, СК реєструється значно частіше [1, 2, 4]. Таким чином, HCV-інфекція є важливою медичною та соціальною проблемою, що вимагає додаткових досліджень та міркувань.

Метою дослідження було визначення факторів, що впливають на можливість спонтанного одужання при гострому та хронічному гепатиті С (ХГС).

Матеріали та методи

Було обстежено та розділено на 2 групи 118 хворих з підозрою на ХГС серологічним та молекулярно-біологічним методом.

До першої групи увійшли пацієнти з ХГС (анти-HCVпозитивні, РНК HCV-позитивні) — 92 особи. Друга група — це анти-HCVпозитивні пацієнти з відсутністю РНК HCV — 26 осіб. Друга група була дворазово обстежена на РНК HCV з інтервалом 5–6 місяців. Групи були проаналізовані та порівняні за статтю, віком, епіданамнезом, клінічними, серологічними та біохімічними показниками. Пацієнти 2 групи також були більш детально обстежені на наявність антитіл до неструктурних вірусних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5, на підставі чого 2 група була розділена на 2 підгрупи: пацієнти зі СК та пацієнти з ХПР. Вивчали особливості гуморальної імунної відповіді (анти-HCV_{сум.}, анти-HCVIgG_{кор.}, анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5) у хворих на ХГС, пацієнтів зі СК HCV та пацієнтів з хибнопозитивною реакцією (ХПР) анти-HCV_{сум.}.

Результати та їх обговорення

Вивчаючи вищевказані показники, було виявлено, що у 18 (15,3%) пацієнтів другої групи ймовірність СК, у інших 8 (6,7%) — ХПР анти-HCV.

© Н.О. Жандарова

По статевій ознаці групу пацієнтів зі СК в більшості випадків склали жінки — 13 осіб (72,2%). З усіх пацієнтів цієї групи 12 осіб (66,7%) увійшли до вікової категорії 20–39 років, 6 (33,3%) — до категорії 40 років та більше. Крім того, 7 з 13 (53,8%) осіб жіночої статі на момент виявлення були у віці 20–39 років, що вказує на те, що СК більш характерний для осіб молодого віку і, в першу чергу, для жінок. У 3 (16,7%) пацієнтів зі СК в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС.

У 1 хворої (5,6%) СК виявлено на стадії трансформації ХГС у цироз печінки. Тривалість захворювання до 3 років визначалась у 15 пацієнтів (83,3%), до 5 — у 1 особи (5,6%), до 10 років — у 2 (11,1%).

Вивчаючи шляхи інфікування HCV, визначено, що у 7 пацієнтів (38,9%) в анамнезі відмічались оперативні втручання, в більшості випадків гінекологічні, у 2 осіб (11,1%) — стоматологічні маніпуляції, у 1 (5,6%) — ін'єкційне вживання наркотиків, 1 пацієнтка (5,6%) була медичним працівником. Випадки передачі вірусу при гемотрансфузії не відмічались. Серед пацієнтів зі СК не зареєстровано випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції визначались: HBsAg — у 3 осіб серед 18 обстежених (16,7%), анти-HBc — у 3 серед 9 обстежених (33,3%), анти-HBsAg — у 2 серед 9 обстежених (22,2%).

У 3 пацієнтів (16,7%) в анамнезі відмічався мікст-гепатит В+С. Неструктурні вірусні білки виявлялись у пацієнтів зі СК: анти-NS3 у 14 осіб (77,8%), анти-NS4 у 12 (75%), анти-NS5 у 8 осіб (50%). Анти-HCVIgG_{cor} були виявлені у 100% пацієнтів. Для групи обстежених зі спонтанною елімінацією (СЕ) HCV характерним є низька гуморальна відповідь до неструктурних вірусних білків. Рідкісне виявлення анти-NS5 в сироватці крові є одним з додаткових серологічних критеріїв діагностики СК HCV, поряд з відсутністю специфічної РНК-HCV у анти-HCV-позитивних хворих [1, 2].

Серед 8 пацієнтів з ХПР анти-HCV домінувала жіноча стать — 5 осіб (62,5%). До вікової категорії 20–39 років увійшли 7 осіб (87,5%); 1 (12,5%) — до категорії 40 та більше. Усі жінки за віком були від 20 до 39 років, усі вони на час обстеження були вагітні. У 1 хворого відмічалось онкологічне захворювання.

Неструктурні вірусні білки виявлялись у пацієнтів з ХПР анти-HCV_{сум.} в невеликій кількості: анти-NS3 у 2 осіб (28,6%), анти-NS4 — у 2 (28,6%), анти-NS5 у 1 особи (14,3%). Анти-HCVIgG_{cor} виявлені у 4 осіб (50,0%). Визначення анти-HCVIgG_{cor} без виявлення неструктурних білків або наявність одного чи декількох неструктурних білків в незначній кількості за відсутністю анти-HCVIgG_{cor} при негативній РНК-HCV свідчить про можливість у цих випадках ХПР анти-HCV (табл. 1, 2).

До групи хворих на ХГС увійшли 92 особи (78%). З них чоловіків було 56 (60,8%), жінок — 36 (39,2%). При розподіленні пацієнтів за віком 40 осіб (43,5%) увійшли до вікової категорії 20–39 років, 52 (56,5%) — до категорії 40 років та більше. У 3 (3,2%) хворих на ХГС в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС. У 7 пацієнтів (7,6%) відмічався ХГС з переходом у цироз печінки.

Вивчаючи шляхи інфікування в цій групі, визначено, що у 12 хворих (13,0%) в анамнезі відмічались оперативні втручання, у 7 пацієнтів (7,6%) — стоматологічні маніпуляції, у 18 (19,6%) — ін'єкційне вживання наркотиків, 3 пацієнтки (3,2%) — медичні працівники, у 2 (2,2%) осіб відмічались гемотрансфузії (табл. 3).

Серед хворих на ХГС зареєстровано 7 (7,6%) випадків ВІЛ-інфекції. Маркери HBV-інфекції (HBsAg, анти-HBc) визначались у 10 (10,9%) та 8 (8,7%) випадках відповідно. Печінково-специфічні ферменти у 86 хворих на ХГС (93,4%) були збільшені. Неструктурні вірусні білки у пацієнтів цієї групи визначались з великою частотою: анти-

Таблиця 1. Частота виявлення антитіл до білків HCV в різних групах пацієнтів

Показники	1 група	2 група	
	ХГС (хронічний гепатит С) (n=92)	СК (спонтанний кліренс) (n=18)	ХПР (хибнопозитивна реакція) (n=8)
◇ Анти-HCV _{сум.}	92 (100%)	18 (100%)	8 (100%)
◇ Анти-HCVIgG _{cor}	92 (100%)	18 (100%)	4 (50%)
◇ Анти-NS3	92 (100%)	14 (77,8%)	2 (28,6%)
◇ Анти-NS4	88 (95,7%)	12 (75%)	2 (28,6%)
◇ Анти-NS5	82 (89,1%)	8 (50%)	1 (14,3%)

Таблиця 2. Характеристика біохімічних показників у хворих на ХГС, осіб зі СК та ХПР

Показники	1 група	2 група	
	ХГС хронічний гепатит С) (n=92)	СК (спонтанний кліренс) (n=18)	ХПР (хибнопозитивна реакція) (n=8)
Білірубін (заг.), мкмоль/л	29,3+17,3	21,1+13,2	15,2+3,0
Білірубін (прям), мкмоль/л	9,6+6,4	6,6+4,4	4,7+2,0
АЛТ, МЕ/л	120,0+80,0	40,0+20,0	25,0+10,0
АСТ, МЕ/л	70,0+55,0	30,0+15,0	
Заг. білок, г/л	70,0+17,0	70,0+10,0	68,0+8,0
Альбумін, г/л	45,0+4,1	44,0+1,2	43,0+1,5
Тимолова проба	7,0+5,0	5,0+1,3	4,0+1,5

Таблиця 3. Епідеміологічний анамнез у пацієнтів зі СК та хворих на ХГС

Показники, що вивчались	Спонтанний кліренс HCV (n=18)	Хронічний гепатит С (n=92)
Оперативні втручання	7(38,9%)	12(13%)
Стоматологічні маніпуляції	2(11,1%)	7(7,6%)
Ін'єкційне вживання наркотиків	1(5,6%)	18(19,6%)
Медичні працівники	1(5,6%)	3(3,2%)
Гемотрансфузії	—	2(2,2%)
Перенесення жовтяничної форми ГГС	3(16,7%)	3(3,2%)

NS3 — у 92 осіб (100%), анти-NS4 — у 88 (95,7%), анти-NS5 — у 82 осіб (89,1%); анти-HCVIgG_{сog} були виявлені у 100% хворих на ХГС.

Висновки

На основі проведених клінічних досліджень було з'ясовано, що ймовірність СК частіше визначалась у осіб молодого віку (20–39 років) і, в першу чергу, у жінок. За нашими спостереженнями у пацієнтів із спонтанною елімінацією (СЕ) частіше в анамнезі виявлялась жовтянична форма ГГС, ніж у хворих на ХГС. Це вказує на те, що маніфестація хвороби сприяла спонтанному виведенню вірусу.

Маркери HBV-інфекції (HBsAg, анти-HBc, анти-HBsAg) з більшою частотою відмічались у групі пацієнтів зі СК, ніж у групі хворих на ХГС. Таким чином, на наш погляд, коінфекція HBV збільшує ймовірність СК; коінфекція HIV знижує його

ймовірність. Біохімічні показники були збільшені у групі хворих на ХГС.

Для групи пацієнтів зі СК характерно значно рідше виявлення неструктурних вірусних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 у порівнянні з хворими на ХГС. Ці показники є основним серологічним критерієм, завдяки яким можна діагностувати наявність СК у анти-HCV-позитивних пацієнтів.

Визначення анти-HCVIgG_{сog} без виявлення неструктурних білків або наявності одного чи декількох неструктурних білків в незначній кількості за відсутності анти-HCVIgG_{сog} при негативній РНК-HCV свідчить про наявність у цих випадках хибнопозитивної реакції.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з більш детальним обстеженням усіх груп пацієнтів за визначенням переліку факторів, що сприяють спонтанному виведенню HCV.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федорченко С.В. Спонтанний кліренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV / С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, О.В. Ляшок, Ж.А. Карюк, В.И. Янченко // Терапевтический архив. — 2010. — № 3. — С. 17–18.
2. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С.В. Федорченко. — К.: ВСИ “Медицина”, 2010. — 272 с.
3. Bark J. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males / J. Bark, C. Rekasiewicz, El. Hosseini [et al.] // Gut. — 2006. — № 55(8). — С. 1183–1187.

4. Barrett S. Association of the HLA DRB 101 allele with spontaneous viral clearance in an Irish cohort infected with hepatitis C virus via contaminated anti-D immunoglobulin / S. Barrett, E. Ryan, J. Crowe // *Hepatology*. — 1999. — № 30(6). — С. 979–983.
5. Busch M.P. Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors / M.P. Busch, S.A. Glynn, S.L. Stramer [et al.] // *Transfusion*. — 2006. — № 46(3). — С. 469–475.
6. Condotti D. Frequent recovery and broad genotype 2 diversity characterize hepatitis C virus infection in Ghana, West Africa / D. Condotti, J. Temple, F. Sarkodie, J.P. Allain // *J. Virol.* — 2003. — № 77(14). — С. 7914–7923.
7. Grebely G. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users / G. Grebely, B. Conway, J.D. Raffa [et al.] // *Can J. Gastroenterol.* — 2007. — № 21(7). — С. 447–451.
8. Keating S. Hepatitis C viral clearance in an intravenous drug-using cohort in the Dublin area / S. Keating, S. Coughlan, J. Connell [et al.] // *Ir J. Med. Sci.* — 2005. — № 174(1). — С. 37–41.
9. Micallef J.M. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies / J.M. Micallef, J.M. Kaldor, G.J. Dore // *J. of Viral Hepatitis*. — 2006. — № 13(1). — С. 34–41.
10. Scott J.D. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives / J.D. Scott, B.J. Mc Mahon, D. Bruden [et al.] // *Clin. infect. Dis.* — 2006. — № 42. — С. 945–952.
11. Thomas D.L. The natural history of hepatitis C virus infection / D.L. Thomas, J. Astemborski, R.M. Rai [et al.] // *J. A. M. A.* — 2000. — № 284(4). — С. 450–456.
12. Wang C.C. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort : modes of acquisition and factors influencing viral clearance / C.C. Wang, E. Krantz, J. Klarquist [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — № 196. — С. 1474–1482.
13. Watanabe H. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population — based cohort study / H. Watanabe, T. Saito, H. Shinzawa [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2003. — № 71. — С. 56–61.

СЛУЧАИ СПОНТАННОГО КЛИРЕНСА СРЕДИ HCV-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЗАПОРІЖСЬКОГО РЕГІОНУ, ЇХ СВ'ЯЗЬ С ЕПІДЕМІАМНЕЗОМ, ПОЛОМ, ВОЗРАСТОМ, НАЛИЧІЕМ МАРКЕРОВ HIV, HBV

Жандарова Н.А.

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, г. Киев
При исследовании групп анти-HCV-положительных пациентов с наличием и отсутствием РНК HCV (вирус гепатита С) выяснено, что спонтанный клиренс (СК) происходил у 15,3% человек, ложно-положительная реакция (ЛПР) анти-HCV — у 6,7% человек, хронический гепатит С (ХГС) — у 78% человек.

Ключевые слова: спонтанный клиренс HCV, неструктурные вирусные белки, ложноположительная реакция анти-HCV, серологический критерий, HCV-инфекция, спонтанная элиминация.

CASES OF SPONTANEOUS CLEARANCE OF HCV-POSITIVE PATIENTS IN ZAPORIZHZHIAN REGION, THEIR RELATIONSHIP WITH THE EPIDEMIC ANAMNESIS, GENDER, AGE, PRESENCE OF HIV AND HBV MARKERS

Zhandarova N.A.

SI “The L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases NAMS of Ukraine”, Kiev
In the study of groups of anti-HCV-positive patients with the presence and absence RNA of HCV (hepatitis C virus) was found that spontaneous clearance (SC) was realized in 15.3% of persons, anti-HCV false-positive reaction (FPR) was realized in 6.7% of persons, chronic HCV infection was realized in 78% of persons.

Key words: HCV spontaneous clearance, non-structural viral proteins, anti-HCV false-positive reaction, serologic test, HCV-infection, spontaneous elimination.

УДК: 628.3:578.835.1

В.А. Понятовський, В.В. Бобир, В.П. Широбоков

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ЕНТЕРОВІРУСІВ У СТИЧНИХ ВОДАХ

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

В роботі приведені дані про результати молекулярно-генетичного дослідження проб стічної води, що були відібрані на різних етапах очистки Бортницької станції аерації (м. Київ) у 2010–2011 рр. Частота виділення ентеровірусної РНК із стічних вод складала 48,3%. Дана оцінка ефективності очисних споруд відносно ентеровірусного забруднення.

Ключові слова: ентеровіруси, молекулярно-генетичні дослідження, стічні води.

В наш час людина залучає все більші обсяги природних ресурсів для забезпечення необхідних умов життя. Одним із найважливіших таких ресурсів є вода, потреба у якій постійно зростає, що спричиняє її дефіцит, а тому виникає необхідність повторного її використання. Питання щодо якості питної води є актуальним для більшості країн світу, в тому числі для України. Одним з головних забруднювачів водних об'єктів в Україні є недостатньо очищені побутові стічні води житлово-комунального господарства населених пунктів та промислових підприємств.

На сьогоднішній день відомо більше 100 патогенних бактерій, вірусів та найпростіших, що здатні тривалий час перебувати у водних об'єктах і за певних умов викликати спалахи інфекційних хвороб. Серед вірусних інфекцій особливе місце посідають ентеровіруси. Найбільша їхня кількість знаходиться у стічних водах, де концентрація та їх видовий склад коливаються у значних межах. Найчастіше в стічні води ентеровіруси потрапляють із фекаліями хворих людей, а також вірусоносіїв.

“Золотим стандартом” лабораторного дослідження на наявність ентеровірусів в зразках оточуючого середовища є використання вірусологічного методу, який передбачає виділення вірусу у культурі клітин. Даний спосіб є досить коштовним та тривалим. Крім того при його використанні виникає цілий ряд проблем, що пов'язано з токсичністю деяких органічних та неорганічних сполук, які містяться в досліджуваних зразках. При використанні даного методу ефективність виділення вірусу залежить від багатьох умов: тривалості взаємодії вірусної

частинки з клітиною хазяїна, наявності інгібіторів реплікації вірусів, контамінація матеріалу різноманітними бактеріальними агентами та найпростішими. Але одним з найважливіших недоліків цього методу є те, що деякі віруси (наприклад, Коксакі А, вірус гепатиту А) не здатні культивуватися у культурах клітин [4, 10, 7].

Ці проблеми можна вирішити, застосовуючи сучасні молекулярно-генетичні методи. Революція в ДНК-технологіях, яка почалась з відкриття Келі Мюллісом у 80-х роках 20 століття полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), продовжується і сьогодні. Постійно виникають альтернативні методи ампліфікації нуклеїнових кислот та підходи до аналізу фрагментів ДНК. Метод ПЛР широко використовується в найрізноманітніших напрямках медицини та біології. Останніми роками йому належить провідна роль у діагностиці інфекційних хвороб. З появою ПЛР значно розширилися можливості виявлення кишкових вірусів, що перебувають у навколишньому середовищі, у тому числі в стічних водах [9].

Оскільки ентеровіруси є РНК-вмісними мікроорганізмами, то для їхньої індикації використовують ПЛР з етапом зворотної транскрипції (ЗТ-ПЛР). Етап зворотної транскрипції являє собою ферментативну реакцію, за допомогою якої виділена РНК переводиться в комплементарну їй ДНК (кДНК). Скорочення часу для аналізу, зменшення вартості та більш висока чутливість ЗТ-ПЛР дозволяє знайти РНК в низьких концентраціях, що звичайно має місце в зразках з об'єктів зовнішнього середовища, тому в останні роки даний метод став широко застосовуватися для визначення кишкових вірусів в санітарній вірусології.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 60 проб стічної води, що були відібрані протягом календарного року (з червня 2010 року по червень 2011 року) після різних етапів очистки на Бортницькій станції аерації (м. Київ, Україна). Всі дослідження проводилися з використанням ЗТ-ПЛР в класичній постановці.

Проби стічної води концентрували за допомогою природного глинистого матеріалу бентоніту,

© В.А. Понятовський, В.В. Бобир, В.П. Широбоков

який переведений в дрібнодисперсну гелієву форму [3]. РНК ентеровірусів виділяли із концентратів шляхом поєднання двох методик — гуанідинтіоціанат-хлороформ-фенольної екстракції та методу сорбції РНК на частинках силікагелю за Boometal. З цією метою використовували комерційні набори “РибоСорб” та “РибоЗольС” (“АмпліСенс”, Росія) згідно інструкції виробника. Реакцію зворотної транскрипції проводили одразу після виділення РНК, в зв'язку з поганою стійкістю останньої в очищеній формі. ДНК, комплементарну вірусній РНК, одержували за допомогою ферменту ревертази (М-MLV — зворотна транскриптаза) з набору “Реверта-L-100” (“АмпліСенс”, Росія) згідно інструкції виробника. Реакційна суміш містила 10 мкл вірусної РНК, 10 мкл суміші випадкових гексануклеотидів і дезоксинуклеотидтрифосфатів (з набору “Реверта-L-100”) і 1 мкл ревертази з активністю 200 од/мкл. Реакція відбувалась при 37°C 30 хвилин в термостаті Perkin Elmer (США).

Ампліфікацію вірусної к-ДНК проводили в об'ємі 25 мкл, на багатоканальному ампліфікаторі з активним регулюванням “GeneAmp PCR System 2400” (США) за звичайною методикою. В реакції використовували реагенти “АмпліСенс® Enterovirus-EPH”.

В режимі ампліфікації було проведено 42 автоматичних циклів, протягом яких кількість копій досліджуваної ділянки ДНК, збільшуючись в геометричній прогресії з кожним циклом, стає достатньою для візуального обліку після електрофорезу в агарозному гелі.

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 Мтрис-ацетат, 0,002 М ЕДТА), що містив 0,5 мкг/млетидія броміду.

Результати та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень дали змогу встановити, що частота виділення ентеровірусного геному з проб стічних вод у кожному місяці була різною і коливалася в значних межах. В цілому із 60 досліджених проб 29 виявилися позитивними на наявність вірусної РНК, що складає 48,3%. Динаміка отримання позитивних результатів ампліфікації характеризувалася не рівномірністю і залежала від сезону року. Детальний помісячний аналіз показав, що найбільша частота визначення ентеровірусного геному спостерігалася в осінній період. Максимальна кількість припала на період з жовтня по грудень (рис. 1). В ці

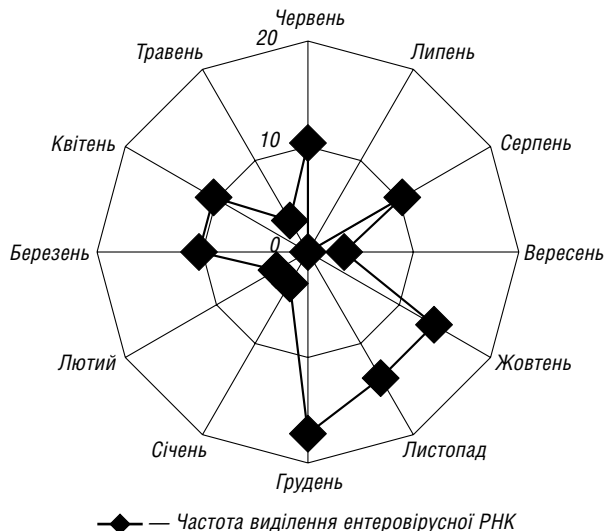


Рисунок 1. Сезонність виділення ентеровірусної РНК з стічних вод в м. Києві (2010–2011 рр.)

місяці було виділено 44,82% від усіх позитивних проб. Найменші ж показники спостерігалися у зимовий період. Коливання частоти ізоляції ентеровірусної РНК найбільш ймовірно пов'язано з особливостями циркуляції даного патогену серед населення та впливом факторів навколишнього середовища на стан стічних вод — рівень інсоляції, температура, при зниженні якої збільшується тривалість виживання ентеровірусів, що підтверджується на графіку (рис. 1) підйомом виділення генетичного матеріалу ентеровірусів з вересня по грудень.

Таким чином, експериментальні дослідження дали змогу встановити, що стічні води в період з вересня по грудень представляють собою найбільшу епідемічну небезпеку.

При оцінці ефективності очисних споруд по відношенні до вірусологічного забруднення ентеровірусами було встановлено, що частота виділення ентеровірусної РНК на етапі надходження на очистку становила 52,38%, на етапі механічної очистки (відбір із відстійників) 58,82%, після очистки 36,36% (табл.). Ці показники свідчать про недостатню ефективність очисних споруд каналізації щодо ентеровірусного забруднення (рис. 2).

На спорудах первинної (механічної) очистки не лише не відбувається звільнення стічних вод від ентеровірусної РНК, а навпаки збільшується частота виділення геному патогенів, що можна пояснити дезагрегацією конгломератів вірусів, які адсорбовані на частинках твердої фази. Більш ефективним виявився етап біологічної очистки, але слід відмітити, що його ефективність в цілому

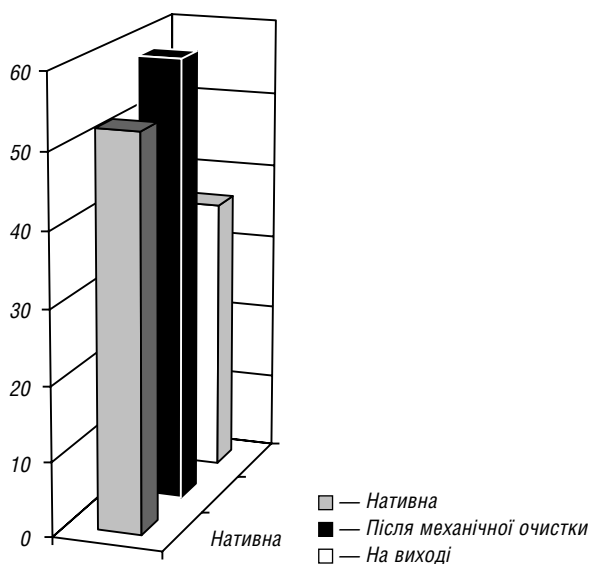


Рисунок 2. Частота виділення вірусної РНК на різних етапах очистки

Таблиця 1. Виділення ентеровірусної РНК із стічних вод

Місце забору проб	Кількість досліджених проб	Кількість проб, що виявилися позитивними на наявність ентеровірусної РНК	
		Абс. число	%
При надходженні на очисні споруди	21	11	52,38
З відстійників (механічна очистка)	17	10	58,82
Після очистки	22	8	36,36

залишається досить низькою (зменшення частоти виділення на 22,46% в порівнянні з попереднім етапом). Основним механізмом, завдяки якому знижується концентрація вірусів при біологічній очистці, є їх адсорбція на частинках активного мулу, на яких в подальшому відбувається руйнування капсули та пошкодження вірусного геному.

Порівнюючи наші дані з даними, що були отримані В.М. Гиріним [1] при дослідженні даних очисних споруд у період 1975–1980рр. з використанням класичного вірусологічного методу можна зробити висновок про збереження основних закономірностей. Автором було показано низьку ефективність роботи споруд біологічної очистки (зі стічних вод видалялося не більше 70–73% ентеровірусних частинок), а також збільшення частоти ізоляції вірусних частинок та підвищення титрів вірусів після механічної очистки, що також було підтверджено у наших дослідженнях.

На сучасному етапі підходи до виявлення ентеровірусів потребують постійного вдосконалення, зокрема — застосування сучасних молекулярно-генетичних методів дослідження. Це, в свою чергу, також дасть можливість визначити молекулярно-епідеміологічні особливості циркуляція ентеровірусів на території України.

Висновки

1. Молекулярно-генетичними дослідженнями доведено, що стічні води м. Києва містять віруси, які належать до роду ентеровірусів. Із 60 досліджених проб стічної води 29 виявилися позитивними на наявність вірусної РНК, що складає 48,3%.

2. Встановлено, що частота виділення ентеровірусної РНК із стічних вод залежить від сезону року. Найчастіше ентеровірусна РНК була виявлена в осінній період, найрідше — у зимові місяці.

3. Доведена недостатня ефективність очищення стічних вод від ентеровірусів в цілому. Встановлено, що частота виділення ентеровірусної РНК на етапі надходження на очистку становить 52,38%, на етапі механічної очистки (відбір із відстійників) — 58,82%, після біологічної очистки — 36,36%.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці науково обґрунтованих підходів до здійснення епідеміологічного та вірусологічного моніторингу поширеності ентеровірусів в об'єктах зовнішнього середовища.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гирин В.М. Энтеровирусы в сточных водах и научное обоснование способов деконтаминации: Дис. док. мед. наук: 03.00.06, 14.00.07 / Гирин Виталий Николаевич. М., 1982. — 303 с.
2. Лаврова Д.В. Использование метода полимеразной цепной реакции в системе санитарно-вирусологического контроля загрязнения воды различных водных объектов энтеровирусами: Дис. канд. биол. наук: 14.00.07/ Лаврова Дарья Вильямовна. — М., 2005. — 131 с.
3. Применение бентонита для выявления энтеровирусом у человека и в окружающей среде. Методические рекомендации: Киев. — 1986. — 23 с.
4. Chonmaitree T. Comparison of cell cultures for rapid isolation of enteroviruses / T. Chonmaitree, C. Ford, C. Sandersand, H.L. Lucia // J. Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. — 26. — P. 2576–2580.
5. DeRoda Husman A.M. Long-Term Inactivation Study of Three Enteroviruses in Artificial Surface and Groundwaters, Using PCR and Cell Culture / A.M. De Roda Husman, W.J. Lodder,

- S.A. Rutjes [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2009. — Vol. 75. — № 4. — P. 1050–1057.
6. *Cho H.B.* Detection of adenoviruses and enteroviruses in tap water and river water by reverse transcription multiplex PCR / H.B. Cho, S.H. Lee, J.-C. Cho, and S.-J. Kim // *Can. J. Microbiol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 417–424
 7. *Hosoya M.* Detection of enterovirus by polymerase chain reaction and culture in cerebrospinal fluid of children with transient neurologic complications associated with acute febrile illness / Hosoya M., Honzumi K., Suzuki H // *J. Infect. Dis.* — 1997. Vol. 175 (3). — P. 700–703.
 8. *La Rosa G.* Quantitative real-time PCR of enteric viruses in influent and effluent samples from wastewater treatment plants in Italy / G. La Rosa, M. Pourshaban, M. Iaconelli and M. Muscillo / *Ann Ist Supers Anlità.* — 2010. — Vol. 46. — № 3. — P. 266–273.
 9. *Rodríguez R.A.* Application of PCR-Based Methods To Assess the Infectivity of Enteric Viruses in Environmental Samples / R.A. Rodríguez, I.L. Pepperand, C.P. Gerba // *Applied and Environmental Microbiology*. — Jan. 2009. — Vol. 75. — № 2. — P. 297–307.
 10. *Rodríguez R.A.* Comparison of BGM and PLC/PRC/5 Cell Lines for Total Culturable Viral Assay of Treated Sewage / R.A. Rodríguez, P.M. Gundyand, C.P. Gerba // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2008. — Vol. 74. — № 9. — P. 2583–2587.
 11. *Schwab K.J.* Concentration and Purification of Beef Extract Mock Eluates from Water Samples for the Detection of Enteroviruses, Hepatitis A Virus, and Norwalk Virus by Reverse Transcription-PCR / K.J. Schwab, R. De Leon, M.D. Sobsey // *Applied and Environmental Microbiology*. — 1995. — Vol. 61. — № 2. — P. 531–537.
 12. *Straub T.M.* Comparison of PCR and cell culture for detection of enteroviruses in sludge-amended field soil and determination of their transport / T.M. Straub, I.L. Pepperand, C.P. Gerba // *Applied and Environmental Microbiology*. — 1995. — Vol. 61. — № 5. — P. 2066–2068.
 13. *Tansuphasiri U.* Rapid Detection of Polioviruses in Environmental water Samples by One-Step Duplex RT-PCR / U. Tansuphasiri, K. Vathanophas, A/ Pariyanonda [et al] // *South east Asian J. Trop Med Public Health*. — 2000. — Vol. 31. — № 1. — P. 47–56.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСОВ В СТОЧНЫХ ВОДАХ

В.А. Понятовский, В.В. Бобырь, В.П. Ширококов

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

В работе приведены данные о результатах молекулярно-генетического исследования проб сточной воды, которые были отобраны на разных этапах очистки Бортнической станции аэрации в 2010–2011 гг. Частота выделения энтеровирусной РНК из сточных вод составляла 48,3%. Дана оценка эффективности очистных сооружений в отношении энтеровирусного загрязнения.

Ключевые слова: энтеровирусы, молекулярно-генетическое исследование, сточные воды.

USE OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION TO DETECT ENTEROVIRUSES IN WASTEWATER

V.A. Ponyatovsky, V.V. Bobyr, V.P. Shirobokov

Department of Microbiology, Virology and Immunology National Medical University Bogomolets

The work gives information about the results of molecular genetic studies of waste water samples, that were selected at different stages of Bortnitskoy station purification from 2010–2011. Separation frequency of enterovirus RNA from wastewater was 48.3%. Also it was appraised the effectiveness of treatment facilities relatively enterovirus contamination.

Key words: enteroviruses, molecular genetic studies, waste water.

УДК: 582.282.23:57.085:615.28

О.В. Римша, В.В. Сухляк

ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В роботі наведені результати експериментального дослідження формування резистентності до антисептичних препаратів клінічних штамів бактерій *E. coli*, *S. aureus* та *C. albicans*, які були виділені від хворих.

Ключові слова: резистентність, антисептичні препарати, досліджувані штами мікроорганізмів.

Стійкість бактерій до антисептичних препаратів слід розглядати як зміни генома мікробної клітини в процесі його мутації. Прокаріотична хромосома локалізується в ділянці нуклеоплазми, яка не містить рибосом. Хромосомна ДНК являє собою ковалентно замкнуту кільцеву двохланцюжкову молекулу, з'єднану з білками бактерії. В результаті селективної дії антимікробних препаратів настає елімінація чутливих особин популяції і переважне виживання та поширення стійких клітин збудників захворювань [1]. Стійкі до антисептиків штами є у багатьох видів бактерій: стафілокока, кишкової палички, псевдомонад, клебсієл, ентеробактера, цитробактера, акінетобактерій та інших. З високим ступенем вірогідності можна стверджувати, що поява і поширення бактерій з набутою стійкістю має місце в усіх, циркулюючих в лікувальних закладах, видів збудників хвороб [2, 3].

В залежності від того, як швидко виявляють стійкі варіанти бактерій в умовах застосування антибіотиків та антисептиків, розрізняють два типи резистентності. Первинна резистентність до антимікробних засобів притаманна більшості бактеріальних видів. Форми бактерій з набутою стійкістю відомі по відношенню до більшості антисептиків, а саме: хлоргексидину, роккалу, етонію, декаметоксину, діоксидину, цетилпіридинію хлориду, натрію лаурату, натрію лаурилсульфату, риванолу, хлораміну Б, йодопірону, первомуру, борної кислоти, фурациліну та інших. Таку стійкість виявляють в період початкового застосування антимікробного засобу. Ця стійкість є результатом комплексу або окремих властивостей бактеріальної клітини, котрі частіше всього зумовлені хромосомними генами [1].

Наступним видом резистентності є стійкість до антимікробних засобів, котра формується дуже

швидко після одного-двох пасажів в присутності препарату. Необхідно підкреслити, що рівень стійкості не залежить від концентрації препарату, в присутності якого пасували збудника. Він формується шляхом одноступеневої мутації. Мутації супроводжуються або появою нового, або заміною одного або декількох нуклеотидів. Стійкість до антисептиків може формуватись поступово, шляхом багатоступеневих мутацій. При цьому селекція резистентних варіантів в популяції проходить повільно, ступенеподібно. В таких випадках для виділення мутантів необхідно проводити багаточисельні, один за одним, пасажі на поживних середовищах із вмістом наростаючих концентрацій антимікробного препарату.

Формування стійкості штамів мікроорганізмів до різних антибактеріальних препаратів має певні особливості. Тому вивчення формування резистентних варіантів бактерій до нових антисептиків має безумовне практичне значення для визначення показів для їх застосування як з лікувальною, так і з профілактичною метою [2, 4, 5].

Мета роботи. Дослідити формування резистентності клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* до антисептичних препаратів декасану, міримістину та хлоргексидину біглюканату.

Матеріали та методи

В дослідженнях використовували серійні промислові зразки лікарських засобів декасан 0,02% розчин виробництва "ЮРІЯ-ФАРМ", мірамістин розчин 0,01% виробництва ЗАТ ФФ "Дарниця" та хлоргексидин розчин 0,05% виробництва Київської фармацевтичної фабрики. Як тест-мікроорганізми використовували клінічні штами бактерій *E. coli* — 44 штами (36,7%), *S. aureus* — 26 штамів (21,3%), *C. albicans* — 2 штами (1,6%), які виділили від хворих.

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних засобів досліджували загальноприйнятим методом послідовних серійних розведень препарату в рідкому поживному середовищі. Потім добові культури мікроорганізмів пересівали на середовища,

© О.В. Римша, В.В. Сухляк

які містили суббактеріостатичні концентрації протимікробних препаратів. Матеріалом для кожного наступного пасажу були культури, які давали ріст в присутності найвищої концентрації препарату. Культури пересівали на поживні середовища із збільшеною концентрацією препарату у 2–4 рази. Інтервали між пасажами визначали швидкістю росту культури. Всього було проведено 30 пасажів мікроорганізмів до антисептичних препаратів. В присутності декасану, мірамістину та хлоргексидину біглюканату через кожні 5 пасажів проводили дослідження морфологічних, тінкторіальних, культуральних та біохімічних ознак пасованих варіантів мікроорганізмів.

Результати та їх обговорення

Вивчення формування стійкості у *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* до антисептичних препаратів показало, що резистентність розвивалась повільно в процесі пасажування.

На підставі проведених досліджень встановлено, що в процесі утворення резистентних штамів стафілококу, кишкової палички та кандід до антисептичних препаратів (декасану, мірамістину, хлоргексидину біглюканату) спостерігали утворення поліморфних клітин. Штами *S. aureus* на щільному поживному середовищі утворювали мілкі колонії (0,5–1 мм) та втрачали здатність утворювати пігмент. Під час пасажування в присутності антисептиків штами стафілококів втрачали гемолітичну та лецитиназну активність. Спостерігали уповільнення росту резистентних до антимікробних препаратів штамів *E. coli* та *C. albicans*. У антисептикорезистентних штамів мікроорганізмів відмічали пригнічення цукоролітичної активності.

Аналізуючи дані табл., потрібно зазначити, що вихідна чутливість досліджуваних штамів стафілококу до декасану становила (0,19±0,12) мкг/мл, тобто культури мікроорганізмів мали досить високу

чутливість до антимікробного препарату. Пасування стафілококів в рідкому середовищі з декасаном супроводжувалось повільним формуванням у них резистентності. Так, встановлено, що стійкість мікроорганізмів до декасану після 10 пасажу не змінилась і становила (0,19±0,39) мкг/мл, після 20 пасажу зросла в 2 рази (0,39±0,12) мкг/мл, після 30 пасажу — в 8 разів (1,56±0,42) мкг/мл.

Формування резистентності виділених штамів стафілококу до мірамістину та хлоргексидину біглюканату проходила досить швидко. Так, стійкість стафілококів до мірамістину після 10 пасажу виросла в 4 рази, після 20 пасажу — в 8 разів та після 30 пасажу — в 16 разів і дорівнювала (125,0±16,04) мкг/мл. Резистентність мікроорганізмів до хлоргексидину біглюканату після 10 пасажу зросла в 4 рази і дорівнювала (15,6±2,65) мкг/мл, після 20 пасажу — в 16 разів і становила (62,5±8,94) мкг/мл, після 30 пасажу — в 32 рази і дорівнювала (125,0±12,2) мкг/мл. Таким чином, отримані дані показали, що формування стійких штамів стафілококу до мірамістину та хлоргексидину біглюканату відбувалася в 2 та 8 разів швидше, ніж до декасану.

В наступних дослідженнях проведено вивчення формування стійкості клінічних штамів *E. coli* до декасану, мірамістину та хлоргексидину біглюканату (рис. 1). На рис. 1 видно, що вихідна чутливість досліджуваних штамів кишкової палички до декасану складала 1,56 мкг/мл, до мірамістину — 3,13 мкг/мл, до хлоргексидину біглюканату — 3,9 мкг/мл.

Після 10 пасажу стійкість кишкової палички до усіх досліджуваних антисептиків збільшилась в 2 рази. Після 20 пасажу стійкість *E. coli* до декасану зросла в 4 рази і складала (6,25±2,29) мкг/мл, до мірамістину — в 8 разів і відповідала (25,0±12,65) мкг/мл та до хлоргексидину біглюканату — в 16 разів і дорівнювала (50,0±25,55) мкг/мл.

Таблиця. Характеристика формування стійкості у клінічних штамів стафілокок (n=26) до декасану, мірамістину та хлоргексидину біглюканату

Назва препарату	Декасан		Мірамістін		Хлоргексидин	
	Пасаж	Субстатична конц., мкг/мл	Кратність до контролю	Субстатична конц., мкг/мл	Кратність до контролю	Субстатична конц., мкг/мл
Чутливість в контролі	0,19±0,12	–	7,8±2,29	–	3,9±3,33	–
Після 10 пасажу	0,19±0,39	–	31,5±4,42	4	15,6±2,65	4
Після 20 пасажу	0,39±0,12	2	6,25±12,2	8	62,5±8,94	16
Після 30 пасажу	1,56±0,42	8	125±16,04	16	125±12,2	32

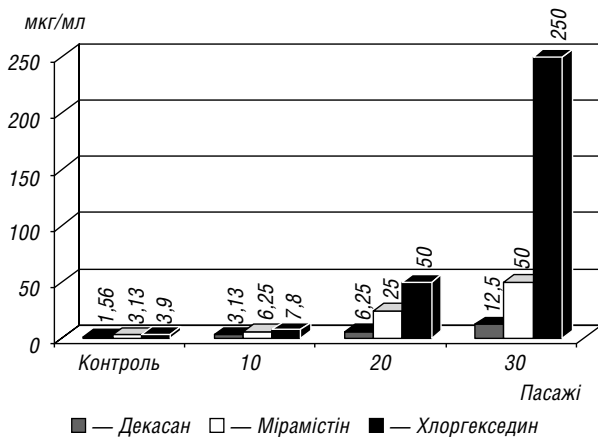


Рисунок 1. Характеристика формування резистентності у клінічних штамів *E. coli* (n=44) до декасану, мірамістину та хлоргексидину біглюканату

Після 30 пасажу швидкість формування стійкості до декасану зростає в 8 разів, до мірамістину — в 16 разів до хлоргексидину біглюканату — в 64 рази. Аналізуючи отримані дані можна стверджувати, що селекція стійких штамів кишкової палички до мірамістину та хлоргексидину біглюканату відбувалась швидше, ніж до декасану.

На рис. 2 наведені дані щодо формування резистентності *C. albicans* до різних антисептичних препаратів. Вихідна чутливість до декасану складала (1,95±0,19) мкг/мл і зберігалась такою ж після 10 пасажу, після 20 пасажу стійкість зростає в 4 рази, після 30 — в 8 разів. Показники стійкості до мірамістину були наступні вихідна чутливість — (3,1±2,1) мкг/мл, яка залишилась такою ж і після

10 пасажу, після 20 пасажу резистентність зростає в 4 рази і складала (12,5±6,8) мкг/мл, після 30 пасажу — в 16 разів і відповідала (50,0±25,9) мкг/мл. Вихідна чутливість штамів кандид до хлоргексидину дорівнювала (3,9±2,2) мкг/мл, після 10 пасажу збільшилась в 2 рази і складала (7,8±0,4) мкг/мл, після 20 пасажу — в 8 разів і дорівнювала (31,3±15,6) мкг/мл, після 30 пасажу — в 32 рази і відповідала (125,0±25,6) мкг/мл. Встановлено, що формування стійкості кандидатів до декасану відбувалось повільніше.

Отримані результати свідчать, що формування стійкості досліджуваних мікроорганізмів до антисептичних препаратів супроводжувались зміною морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей, що необхідно враховувати в проведенні бактеріологічних досліджень.

Висновки

1. Резистентність до антисептичних препаратів у стафілококів, ешерихій та кандидатів формується повільно, тому вони мають перевагу перед антибіотиками.

2. Формування стійкості культур стафілококу, кишкової палички та кандидатів до антисептичних препаратів супроводжувалося змінами морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей вказаних збудників.

Перспективи подальших досліджень полягають вивченні поширеності бактерій з набутою стійкістю до антисептичних препаратів.

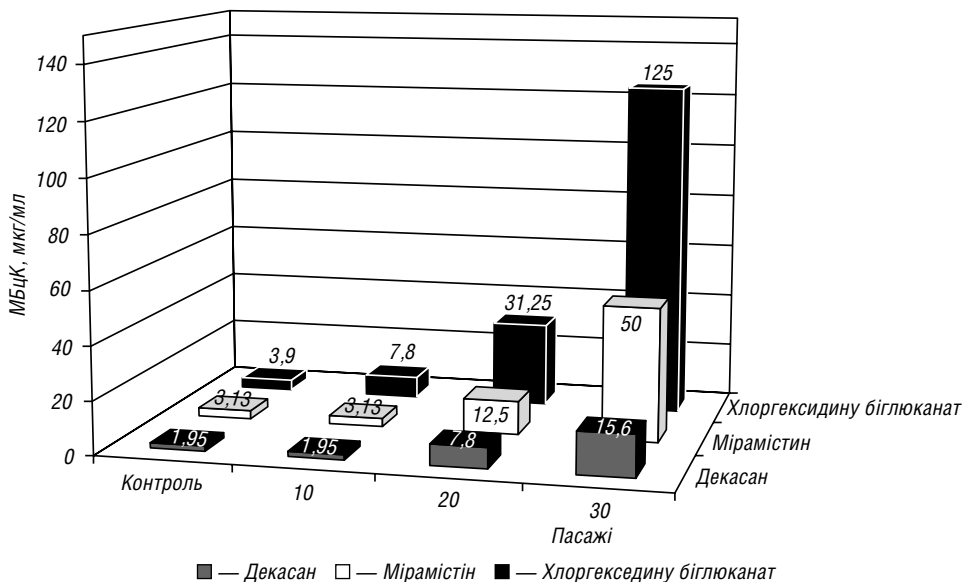


Рисунок 2. Характеристика формування резистентності у клінічних штамів *C. albicans* (n=2) до декасану, мірамістину та хлоргексидину біглюканату

ЛІТЕРАТУРА

1. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій. / Під ред. Г.К. Палія. — К.: Здоров'я, 1997. — 201 с.
2. Жорняк О.І. Вивчення формування резистентності мікроорганізмів до таблетованих антисептичних препаратів / О.І. Жорняк, В.М. Мруг, І.Ю. Кучма // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2010. — № 15. — С. 57–59.
3. Мороз В.М. Порівняльне дослідження протимікробних властивостей антисептиків / В.М. Мороз, Г.К. Палій, Н.М. Шевчук, А.М. Зарицький // Вісник Вінницького державного медичного університету. — 2002. — № 2. — С. 315–320.
4. Салманов А.Г. Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів. / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, М.К. Хобзей // Український медичний часопис. — 2010. — № 6(80). — С. 68–78.
5. Сорокоумова Л.К. Формування резистентності у бактерій в присутності антисептичних препаратів / Л.К. Сорокоумова // Вісник морфології. — 2008. — № 14(2). — С. 344–346.

ФОРМИРОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Е.В. Римша, В.В. Сухляк

Вінницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова

В работе приведены результаты экспериментального исследования формирования резистентности к антисептическим препаратам клинических штаммов бактерий *E. coli*, *S. aureus* и *C. Albicans*, выделенные от пациентов.

Ключевые слова: резистентность, антисептические препараты, исследуемые штаммы микроорганизмов.

FORMATION OF MICROBIAL RESISTANCE TO ANTISEPTICS

E.V. Rymsha, V.V. Suhlyak

M.I. Pirohov's National Medical University, Vinnitsa

The work presents the results of experimental studies of the formation of resistance to antiseptics clinical isolates of bacteria *E. coli*, *S. aureus* and *C. Albicans*, isolated from patients.

Key words: resistance, antiseptic preparations, studied strains of microorganisms.

УДК: 615.28:5–092:576.8

О.І. Жорняк

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ТАБЛЕТОВАНИХ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АДГЕЗИВНІ ВЛАСТИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

В роботі представлені результати вивчення впливу антимікробних препаратів на адгезію грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Показано, що антисептичні препарати пригнічують адгезію бактерій.

Ключові слова: адгезія, антисептичні препарати.

Для проникнення крізь захисні бар'єри макроорганізму та подальшої персистенції в ньому мікроорганізми повинні мати високу здатність заселяти шкіру та слизові оболонки людини. Здатність бактерій до адгезії є одним з факторів, що забезпечують колонізацію. Не спроможні до

адгезії бактерії видаляються з організму людини механізмами природного захисту. Адгезивність мікроорганізмів до еукаріотичних клітин є початковою ланкою патогенезу при розвитку інфекційних захворювань, що викликають патогенні та умовно-патогенні штами і одним із механізмів захисної дії нормальної мікрофлори, яка безпосередньо приймає участь у формуванні пристінкових шарів слизових оболонок [1, 3].

В процесі вивчення інфекційних хвороб значну увагу приділяють адгезії мікроорганізмів. Науковці досліджують дію різних засобів на адгезивні властивості мікроорганізмів. Протимікробні препарати

діють на структурні елементи клітинної стінки, що і зумовлює взаємодію з клітинами макроорганізму. Блокування адгезії негативно впливає на перебіг інфекційного процесу [4].

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини може змінюватись протягом життя. Суттєве значення має збалансований склад нормофлори, її антагоністичні властивості. Серед них провідне місце займають стафілококи, кишкова паличка, які мають широке розповсюдження, множинну лікарську стійкість до антимікробних засобів [6].

Фактори вірулентності стафілококу пов'язані з їх адгезією на рецепторах чутливих клітин, колонізацією та іншими патогенними властивостями. Адгезивна здатність стафілококів виражена у відношенні клітин та міжклітинних речовин різних тканин (епітелій, фібронектин, колаген, фібриноген та ін.). Так, стафілококи не прикріплюються до тромбів, якщо вони вкриті гнійним ексудатом, внаслідок блокування фібронектинових рецепторів. Білок А, який розміщується в клітинній стінці має антифагоцитарні властивості. Він зв'язується з фібронектином — адгезивним глікопротеїном, який вкриває поверхню клітин і знаходиться в базальних мембранах сполучної тканини.

Важлива роль в здійсненні взаємодії мікроорганізмів із мішенями належить процесам міжмембранної адгезивної взаємодії. Профілактика захворюваності потребує детального вивчення колонізуючих властивостей мікроорганізмів, оскільки колонізація це природна форма існування як сапрофітів, так і збудників патологічних процесів. Дослідження взаємодії бактерій з клітинами є актуальним завданням, яке відкриває перспективу створення нових антиадгезивних засобів та ефективних препаратів. Після втрати адгезивних властивостей мікроорганізми втрачають здатність викликати захворювання [4, 5].

Мета роботи: Вивчити вплив таблетованих антисептичних препаратів септефрилу (декаметоксин), себедину (хлоргексидину дигідрохлорид), аджисепту (амілметакрезол) на адгезивні властивості мікроорганізмів.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували таблетовані антисептичні лікарські препарати септефрил, себедин, септолете та аджисепт в бактеріостатичних концентраціях. Об'єктом дослідження були клінічні штами *S. aureus 21*, *S. aureus 115*, *E. coli 128*, *E. coli 34*, виділені від хворих на гнійно-запальні захворюван-

ня. Для порівняння застосовували музейні штами *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* NCTC 7447, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* M-17.

Для вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів в присутності антисептичних препаратів септефрилу, себедину, аджисепту використовували формалізовані еритроцити людини 0(1) групи Rh (+) та суспензію добових культур мікроорганізмів, в розрахунку 10^9 мікробних клітин/мл у забуферному фосфатами фізіологічному розчині хлориду натрію (ЗФР). Еритроцити використовували в якості універсальної моделі, оскільки на своїй поверхні вони несуть глікофорин — речовину, ідентичну глікокаліксу епітеліальних клітин. Склад забуферного розчину (г/л): натрій фосфорно-кислий 8,01; калій фосфорно-кислий двоамінний 1,78 (рН розчину складав 7,2).

Попередньо у приготовленому ЗФР триразово промивали свіжі еритроцити людини 0(1) групи Rh (+) при 5000 об./хв., протягом 10 хвилин. Потім до відмитих еритроцитів додавали 50% нейтральний формалін та інкубували суміш протягом 2 годин при t 37°C. Після цього еритроцити тричі промивали ЗФР при 5000 об./хв. протягом 10 хвилин. Отримані еритроцити зберігали при t 4°C у вигляді суспензії 10^8 /мл у ЗФР.

Для дослідження адгезивності бактерій в хімічно чисті пробірки вносили по 0,5 мл суспензії мікроорганізмів (10^9 /мл), 0,5 мл формалізованих червоних клітин (10^8 /мл), 0,1 мл антимікробного препарату відповідної концентрації. Контролем служили пробірки, які містили вказані вище компоненти, та 0,1 мл ЗФР без антибактеріального препарату.

Отриману суміш інкубували протягом 30 хвилин при t 37°C, періодично збовтуючи. Після проведених досліджень готували мазки, висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом, фарбували за Романовським-Гімза. Під світловим мікроскопом у виготовлених мазках-препаратах на 100 еритроцитах оцінювали адгезивні властивості мікроорганізмів за допомогою коефіцієнту участі еритроцитів в адгезивному процесі (К) та індексу адгезивності мікроорганізмів (ІА). К — відсоток еритроцитів, які мають на своїй поверхні адгезовані мікроби. ІАМ — це середнє число адгезованих бактерій на одному еритроциті, який приймав участь в адгезивному процесі [2]. Кратність проведення дослідів з кожним досліджуваним штамом дорівнює трьом.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 5.0. Використовували метод варіаційного аналізу

з визначенням критерія достовірності відмінностей (p). Результати вважалися достовірними при значеннях $p < 0,05$, при значеннях $p < 0,01$ високодостовірними [7].

Результати та їх обговорення

Отримані результати показали, що антисептичні препарати септефрил, себедин, аджисепт впливали на адгезивну здатність музейних та клінічних штамів стафілококу (табл. 1).

Так, у контролі кількість адгезованих клітин як музейних так і клінічних штамів складала 100%. При порівнянні контрольних та експериментальних досліджень встановлено, що адгезивна здатність стафілококу в присутності антисептичних препаратів зменшилась (рис. 1, 2).

У досліді явище прилипання стафілококу при МБСК антисептичних препаратів у музейного штаму *S. aureus* ATCC 25923 знизилось від 56,8% до 39,51%, а у *S. aureus* NCTC 7447 від 54,82% до 34,08%. Адгезивна активність клінічного штаму *S. aureus* 21 знизилась від 68,1 до 51,9%, а у *S. aureus* 115 від 68,02% до 51,7%.

Найнижчий відсоток адгезованих стафілококів визначали в присутності препарату септефрил на основі декаметоксину. У музейних штамів стафілококу він дорівнював від 39,51 до 34,08% ($p < 0,001$) при МБСК 20 мкг/мл препарату, що у 2,5–2,9 рази менше ніж в контролі. У клінічних штамів при МБСК 9,81 мкг/мл коефіцієнт участі еритроцитів в адгезивному процесі дорівнював 51,7–51,9% ($p < 0,001$), що у 1,9 рази менше в порівнянні з контролем. Найкраще адгезія штамів стафілококу проходила в присутності препарату себедин. Для музейних штамів при МБСК 3,9 мкг/мл препарату, відсоток адгезованих бактерій дорівнював

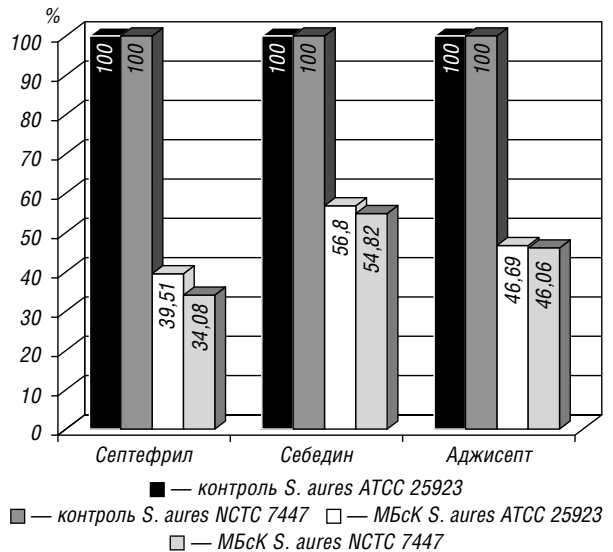


Рисунок 1. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості музейних штамів *S. aureus*

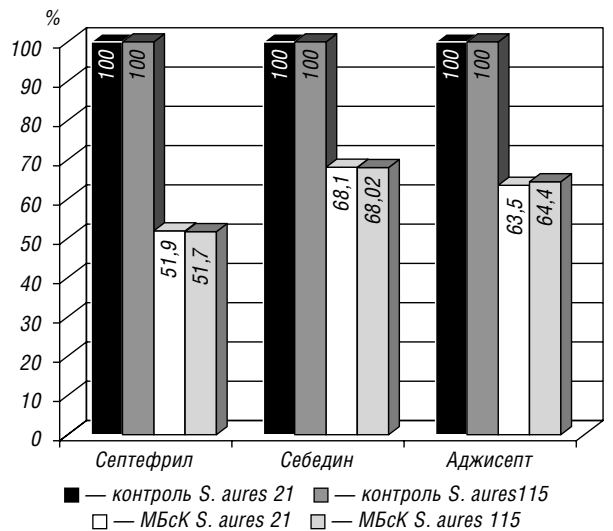


Рисунок 2. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості клінічних штамів *S. aureus*

Таблиця 1. Характеристика дії септефрилу, себедину та аджисепту на показники адгезії штамів *S. aureus*

Штами бактерій	Контроль		септефрил		себедин		аджисепт	
	ІА	К	ІА	К	ІА	К	ІА	К
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4,96	100±0	1,96	39,51±0	2,92	56,8±0	2,26	46,69±0
P до контролю	–		<0,001		<0,001		<0,001	
<i>S. aureus</i> NCTC 7447	5,14	100±0	1,82	34,08±0	2,84	54,82±0	2,34	46,06±0
P до контролю	–		<0,001		<0,001		<0,001	
<i>S. aureus</i> 21	5,22	100±0	2,48	51,9±0	3,46	68,1±0	3,1	63,5±0
P до контролю	–		<0,001		<0,05		<0,05	
<i>S. aureus</i> 115	4,84	100±0	2,8	51,7±0	3,66	68,02±0	3,48	64,4±0
P до контролю	–		<0,001		>0,05		>0,05	

від 54,8% до 56,8% ($p < 0,001$), що у 1,9 рази менше в порівнянні з контролем. Кількість клітин клінічного штаму *S. aureus* 21 склав 68,1% ($p < 0,05$), а штаму *S. aureus* 115 — 68,02% ($p > 0,05$) при МБСК 6,24 мкг/мл, що в 1,46 та в 1,6 рази відповідно менше ніж в контролі.

Аналіз протимікробної дії аджисепту на досліджуваний штам *S. aureus* показав, що кількість клітин музейних штамів, які прийняли участь в адгезії в присутності МБСК 15 мкг/мл ($p < 0,001$) складала 46,69% та 46,06%, що в 2,14 рази менше ніж в контролі. Для клінічного штаму *S. aureus* 21 при МБСК 20,25 мкг/мл відсоток адгезованих стафілококів на поверхні еритроцитів дорівнював 63,5% ($p < 0,05$), а для *S. aureus* 115 — 64,4% ($> 0,05$), що в 1,57 рази менше ніж в контролі.

У подальших дослідженнях було вивчено вплив таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості кишкової палички. Слід зазначити, що її адгезивна активність була вище ніж у стафілококу. Можливо, це обумовлено будовою фімбріальних адгезинів кишкової палички, які забезпечували більш ефективну адгезію. Відомо, що кишкова паличка прикріплюється на поверхні чутливих клітин за допомогою специфічних фімбрій, що взаємодіють з рецепторами епітеліальних клітин. Фімбрії поділяють на декілька типів, які значно відрізняються по складу у патогенних і непатогенних ешерихій. Це дає змогу кишковій паличці проявляти високу адгезивну активність і успішно конкурувати з патогенними видами ентеробактерій.

У контролі кількість адгезованих клітин як музейних так і клінічних штамів складала 100%. При порівнянні контрольних та експериментальних досліджень адгезивна здатність кишкової палички в присутності таблетованих антисептичних препаратів

зменшувалась. Найнижчий відсоток адгезованих клітин кишкової палички, як і стафілококу, визначали в присутності препарату септефрил. Успішно проходила адгезія кишкової палички в присутності препарату аджисепт. Результати досліджень представлені в табл. 2.

У досліді в присутності антисептичних препаратів явище прилипання кишкової палички у музейного штаму *E. coli* ATCC 25922 знизилось від 72,8% до 43,6%, а у *E. coli* M-17 — від 70,7% до 40,83%. Адгезивна здатність клінічного штаму *E. coli* 128 знизилась від 80,1 до 57,6%, а у *E. coli* 34 — від 79,9% до 57,5% (рис. 3). Встановлено, що при дослідженні препарату септефрил, відсоток прикріплених клітин музейних штамів *E. coli* до еритроцитів при МБСК 30 мкг/мл складав 40,83 — 43,6% ($p < 0,001$), що в 2,4 рази менше

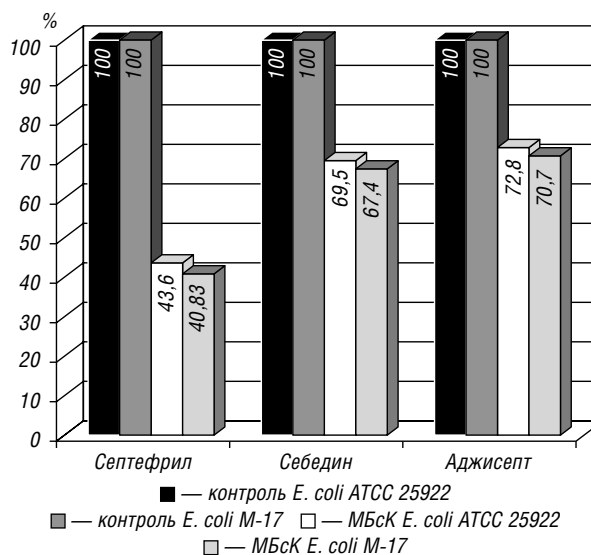


Рисунок 3. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості музейних штамів *E. Coli*

Таблиця 2. Характеристика дії септефрилу, себедину та аджисепту на показники адгезії штамів *E. coli*

Штами бактерій	Контроль		септефрил		себедин		аджисепт	
	ІА	К	ІА	К	ІА	К	ІА	К
<i>E. coli</i> ATCC 25922	5,18	100±0	2,26	43,6±0	3,28	69,5±0	3,56	72,8±0
Р до контролю	—		<0,001		<0,05		<0,05	
<i>E. coli</i> M-17	4,72	100±0	2,16	40,8±0	3,48	67,4±0	3,76	70,7±0
Р до контролю	—		<0,001		<0,05		<0,05	
<i>E. coli</i> 128	5,28	100±0	3,03	57,6±0	4,26	79,2±0	3,86	80,1±0
Р до контролю	—		<0,05		>0,05		<0,05	
<i>E. coli</i> 34	4,92	100±0	2,83	57,5±0	3,75	75,6±0	3,74	79,9±0
Р до контролю	—		<0,001		>0,05		>0,05	

ніж в контролі. Індекс адгезивності дорівнював 2,26 для *E. coli* ATCC 25922 та 2,16 для *E. coli* M-17.

Результати досліджень, проведених на клінічних штаммах, представлені на рис. 4. При МБСК 31,41 мкг/мл септефрилу відсоток прикріплених клітин дорівнював 57,6% ($p < 0,05$) для *E. coli* 128 та 57,6% ($p < 0,001$) для *E. coli* 34. Адгезивна здатність кишкової палички в присутності себедину для штаму *E. coli* ATCC 25922 складала 69,5% ($p < 0,05$), а для *E. coli* M-17 — 67,4% ($p < 0,05$) при МБСК препарату 250 мкг/мл, що в 1,4 рази менше ніж в контролі. Кількість клітин клінічних штамів *E. coli* 128 та *E. coli* 34, що прийняли участь в адгезії в присутності МБСК 426 мкг/мл себедину складала 75,6–79,2% ($p > 0,05$).

Вищий відсоток адгезованих ентеробактерій на поверхні еритроцитів було виявлено при дослідженні препарату аджисепт. Кількість клітин музейного штаму *E. coli* ATCC 25922, які прийняли участь в адгезії в присутності МБСК 30 мкг/мл даного препарату складала 72,8% ($p < 0,05$), а для *E. coli* M-17 — 70,7% ($p < 0,05$), що в 1,37 та 1,41 рази відповідно менше ніж в контролі. Кількість клітин клінічного штаму *E. coli* 128 в присутності аджисепту склав 80,1% ($p < 0,05$), а штаму *E. coli* 34 — 79,9% ($p > 0,05$) при МБСК 42,86 мкг/мл, що в 1,24 рази менше ніж в контролі.

Висновки. На підставі проведених досліджень доведено, що антисептичні препарати впливають на адгезивну здатність музейних, клінічних штамів стафілококу та кишкової палички. Порівняно з музейними штамми, адгезивна активність клінічних штамів виявилась вище.

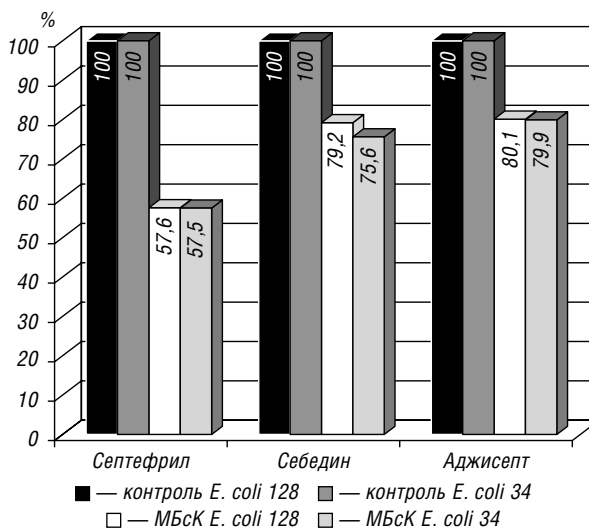


Рисунок 4. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості клінічних штамів *E. coli*

Вивчення впливу таблетованих антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів дає змогу поглибити знання про механізм дії на мікроорганізми лікарських антисептичних препаратів, що доцільно враховувати в процесі лікування гнійно — запальних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. На подальшу увагу заслуговує вивчення впливу таблетованих антисептичних препаратів на морфологію внутрішніх органів тварин з метою створення високоефективних схем лікування запальних захворювань ротової порожнини та горла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич Є.М. Ступінь зміни біологічних властивостей *E. Coli*, *K. Pneumoniae* та *P. Aeruginosa* під впливом екзотоксину *C. Diphtheriae* / Є.М. Бабич, С.В. Калініченко, Т.А. Рижкова // Annals of Mechnikov Inststute. — 2007. — № 4. — С. 25–29.
2. Брилис В.И. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В.И. Брилис, Х.П. Ленцер, А.А. Ленцер // Лаб. дело. — 1989. — № 4. — С. 210–212.
3. Адгезивні властивості та антилізоцимна активність свіжовилучених від хворих дітей шигел і сальмонел / [Воронкіна І.А., Деркач С.А., Носатенко А.І. та ін.] // Вісник СумДУ. Серія Медицина. — 2007. — № 2. — С. 38–43.
4. Жорняк О.І. Дія антисептичних засобів на патогенні механізми бактерій / О.І. Жорняк, О.К. Стукан, В.В. Сухляк // Annals of Mechnikov Inststute. — 2010. — № 4. — С. 53–58. Режим доступу до журналу: <http://www.imiamn.org/journ/>.
5. Жорняк О.І. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості мікроорганізмів / О.І. Жорняк, О.К. Стукан // Буковинський медичний вісник. — 2010. — Т. 14. — № 4. — С. 122–124.
6. Палій Г.К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г.К. Палій. — К. : Здоров'я, 2004. — 201 с.
7. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва. — Москва : Медиа Сфера, 2006. — С. 60–74.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

Е.И. Жорняк

Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

В работе представлены результаты изучения влияния антимикробных препаратов на адгезию грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показано, что антисептические препараты угнетают адгезию бактерий.

Ключевые слова: адгезия, антисептические препараты.

CHARACTERISTIC ACTION OF THE PILL ANTISEPTICS ONTO ADHESION OF MICROORGANISMS

O.I. Zhornjak

M.I. Pirohov's National Medical University, Vinnitsa

The results of studying of effect of antimicrobial agents on the adhesion of gram-positive and gram-negative microorganisms were described. Studies have shown that antiseptics inhibited adhesion of bacteria.

Key words: Adhesion, antiseptics.

УДК: 616.34:616-022-036.11-036.22:313.13](477.83)

Н.Г. Малиш¹, М.Д. Чемич¹, С.І. Доан², І.М. Фетісова³, Ю.М. Гавриленко³

ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ: ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА, БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗБУДНИКІВ

¹Сумський державний університет, м. Суми

²ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України", м. Київ

³Сумська клінічна лікарня № 4, м. Суми

Встановлено зростання захворюваності у Північно-Східному регіоні України на гострі кишкові інфекції, викликані умовно патогенною мікрофлорою. Превалюючими етіологічними чинниками були бактерії родини *Enterobacteriaceae*, які характеризувалися множинною антибіотикорезистентністю та мали виражену здатність до температурної адаптації.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, захворюваність, умовно патогенні мікроорганізми, антибіотикорезистентність, температурна адаптація.

Незважаючи на безумовні успіхи, досягнуті у боротьбі з інфекційними хворобами у світі, їх роль у патології людини залишається вагомою. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у загальній структурі інфекційної захворюваності займають друге місце після гострих респіраторних вірусних інфекцій. Згідно з термінологією ВООЗ, ГКІ — це діарейні захворювання, що об'єднують понад 30 нозологій бактеріальної, вірусної або протозойної етіології, основним симптомом яких є гостра діарея. Вони можуть не тільки призвести до розвитку у частини хворих тяжкого стану, але і створюють безпосередню загрозу життю пацієнта. Щорічно у світі від ГКІ помирає 5–10 млн. осіб [1, 5, 9]. Доведено, що на сучасному етапі більшість діарейних захворювань викликаються умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ) родини *Enterobacteriaceae*. Найбільш

часто збудниками виступають *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Citr. freundii*, *Ser. marcescens* та ін. [11, 12, 13]. Однією з причин підвищення ролі УПМ у патології людини є зміна їх біологічних властивостей. Спостерігається зростання частки мікроорганізмів, що мають такі фактори патогенності, як гемолітичні, антилізоцимні властивості, адгезія, а також зростання частоти виділення антибіотикорезистентних штамів [2, 3, 6, 7, 10].

Вклад вірусів у структуру ГКІ, на сучасному етапі залишається недооціненим, що пов'язано з трудомісткістю і тривалістю вірусологічних методів дослідження, недостатнім забезпеченням матеріально-технічним обладнанням вірусологічних лабораторій. За даними дослідників найбільш значущими збудниками діарейних захворювань вірусної етіології у дорослих є ентеровіруси, норовіруси, у дітей — ротавіруси [14, 15].

У зв'язку з вищевикладеним нагальною є необхідність удосконалення епідеміологічного нагляду за ГКІ і мікробіологічного моніторингу їх збудників. Особлива увага у мікробіологічному моніторингу повинна бути звернена на ті біологічні властивості етіологічних агентів, які впливають на розвиток епідемічного і (або) інфекційного процесів.

Мета роботи — встановлення епідеміологічних особливостей та біологічних властивостей основних етіологічних чинників ГКІ.

© Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич, С.І. Доан, І.М. Фетісова, Ю.М. Гавриленко

Матеріали і методи

Проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності населення Сумської області на ГКІ за 2003–2011 рр. У роботі використані дані галузевої статистичної звітності (ф. 40-здоров) Сумської обласної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) (державна статистична звітність ф. № 1, місячна, державна статистична звітність ф. № 2,) за 2003–2011 рр.

Для встановлення етіологічної структури ГКІ використовували звіти про результати досліджень бактеріологічних лабораторій лікувально-профілактичних закладів м. Суми, вірусологічної та бактеріологічної лабораторій Сумської обласної СЕС за 2007–2011 рр. Всього виділено та ідентифіковано 5279 штамів УПМ. За допомогою імунохроматографічного методу, імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (тест-системи “Ампли Сенс^{RO}КИ-скрин”) ізолювано 146 вірусів.

Матеріалом для бактеріологічних досліджень слугували випорожнення пацієнтів. Забір матеріалу від хворих на ГКІ, а також встановлення кількісного вмісту УПМ у дослідному матеріалі проводили загальноприйнятими методами [14]. Чутливість бактерій до антибіотиків вивчали на середовищі диско-дифузійним методом за Бауер-Кірбі. Всього досліджено 40 штамів *K. pneumoniae*, 40 — *E. cloacae*, 20 — *Pr. vulgaris*. При оцінюванні активності антибіотиків користувалися критеріями виробника дисків (НДЦФ, м. Санкт-Петербург (Російська Федерація).

Вивчення терморезистентності ентеробактерій проводили за методикою Круглова Ю.В. [8].

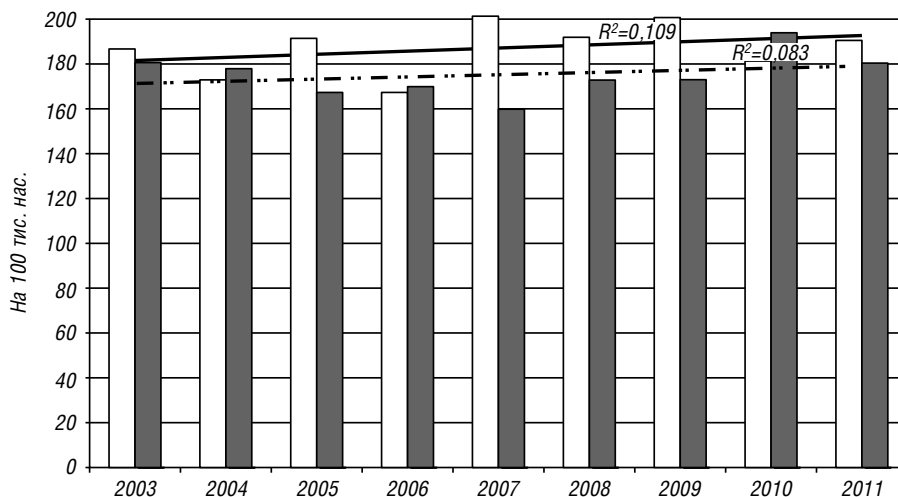
У роботі використовували дескриптивні та аналітичні прийоми епідеміологічного методу досліджень, мікробіологічні та статистичні методи. Отримані дані були проаналізовані за допомогою пакету C-STAT (OxfordStatistic).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що багаторічна динаміка захворюваності на ГКІ населення Сумської області за період 2003–2011 рр. мала стабільний характер і незначні коливання показників: від 159,8 на 100 тис. нас. у 2007 р. до 193,9 — у 2010 р. (рис. 1). Аналогічна тенденція визначена і для інцидентності загалом в Україні ($p < 0,05$).

Аналізуючи нозологічну структуру ГКІ у Сумській області, ми встановили, що питома вага як сальмонельозу так і шигельозу була незначною і складала лише 10,0% та 9,2% у 2003 р.; 6,4% та 7,9% у 2004 р.; 6,5% та 8,0% у 2005 р.; 10,5% та 2,6% у 2006 р.; 8,6% та 2,6% у 2007 р.; 9,0% та 7,0% у 2008 р.; 11,1% та 1,4% у 2009 р.; 9,2% та 0,8% у 2010 р.; 10,0% та 0,5% у 2011 р. відповідно.

Водночас, показники захворюваності на ГКІ, що викликані УПМ і вірусами, перевищували інцидентність на сальмонельоз та шигельоз у 2003 р. у 4,0 та 4,4 разу, у 2004 р. у 5,8 та 4,7; у 2005 р. у 6,8 та 4,9; у 2006 р. у 4,5 та 18,1; у 2007 р. у 6,1 та 19,8; у 2008 р. у 5,7 та 7,3; у 2009 р. у 5,3 та 41,5; у 2010 та 2011 рр. відповідно у 6,1 і 70,5 та 6,4 і 131,9 разу і знаходилися в межах від 57,8 на 100 тис. нас. у 2004 р. до 105,7 у 2010 р. Тобто, нами встановлено, що за період 2003–2011 рр. відбулося зниження захворюваності на шигельоз (у 17,4 разу) ($p < 0,01$), зростання на ГКІ, викликані



□ — Захв. Україна ■ — Захв. Сумська обл. — — — Тенденція захворюваності в Україні - - - - - Тенденція захворюваності в Сумській обл.

Рисунок 1. Багаторічна динаміка захворюваності на ГКІ в Україні та Сумській області

УПМ і вірусами (в 1,7 разу) ($p < 0,05$). Показники інцидентності на сальмонельоз достовірно ($p > 0,05$) не змінювалися (рис. 2).

Досліджуючи етіологічну структуру ГКІ, викликаних УПМ і вірусами, ми встановили, що в якості збудників превалювали: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. cloacae*, *Citr. freundii*, *Pr. vulgaris* (табл. 1). Причому спектр, мікроорганізмів, що виділялися від хворих за останні 5 років практично не змінювався. Частка клебсієльозів у структурі встановлених чинників ГКІ коливалась від 28,2% до 37,3%, ентеробактеріозів від 12,6% до 23,6%, цитробактеріозів від 5,9% до 9,8%, протеозів від 5,7% до 8,9%. Питома вага кишкових інфекцій стафілококової етіології максимальною була у 2008 р. (25,2%), мінімальною — у 2011 р. (16,3%). Серед інших збудників ГКІ слід відмітити діареєгенні *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Morganella morg.*, частка яких в окремі роки сягала 6%; 4,9%; 2,5%.

Питома вага вірусів, як етіологічних чинників ГКІ, була надзвичайно низькою, та все ж суттєво різнилася і знаходилася у межах: від 0,4% у 2003 р. до 5,4% у 2008 р. На нашу думку, це можна пояснити тим, що недостатнє матеріально-технічне забезпечення вірусологічних лабораторій не дозволяло у повному обсязі здійснювати вірусологічні

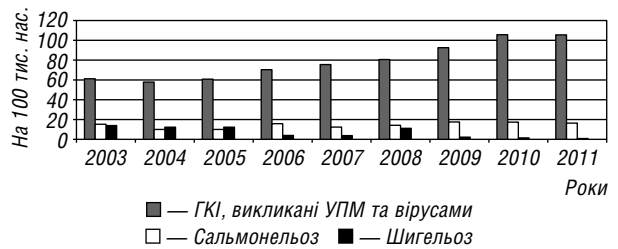


Рисунок 2. Багаторічна динаміка захворюваності на сальмонельоз, шигельоз, ГКІ, викликані УПМ і вірусами у Сумській області

дослідження, тому їх проводили вибірково: у 2007 р. обстежено вірусологічно лише 4,9% хворих на ГКІ, у 2008 р. — 6,4%, у 2009 р. — 2,1%, у 2010 та 2011 рр. — 4,4% та 1,6%. При цьому нами встановлений сильний прямий кореляційний зв'язок між питомою вагою вірусів та кількістю проведених досліджень — $r_{xy} = 0,9$. Тобто, зі збільшенням числа обстежень фекалій хворих на ГКІ, наявність вірусів, їх відсоток в етіологічній структурі безумовно зростає. Про недооцінку ролі вірусів у розвитку діарейних захворювань, свідчив також той факт, що вони були виявлені у 36,6% проведених досліджень випорожнень хворих на ГКІ.

Багаторічний епідеміологічний аналіз захворюваності на ГКІ, викликаних УПМ і вірусами, дозволив встановити їх певну динаміку та по-

Таблиця 1. Питома вага збудників ГКІ, викликаних УПМ і вірусами (2007–2011 рр.)

Етіологічний чинник	Рік, %				
	2007	2008	2009	2010	2011
УПМ усього	99,6	94,6	98,7	96,6	98,0
В т.ч. діареєгенні <i>E. coli</i>	4,6	6,0	4,8	3,9	3,4
<i>Citr. freundii</i>	5,9	9,8	8,1	8,8	7,9
<i>E. cloacae</i>	17,5	12,6	18,8	15,8	23,6
<i>K. pneumoniae</i>	34,7	28,2	32,2	32,3	37,3
<i>Morganella morg.</i>	1,8	2,5	1,6	2,4	0
<i>Pr. vulgaris</i>	8,4	5,9	6,5	8,9	5,7
<i>P. aeruginosa</i>	2,9	3,0	2,8	4,9	3,0
<i>S. aureus</i>	21,9	25,2	22,5	17,1	16,3
Інші УПМ	2,9	1,4	1,4	2,5	0,8
Віруси всього	0,4	5,4	1,3	3,4	2,0
В т.ч. норовіруси	0	2,1	0,5	0,3	0
ротавіруси	0,4	3,0	0,5	3,1	1,5
інші віруси	0	0,3	0,3	0	0,5
УПМ+віруси	0	4,1	0,5	0	0

казав, що їх сезонність мала свої особливості, а саме дві хвилі підйому (лютий, березень, квітень та червень, липень, серпень, вересень) (рис. 3). Тобто, поряд з притаманним для ГКІ зростанням захворюваності у літньо-осінній період, ми спостерігали і збільшення частоти інцидентності взимку та навесні. Зимово-весняна сезонність, як відомо характерна для ГКІ вірусної етіології. Вважаємо, що ці дані опосередковано підтверджували значну роль вірусів в етіології ГКІ.

УПМ характеризуються вираженою неоднорідністю, так як з одного боку є представниками транзитornoї нормальної мікрофлори людини, а з іншого, — чинниками інфекційних захворювань. Вважаємо, що для оцінки етіологічної значущості УПМ при інфекційних процесах необхідно визначити патологічний потенціал збудників, який на сучасному етапі не враховується при верифікації ГКІ. Визначення фенотипових ознак в умовно патогенних ентеробактерій дозволяє по-перше, проводити моніторинг патогенності бактерій даної групи, по-друге, є (поряд з іншими) критерієм їх етіологічної значущості, оскільки кількісний показник не завжди визначає здатність ізоляту викликати захворювання [2, 10]. Одним із найважливіших аспектів фенотипової характеристики ентеробактерій є їх резистентність до антимікробних препаратів (АМП). Вивчаючи чутливість до антибіотиків ентеробактерій, превалюючих збудників ГКІ, нами встановлено, що їх популяція була представлена штамми неоднорідними по від-

ношенню до АМП. У тій чи іншій мірі нечутливими (стійкими або помірно стійкими) виявилось 50,0% штамів *K. pneumoniae*, 80,0% — *E. cloacae*, 60,0% — *Pr. vulgaris*, понад третину виділених мікроорганізмів — стійкими до двох та більше АМП, 20,0% були монорезистентними. Як видно з рис. 4, виділені з випорожнень *E. cloacae* відрізнялися більш високим рівнем резистентності до антибіотиків (45,0% досліджених штамів були стійкими до цефтриаксону, цефотаксиму та цiproфлораксацину), ніж інші досліджувані штами. *K. pneumoniae* мали найвищий показник резистентності до цефотаксиму — 35,0%, *Pr. vulgaris* до цефтазидиму — 30,0%. Крім того, в 10,0% проведених досліджень ці штами були нечутливими до цiproфлораксацину. Таким чином, досліджені нами *K. pneumoniae*, *E. cloacae* і *Pr. vulgaris* мали високі рівні та множинну стійкість до АМП (цефотаксиму, цефтриаксону, цiproфлораксацину). Тільки до офлораксацину всі досліджені штами виявилися чутливими.

На фоні інформації про роль УПМ у формуванні інфекційної патології, недостатньо вивченою лишається проблема їх циркуляції у природних екосистемах. Між тим, адаптаційні можливості бактерій даної групи надзвичайно широкі і різноманітні [6]. УПМ здатні не тільки тривалий час існувати у субстратах зовнішнього середовища, але і накопичуватися у них. Виживанню та накопиченню мікроорганізмів у зовнішньому середовищі сприяють фактори персистенції [2, 10]. Тому встановлення адаптаційних можливостей, що сприяють виживанню у різних умовах середовища існування є важливою складовою вивчення біологічної активності ентеробактерій. Досліджуючи вплив температурного фактору на ентеробактерії ми встановили, що всі досліджувані штами виявилися стійкими до температури 70°C при 5 хв. експозиції та до температури 90°C при 5; 10 і навіть 20 сек. експозиції. Частка штамів резистентних до температури 70°C при експозиції 15 хв. складала: 25,0% — *E. cloacae*, 35,0% — *K. pneumoniae*, 40,0% — *Pr. vulgaris*. Тільки тривале прогрівання протягом 45 хв. при температурі 70°C виявилось згубним для всіх досліджуваних штамів (табл. 2).

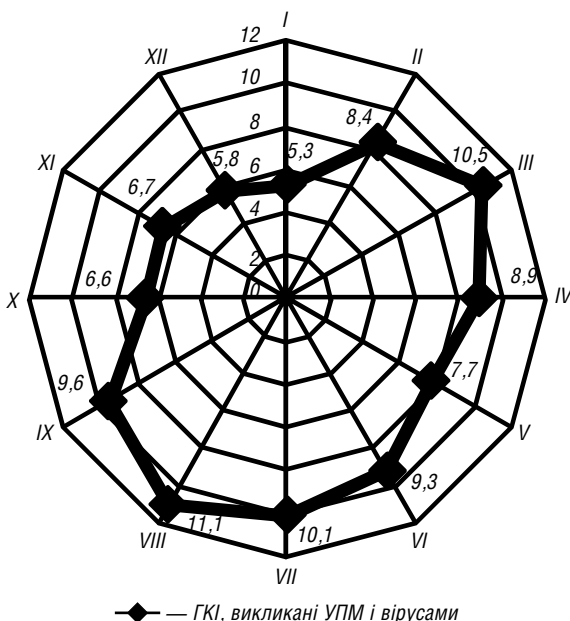


Рисунок 3. Структура сезонності ГКІ, викликаних УПМ і вірусами (2007–2011 р.)

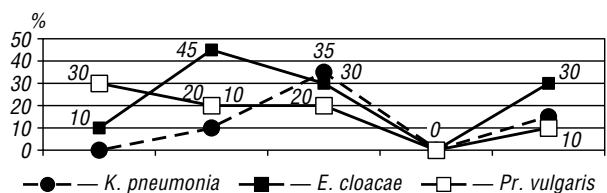


Рисунок 4. Рівні антибіотикорезистентності *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Pr. vulgaris*

Таблиця 2. Рівні стійкості до температурного фактору штамів *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Pr. vulgaris* (%)

Збудник	Температура, експозиція					
	70°C			90°C		
	5 хв.	15 хв.	45 хв.	5 сек.	10 сек.	20 сек.
<i>K. pneumoniae</i>	100	35,0	0	100	100	100
<i>E. cloacae</i>	100	25,0	0	100	100	100
<i>Pr. vulgaris</i>	100	40,0	0	100	100	100

Таким чином, превалюючи чинники ГКІ із родини *Enterobacteriaceae* були стійкими до дії температурного фактору, що на нашу думку опосередковано свідчило про їх високий патологічний потенціал.

Висновки

1. На сучасному етапі епідеміологічна ситуація з ГКІ у Сумській області характеризується зростанням захворюваності на ГКІ, викликані УПМ і вірусами і зниженням на шигельози ($p < 0,05$).

2. В етіологічній структурі ГКІ превалювали бактерії родини *Enterobacteriaceae*: *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Pr. vulgaris*.

3. Для епідемічного процесу ГКІ, викликаних УПМ і вірусами, були притаманні дві хвили підйому захворюваності з піками у березні та серпні.

4. Популяції клінічних штамів умовно патогенних ентеробактерій (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Pr. vulgaris*) характеризувалися значним розповсюдженням антибіотикорезистентних штамів і були гетерогенними до АМП.

5. Збудники ГКІ *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Pr. vulgaris* мали виражену здатність до температурної адаптації.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні факторів патогенності превалюючих чинників ГКІ та їх впливу на розвиток епідемічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айвазян Р.А. Применение биологических ДНК-микрочипов в этиологической верификации острых кишечных инфекций бактериальной природы: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.10. — Москва, 2009. — 20 с.
2. Анганова Е.В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость: Автореф. дис. докт. мед. наук: 03.02.03. — Иркутск, 2012. — 35 с.
3. Бондаренко В.М. Идеи И.И. Мечникова и современная микробиология кишечника человека / В. Бондаренко, В. Лиходед // Журнал микробиологии. — 2008. — № 5. — С. 23–29.
4. Вирусные диареи в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы / Е.А. Дорошина, Г.А. Козина, А.Т. Подколзин, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7. — № 3. — С. 83–86.
5. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. — 2008. — № 3. — С. 4–9.
6. Возможности адаптации условно-патогенных энтеробактерий к различным температурам / Ю.А. Марков, Л.А. Беловеж, М.Ю. Баров [и др.] // Журнал микробиологии. — 2009. — № 2. — С. 15–19.
7. Егорова С.А. Изучение факторов патогенности клинических штаммов энтеробактерий. Обоснование этиологической роли *Klebsiella pneumoniae* при острых кишечных инфекциях и дисбиотических состояниях желудочно-кишечного тракта / С.А. Егорова // Актуальные вопросы обеспечения сан.-эпид. благополучия Ленинградской области: Мат. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию Государственной сан.эпид.службы. — СПб., 2007. — С. 225–229.
8. Круглов Ю.В. Определение терморезистентности культуры энтеробактерий // Труды VII Украинского микробиологического общества. — Черновцы, 1983. — Т. 2. — 15 с.
9. Малый В.П. Общая характеристика острых кишечных инфекций / В.П. Малый // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — 7 (36). — С. 14–32.
10. Михайлова Л.В. Биологические свойства условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих острые кишечные инфекции / Л.В. Михайлова, О.Г. Крамарь // Фундаментальные науки и практика. Сборник научных работ с материалами трудов 2-ой международной телеконференции. — Т. 1, № 2. — Томск, 2010. — С. 80.
11. Особливості диференційної діагностики гострих кишкових інфекцій / В.Д. Москалюк, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська, О.І. Голяр // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 122–128.
12. Подколзин А.Т. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ / А.Т. Подколзин, Е.Б. Фенске, Н.Ю. Абрамычева // Терапевтический архив: Научно-практический журнал. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 10–16.
13. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно патогенною мікрофлорою: перспективи досліджень / К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. — 2010. — № 2. — С. 91–100.

14. Приказ МЗ СССР от 22.04.85 г. № 535 “ Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений”. — Москва. — 1985. — 126 с.
15. Сагалова О.И. Характеристика этиологической структуры острых кишечных инфекций у взрослых по данным инфекционного стационара / О.И. Сагалова, О.А. Пищулова, В.А. Нечет [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2007. — № 5. — С. 7–12.

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Н.Д. Чемич¹, Н.Г. Малыш¹, С.И. Доан², И.Н. Фетисова³, Ю.М. Гавриленко³

¹Сумский государственный университет, г. Сумы

²ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”, г. Киев

³Сумская клиническая больница № 4, г. Сумы

Установлен рост заболеваемости острыми кишечными инфекциями, вызванных условно-патогенными микроорганизмами и вирусами в Северо-Восточном регионе Украины. Наиболее часто этиологическими факторами были бактерии семейства Enterobacteriaceae, которые характеризовались множественной антибиотикорезистентностью и имели выраженную способность к температурной адаптации.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, заболеваемость, условно- патогенные микроорганизмы, антибиотикорезистентность, температурная адаптация.

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS: MORBIDITY, ETIOLOGICAL STRUCTURE, BIOLOGICAL PROPERTIES OF EXCITERS

M.D. Chemych¹, N.G. Malysh¹, S.I. Doan², I.M. Fetisova³, Yu.M. Gavrilenko³

¹Sumy state university, Sumy

²SI “L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine”, Kiev

³Sumy Clinical Hospital N 4, Sumy

Growth of incident is set on acute intestinal infections, caused by conditionally pathogenic microorganisms and viruses of the North-Eastern region of Ukraine. Most often etiologic factors it was been the bacterium of family Enterobacteriaceae, which was characterized plural stability to antibiotics and had the expressed capacity to temperature adaptation.

Key words: acute intestinal infections, incidence of disease, conditionally pathogenic flora, antibiotic resistance, temperature adaptation.

УДК 579.842.14:579.24:57.017.22

В.О. Бубало, А.М. Зарицкий

ЗДАТНІСТЬ ДО ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВКИ САЛЬМОНЕЛАМИ, ЯКІ БУЛИ ВИДІЛЕНІ В РІЗНІ РОКИ

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

В роботі представлені матеріали вивчення здатності формування біоплівки у штучних умовах штамми сальмонел (*S. enteritidis* та *S. typhimurium*). Встановлено, що більшість штамів утворює біоплівки у штучних умовах.

Ключові слова: *Salmonella*, *enteritidis*, *typhimurium*, біоплівки.

Дослідження останніх часів довели, що більшість бактерій в природних екосистемах співіснують у складно організованих і прикріплених до субстрата біоплівках. Розвиток симбіозу в біоплівкових структурах є одним з основних механізмів виживання мікробів не тільки у зовнішньому середовищі, а і в організмі хазяїна [3]. Біоплівки — це високоорганізовані “співтовариства”, утворені бактеріями одного або декількох видів, що складаються

© В.О. Бубало, А.М. Зарицкий

з активно функціонуючих клітин та некультивованих форм [6].

У складі біоплівки клітини, об'єднавшись складними міжклітинними зв'язками, виконують регуляцію експресії генів в різних частинах біоплівки, в результаті чого можна розглядати популяцію бактерій, як функціонуючий аналог багатоклітинного організму [2]. Відомо, що збудники в біоплівках значно більш стійкі до дії антибактеріальних препаратів, факторів імунного захисту організму, несприятливої температури, осмолярності, pH [4], що ускладнює проблеми лікування та профілактики поширення інфекційних агентів.

Мета роботи: встановити здатність до утворення біоплівки штамми сальмонел, що циркулюють в Україні.

Матеріали і методи

В досліджах були використані 62 штами, з них *S. enteritidis* — 39 штамів, *S. typhimurium* — 23 штами, які були ізолювані від хворих і носіїв збудника при спалахах і спорадичних захворюваннях в різних регіонах України у 1996–2012 рр., та зберігалися, у Музеї патогенних для людини мікроорганізмів ІЕІХ НАМНУ. Вибір культур пов'язаний з ведучою роллю цих сероварів в етіологічній структурі захворювань на сальмонельози в Україні в останні роки.

Здатність до формування біоплівки штамми сальмонел проводили згідно з методикою Ю.М. Романової [5]. Добові культури сальмонел вирощували в поживному м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) при температурі 37°C 24 год. Культури розводили МПБ до концентрації 10⁷ КУО/мл. Отримані суспензії вносили по 150 мкл в лунки 96 луночної планшети (по 6 лунок для кожного штаму). Для контролю у 8 вільних лунок вносили по 150 мкл МПБ. Планшети інкубували при 28°C 24 години. Після інкубації вміст планшетів видаляли і вносили по 150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1% спиртового розчину кристал віолету.

Планшет витримували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Після експозиції барвник відсмоктували і триразово промивали дистильованою водою. В кожну лунку планшети додавали по 250 мкл 96% етилового спирту і залишали на 45 хвилин при кімнатній температурі. Формування біоплівки оцінювали по інтенсивності забарвлення спиртового розчину на фотометрі Microplate reader RT-2100c RAYTO (Німеччина) за довжини хвилі 630 нм. Кількісним визначенням ступеня утворення біоплівки слугували значення одиниць оптичної густини (ОД ОГ).

В паралельних дослідах формування біоплівки підтверджували мікроскопією. Вирощували плівку на покривному скельці, за методикою, наведеною вище. Після внесення в суспензію МПБ з мікроорганізмами покривні скельця інкубували при температурі +28°C протягом 24 і 48 годин. Після чого покривні скельця відмивали дистильованою водою, фіксували 96% етиловим спиртом протягом 10 хвилин і забарвлювали розчином кристал віолету. Наявність сформованої на скельці біоплівки оцінювали за допомогою світової мікроскопії на мікроскопі Axioskop 40 з відеокамерою Pixera Pro-150 ESM при 1000-кратному збільшенні з подальшим фотографуванням.

При проведенні досліджень визначали середні значення та стандартні квадратичні відхилення ОД ОГ. Для оцінки статистичної значимості отриманих даних було застосовано критерій Стьюдента; для обробки даних — програмне середовище "Microsoft Office Excel 2003"[1].

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень встановлено, що із 22 штамів *S. enteritidis*, виділених в період 1996–2006 рр., 14 (54,5%) мають здатність до біоплівкоутворення. Штами, виділені протягом 2012 року, утворюють біоплівку в 100% випадків (табл. 1).

Таблиця 1. Здатність до формування біоплівки штамми *S. enteritidis*

Штам, №	Показники одиниць ОГ біоплівки штамів <i>S. enteritidis</i>	Достовірність показника
<i>Виділених в 1996–2006 рр</i>		
1042	0,28±0,01 *	p<0,05
1043	0,28±0,01 *	p<0,05
1055	0,19±0,01	p>0,05
1062	0,29±0,03 *	p<0,05
1064	0,21±0,01 *	p<0,05
1044	0,18±0,01	p>0,05

Штам, №	Показники одиниць ОГ біоплівков штамів <i>S. enteritidis</i>	Достовірність показника
1045	0,20±0,01 *	p<0,05
1052	0,27±0,02 *	p<0,05
1060	0,16±0,01	p>0,05
1053	0,21±0,01 *	p<0,05
1047	0,24±0,01 *	p>0,05
1046	0,34±0,01 *	p<0,05
1057	0,20±0,01 *	p>0,05
1050	0,09±0,01	p<0,05
1051	0,15±0,01	p>0,05
1054	0,17±0,01	p<0,05
1056	0,19±0,01	p>0,05
1058	0,30±0,03 *	p<0,05
1048	0,23±0,01 *	p<0,05
1091	0,28±0,02 *	p<0,05
1094	0,19±0,01 *	p<0,05
<i>Виділених в 2012 р</i>		
1102	0,47±0,01 **	p<0,05
1103	0,34±0,02 **	p<0,05
1104	0,49±0,03 **	p<0,05
1105	0,5±0,02 **	p<0,05
1106	0,33±0,03 **	p<0,05
1107	0,35±0,01 **	p<0,05
1108	0,34±0,03 **	p<0,05
1109	0,44±0,04 **	p<0,05
1110	0,33±0,03 **	p<0,05
1111	0,5±0,02 **	p<0,05
1112	0,43±0,02 **	p<0,05;
1113	0,26±0,02 **	p<0,05;
1114	0,33±0,03 **	p<0,05;
1124	0,33±0,02 **	p<0,05;
1125	0,56±0,02 **	p<0,05;
1126	0,37±0,02 **	p<0,05;
1127	0,29±0,04 **	p<0,05;

Примітка: * — різниця з контролем (0,154±0,02) у одиницях ОГ вірогідна; ** — різниця з контролем (0,19±0,01) у одиницях ОГ вірогідна.

Як видно із таблиці 1, показник оптичної густини в середньому був 0,22±0,01 для штамів виділених період 1996–2006 рр., для штамів виділених в 2012 році цей показник був у межах 0,39±0,02 (рис. 1).

Всі досліджені штами *S. typhimurium*, які були виділені в 2012 році мали здатність формувати біоплівку в штучному середовищі у 100% випадків.

У 20 штамів, які були виділені в 1996–2006 рр. така здатність виявлена лише у 4 (20%) (табл. 2).

Показники оптичної густини в середньому варіювала в межах 0,17±0,01 для штамів, виділених у період 1996–2006 рр., для штамів, виділених в 2012 році, цей показник був у межах 0,55±0,05 (рис. 1).

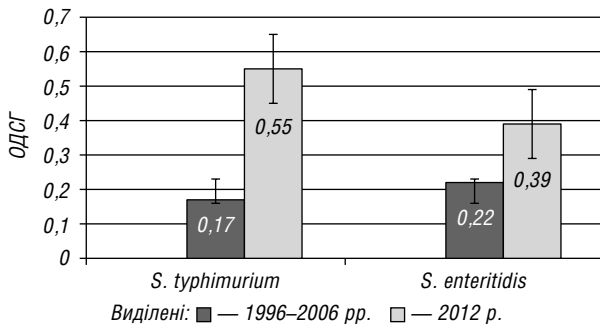


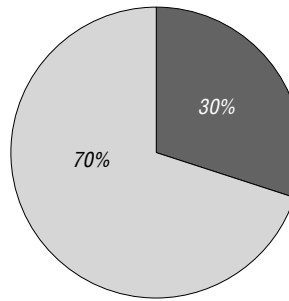
Рисунок 1. Середні показники ОД ОГ серед здатних до формування біоплівки штамів сальмонел

Відмічається різниця між здатністю утворення біоплівки серед *S. enteritidis* та *S. typhimurium*. Від загальної кількості *S. enteritidis* біоплівку утворюють 77%, тоді як серед *S. typhimurium* лише 30% (рис. 2).

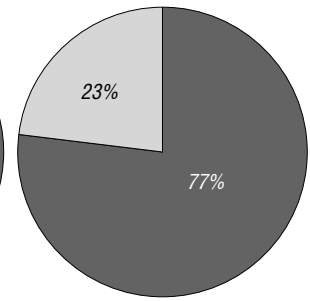
Висновок

1. Всі досліджувані штами *S. enteritidis* та *S. typhimurium*, які були виділені в 2012 р., мали

Утворення біоплівки штамми *S. typhimurium* виділеними у 1996–2012 рр.



Утворення біоплівки штамми *S. enteritidis* виділеними у 1996–2012 рр.



■ — утворюють біоплівку □ — не утворюють біоплівку

Рисунок 2. Утворення біоплівки штамми сальмонел

здатність формувати біоплівку в штучному середовищі. Серед досліджених штамів, виділених у 1996–2006 рр., така здатність виявлена у 44%.

2. У 77% досліджуваних штамів *S. enteritidis* була виявлена здатність формувати біоплівку в

Таблиця 2. Здатність до формування біоплівок штамми бактерій *S. typhimurium*

Штам, №	Показники одиниць ОГ біоплівок штамів <i>S. typhimurium</i>	Достовірність показника
<i>Виділених в 1996–2006 рр</i>		
1089	0,16±0,01	p>0,05
1075	0,2±0,01*	p<0,05
1084	0,14±0,01	p>0,05
1074	0,16±0,01	p>0,05
1066	0,20±0,01*	p<0,05
1079	0,14±0,01	p>0,05
1080	0,15±0,01	p>0,05
1078	0,16±0,01	p>0,05
1088	0,16±0,01	p>0,05
1090	0,15±0,01	p>0,05
1087	0,19±0,01*	p<0,05
1070	0,19±0,01	p>0,05
1085	0,19±0,01	p>0,05
1083	0,13±0,01	p>0,05
1082	0,12±0,01	p>0,05
1071	0,13±0,01	p>0,05
1086	0,22±0,01*	p<0,05
1081	0,19±0,01	p>0,05
1068	0,17±0,01	p>0,05
1073	0,17±0,01	p>0,05
<i>Виділених в 2012 р</i>		
1121	0,53±0,06**	p<0,05
1122	0,38±0,03**	p<0,05
1123	0,73±0,07**	p<0,05

Примітка: * — різниця з контролем (0,154±0,02) у одиницях ОГ вірогідна; ** — різниця з контролем (0,18±0,01) у одиницях ОГ вірогідна.

штучному середовищі. Серед досліджених штамів *S. typhimurium*, така здатність виявлена у 30% досліджених штамів. Біоплівкоутворення, як біологічна властивість, серед сальмонел має штамспецифічний характер.

3. Можливо, розбіжності по здатності формування біоплівок в штучному середовищі серед досліджених штамів сальмонел пов'язані з три-

валим зберіганням раніше виділених культур у ліофілізованому стані, або є результатом еволюції популяцій збудників під впливом соціальних і екологічних чинників.

Перспективи подальших досліджень полягають у комплексному вивченні біологічних характеристик сальмонел для більш детального встановлення еволюційних змін збудника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев — Л. — 1962. — 359 с.
2. Николаев Ю.А. Биопленка — “город микробов” или аналог многоклеточного организма / Николаев Ю.А., Плакунов В.К. // Микробиология. — 2007. — Т. 76. — № 2. — С. 149–163.
3. Поліщук О.І. Методолгічні підходи до визначення *in vitro* здатності утворювати біоплівку мікроорганізмами виду *Pseudomonas Aeruginosa* / О.І. Поліщук, О.В. Покас // Журн. Лабораторна діагностика. — 2009. — № 3 (49). — С. 30–34.
4. Покас О.В. Дія ферментного препарату “Циторецифен-М” на здатність до утворення біоплівок штамми *Pseudomonas Aeruginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, Т.С. Тодосійчук // Журн. Профілактична медицина. — 2011. — № 2(14). — С. 81–85.
5. Романова Ю.М. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова [и др.] // Журн. микробиол. — 2006. — № 4. — С. 38–42.
6. Романова Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме / Ю.М. Романова, А.Л. Гинсбург // Журн. микробиол. — 2011. — № 3. — С. 99–109.

СПОСОБНОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БИОПЛЕНОК СРЕДИ САЛЬМОНЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ В РАЗНЫЕ ГОДЫ

В.А. Бубало, А.М. Зарицкий

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

В работе представлены материалы изучения способности к формированию биопленки в искусственных условиях штаммами сальмонелл (*S. enteritidis* и *S. typhimurium*). Установлено, что большинство штаммов образуют биопленку в искусственных условиях.

Ключевые слова: *Salmonella*, *enteritidis*, *typhimurium*, биопленки.

ABILITY OF SALMONELLA TO FORM A BIOFILM, ISOLATED IN DIFFERENT YEARS

V.O. Bubalo, A.M. Zaritsky

State Institution “LV Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev

The article presents the studying of ability to form biofilms in artificial conditions of *Salmonella* (*S. enteritidis* and *S. typhimurium*). Found that most strains form a biofilm in artificial conditions.

Key words: *Salmonella*, *enteritidis*, *typhimurium*, the biofilm.

УДК: 613.14/15:62:593.1

С.В. Козуля, А.Л. Павленко, А.В. Новиков

ПРОСТЕЙШИЕ В ИСКУССТВЕННОЙ СРЕДЕ СПЛИТ-СИСТЕМ

Государственное учреждение “Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского”, г. Симферополь, Украина

При исследовании биопленок, отобранных из 36 сплит-систем г. Джанкой (АР Крым), в 16 пробах (44,4%) выявлены свободноживущие простейшие. Простейшие

сплит-систем могут иметь эпидемическую значимость, способствуя сохранению возбудителей инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: гигиена, простейшие, системы кондиционирования воздуха.

© С.В. Козуля, А.Л. Павленко, А.В. Новиков

Эволюционируя, человек перестал приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды и стал направлять свою деятельность на создание условий, оптимальных для собственного существования. Одним из ярчайших примеров этого процесса является постройка жилых комплексов, оснащенных системами искусственного отопления, вентиляции, освещения, водоснабжения и водоотведения (канализации). К сожалению, недоработки в проектировании и неправильная эксплуатация различных систем, встроенных в современные здания, могут отрицательно влиять на здоровье людей, в них проживающих. В частности, в 70-х годах впервые прозвучал термин “Синдром больного здания” (СБЗ), описывающий нарушение здоровья людей, подвергающихся сочетанному воздействию химических, физических и биологических факторов [5].

Одним из механизмов создания искусственной среды обитания и, как следствие, вероятной причиной развития СБЗ являются системы кондиционирования воздуха, которые, в отсутствие регулярной очистки (и дезинфекции), активно заселяются плесневыми грибами, бактериями и простейшими. Проходя по зараженной системе, воздух контаминируется, создавая риск развития инфекционной патологии и аллергических реакций у лиц, находящихся в помещениях с системами кондиционирования воздуха [9].

В 80-х годах XX века внимание исследователей привлек феномен, известный в микробиологии как “биопленка” — “фиксированная” форма существования микроорганизмов (в том числе патогенных), которая может обнаруживаться на поверхностях как живых, так и неживых объектов [2].

Широко распространенная в мире разновидность системы кондиционирования воздуха — сплит-система, представляет, из-за особенностей конструкции, особый интерес. В результате снижения температуры воздуха на радиаторе внутреннего блока ниже точки росы образуется конденсат, а попавшая с потоком воздуха пыль может содержать как микроорганизмы, так и пригодные им в пищу субстраты. Следовательно, в системе удаления конденсата из внутреннего блока сплит-систем условия для формирования различных микроорганизменных ассоциаций (биопленки) оптимальны. Поскольку простейшие питаются микроорганизмами (в частности, бактериями) [2], их наибольшее количество закономерно будет обнаружено в местах, где присутствует кормовая база, т.е. во внутреннем блоке сплит-системы.

Простейшие имеют высокую приспособляемость к условиям окружающей среды, сложившуюся эволюционно, но вопросы, связанные с размножением в системах кондиционирования воздуха (в частности, в сплит-системах) практически не изучаются.

Целью работы явилось изучение сплит-систем, как новой искусственной среды обитания свободноживущих простейших.

Материалы и методы

Исследовались образцы биопленки, отобранные из 36 сплит-систем, установленных в различных помещениях (продуктовые и промтоварные магазины, кафе, парикмахерские и аптеки) города Джанкой (АР Крым). Биопленка снималась с внутренней поверхности системы путем удаления конденсата стерильным тампоном, который затем погружался в изотонический раствор хлорида натрия. Срок доставки в лабораторию составлял не более 2-х часов с использованием сумки-холодильника. Микроскопию проб проводили с использованием оптики по методике Нормарского (дифференциальный интерференционный контраст) (PZO MPI 5) при объективе 40X, окуляр 20. Изображения были получены с помощью цифровой видеокамеры Digital CDSP.

Результаты и их обсуждение

При исследовании 36 проб биопленок простейшие были обнаружены в 16 (44,4% всех исследованных биопленок) пробах (рис. 1).

Во всех положительных пробах также отмечалось наличие различных микробных ассоциаций с бактериями и грибами [3]. Вегетативные формы простейших были определены в 81,25%

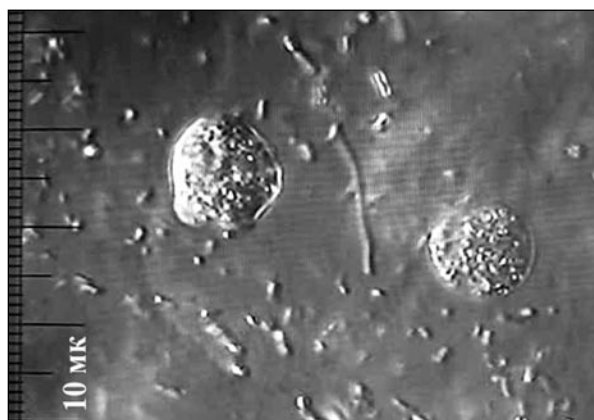


Рисунок 1. Микроскопия биопленки сплит-системы — ассоциация амев, бактерий, мицелия грибов (проба № 4(2) от 08.08.2011), увеличение 800x

положительных проб, цисты — в 18,75%. Выявленные простейшие относились к: подцарству *Protozoa*, типу *Sarcomastigophora* (жгутиковые и амебоидные формы), подтипу *Mastigophora* (жгутиковые) и *Sarcodina* (амебоидные). Подтип *Sarcodina* (амебоидные) был определен в 68,75% положительных проб, подтип *Mastigophora* (жгутиковые) в 31,25%. Размеры простейших были в пределах 10–25 мк.

Простейшие наиболее часто определялись в биопленках, отобранных из сплит-систем продуктовых магазинов (56,25%). Реже простейшие определялись в пробах биопленки, отобранных в проточных магазинах (12,5%), аптеках (12,5%), парикмахерских (12,5%) и в цветочных магазинах (6,25%).

В ранее проведенных исследованиях было показано обнаружение простейших в системах кондиционирования воздуха [4, 7].

Результаты нашего исследования подтвердили предположение о том, что наиболее благоприятными условиями для существования простейших в кондиционерах воздуха являются места образования биопленок, которые являются для них кормовыми базами. Простейшие в биопленках могут находиться как в вегетативной форме (активно питаться и размножаться), так и в виде цист, что в свою очередь способствует их распространению и колонизации новых сред обитания.

Свободноживущие простейшие, которые не являются патогенными для человека, могут играть значительную роль в жизнедеятельности бактерий (в том числе патогенных). Это обусловлено тем, что некоторые бактерии имеют приспособительные механизмы, которые предотвращают фагоцитоз и способствуют использованию простейших как хозяев для внутриклеточного размножения и защиты от действия неблагоприятных факторов окружающей среды. Персистенция болезнетворных бактерий в простейших, также способствует выработке приспособительных механизмов направленных на устойчивость возбудителей в

макрофагах человека [8]. Значение простейших в поддержании существования доказано для таких возбудителей как: *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium spp.* (*Mycobacterium leprae*, *Opportunistic Mycobacteria*), *Chlamydia pneumoniae*, *Coliforms* (включая *Salmonella typhimurinum*, *Escherichia coli O157*), *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholera*, *C. acidovorans*, *Yersinia pestis* [1, 4, 6].

Простейшие, обитающие в сплит-системах, могут выполнять функцию предохранения патогенов от действия дезинфицирующих средств, а также способствовать их размножению. В результате такого симбиоза воздух, проходящий над лотком для сбора конденсата во внутреннем блоке сплит-системы, будет загрязняться, способствуя развитию СБЗ или инфекционной патологии.

Выводы

1. Системы кондиционирования воздуха являются искусственной средой обитания для свободноживущих простейших.

2. Наиболее благоприятными условиями для существования простейших в системах кондиционирования воздуха являются биопленки, образующиеся в системе удаления конденсата.

3. Свободноживущие простейшие в системах кондиционирования воздуха могут иметь эпидемическую значимость в развитии инфекционных заболеваний людей, способствуя защите патогена от действия дезинфектантов.

4. Необходимо учитывать симбиоз свободноживущих простейших и бактерий при разработке методик дезинфекции систем кондиционирования. Используемые дезинфектанты должны быть эффективны не только по отношению к бактериям и грибам, но и к простейшим.

Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшее изучение ассоциаций микрофлоры в биопленках систем кондиционирования воздуха будет способствовать разработке адекватных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.Л. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов/ Молекул. генетика. — 2002. — № 3. — С. 3–23.
2. Каминская А.А. Симбиоз *Burkholderia cepacia* с почвенными простейшими в разных экологических условиях: автореф. дис. соиск. на ученой степени кандидата биологических наук / А.А. Каминская — Специальность Микробиология: 03.00.07 — Москва. — 2007. — 20 с.
3. Козуля С.В. Особенности микробных ассоциаций сплит-систем / С.В. Козуля, К.Л. Лазарев, Т.П. Сатаева, А.Л. Павленко, А.В. Новиков // VII Mezinarodni vedecko-prakticka conference "Veda a technologie: krok do budoucnosti 2012": — Praha, 2012. — P. 10–12.
4. Amoebae as Training Grounds for Intracellular Bacterial Pathogens / M. Molmeret, M. Horn, M. Wagner, M. Santic and et al. // Applied and environmental microbiology. — Jan., 2005. — Vol. 71, № 1. — P. 20–28.

5. Babatsikou F.P. The sick building syndrome/ health Science J. — 2011. — Vol. 5, Issue 2. — P. 72–73.
6. Interactions of Limax amoebae and gram-negative bacteria: Experimental studies and review of current problems / J. Walochnik, O. Picher, Ch. Aspöck, M. Ullmann and et al. // Tokai J Exp Clin Med. — 1999. — Vol. 23, № 6. — P. 273–278.
7. Isolation of potentially pathogenic strains of Acanthamoeba in wild squirrels from the Canary Islands and Morocco / J. Lorenzo-Morales, M. Lopez-Darias, E. Martínez-Carretero and et al. // Experimental Parasitology. — 2007. — № 117. — P. 74–79.
8. Matz C., Kjelleberg St. Off the hook — how bacteria survive protozoan grazing. — Trends in Microbiology. — July, 2005. — Vol. 13, № 7 — P. 300–301.
9. Studies on Fungal and Bacterial Population of Airconditioned Environments / C. Ross, J. Menezes, T. Svidzinski, U. Albino and et al. // Brazilian Archives of Biology and Technology. — Sep., 2004. — Vol. 47, № 5. — P. 827–835.

НАЙПРОСТІШІ В ШТУЧНОМУ СЕРЕДОВИЩІ СПЛІТ-СИСТЕМ

С.В. Козуля, О.Л. Павленко, О.В. Новіков

ДЗ “Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського”, м. Сімферополь, Україна
При дослідженні біоплівки, відібраних з 36 спліт-систем м. Джанкої, АР Криму, в 16 пробах (44,4%) виявлені вільноживучі protozoa, які можуть мати епідемічну значущість, сприяти збереженню збудників інфекційних хвороб.

Ключові слова: гігієна, найпростіші, системи кондиціонування повітря.

PROTOZOA IN AN ARTIFICIAL ENVIRONMENT OF SPLIT-SYSTEMS

S.V. Kozulia, O.L. Pavlenko, A.V. Novikov

PI “Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky”, Simferopol, Ukraine
In the study of the biofilm sampled from 36 split-systems, Dzhankoy City, the Autonomous Republic of Crimea, in 16 samples (44.4%) free-living protozoa were found. Free-living protozoa of split-systems may have relevance to the development of an epidemic of human infectious disease in hermetic premises.

Key words: hygiene, protozoa, air-conditioning systems.

УДК 576.809.7

В.О. Пушкіна, О.О. Єгорова, Н.М. Маньковська, В.О. Самойленко

РОЛЬ PROTOZOA В ЦИРКУЛЯЦІЇ ПОТЕНЦІЙНИХ АГЕНТІВ БІОТЕРОРИЗМУ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ПРИРОДИ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ

ДУ “Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова МОЗ України”, Одеса

Встановлена можливість персистенції штамів *Yersinia pestis* EV та *Francisella tularensis* v. *holarctica* в різних видах Protozoa при їх сумісному культивуванні в модельних водних екосистемах.

Ключові слова: біотероризм, мікробна асоціація, Protozoa, дезінфекція

В останнє десятиріччя, в зв'язку з актами навмисного використання біологічних патогенних агентів у терористичних цілях, біотероризм визнано новим викликом всій світовій спільноті [1, 4].

Об'єктами першочергового вибору біотерористичних актів є штучні екосистеми суспільних об'єктів великих міст (метро, готельні комплекси, міжнародні аеропорти, адміністративні будівлі та ін.), де створюються оптимальні умови для персистенції мікроорганізмів, перш за все, у складі біоплівки, де можуть встановлюватися ендосимбіотичні відносини з найпростішими.

Дослідженнями різних авторів встановлено, що окремі бактерії використовують найпростіших для збільшення своєї чисельності, підвищують в присутності Protozoa здатність до формування

© В.О. Пушкіна, О.О. Єгорова, Н.М. Маньковська, В.О. Самойленко

біоплівки та резистентність до несприятливих умов зовнішнього середовища (температура, вологість, дезінфектанти та ін.) [2, 3, 5–9].

Цей аспект має і прикладне значення. А саме — в випадках надзвичайних ситуацій, включно акти біотероризму, виникає необхідність термінового знезараження джерел питної води. Але ж при розробці регламентів дії дезінфектантів, як правило, орієнтуються на результати досліджень, проведених з планктонними культурами мікроорганізмів, і, практично, ніколи не враховують можливу роль протозоа.

Мета роботи — дослідження ймовірності персистенції збудників чуми та туляремії як вірогідних бактеріальних агентів біотероризму в найпростіші та вплив цього процесу на зміну резистентності збудників до дезінфектантів.

Матеріали та методи

В роботі використано штам *Francisella tularensis* 15Г, 6 штамів *F. tularensis* v. *holarctica*, ізольованих із об'єктів довкілля на території України, і штам *Yersinia pestis* EV.

Сумісне культивування штамів патогенів з найпростішими проводили в умовах експериментальної водної моделі. На першому етапі визначали наявність найпростіших у зразках води штучних екосистем після центрифугування шляхом мікроскопії осадку і надосадкової рідини. Зразки води, які містили найпростіші і супутню водну мікрофлору, розливали по 500 мл (2 ємності на 1 пробу), одну з яких стерилізували автоклавуванням, другу не обробляли. Бактеріальні штами додавали в ємності з водою до кінцевої концентрації 10^7 КУО/мл. Культивування проводили паралельно при 2-х температурних режимах (+5°C і +25°C) з періодичним відбором зразків та їх мікроскопією після фарбування по Романовському-Гімза, 1% водним розчином метиленового синього, специфічними флюоресцуючими сироватками. Паралельно проводили дозовані висіви на щільні поживні середовища (чумний і FT-агар) з наступним підрахуванням колоній. Строк спостереження — 45 діб.

Визначення стійкості штамів, що персистують в найпростіших, до хлорантоїну проводили з використанням вищеописаної моделі. Дезінфектант дозовано додавали в контрольні та дослідні ємності до кінцевої концентрації 0,1%, 1%, 5% і 10% з наступними висівами мікроорганізмів на відповідні щільні середовища.

Результати та їх обговорення

В досліджених зразках превалювали 2 типи найпростіших: *Sarcocystis* (джгутиконосці та

амебоїдні форми) і *Ciliophera* (війчасті інфузорії). Серед амебоїдних поширеними були культури, визначені як *Ameoba limax*.

За результатами досліджень, отриманих при використанні модельних водних екосистем, кількість збудників була вище у необробленій пробі, незважаючи на присутність сторонньої водної мікрофлори, у порівнянні з простерилізованими водними зразками. При цьому клітини мікроорганізмів виявляли як інтра-, так і екстрацелюлярно (рис. 1, 2).

Більший строк виживаності бактеріальних штамів в експериментах із знезараженою водою виявлений при температурі +5°C. В той же час, виживаність в асоціаціях з найпростішими у необробленій воді була вище для всіх штамів при температурі +25°C. Це, можливо, пов'язано з наявністю оптимальних умов для репродукції найпростіших при даному температурному режимі.

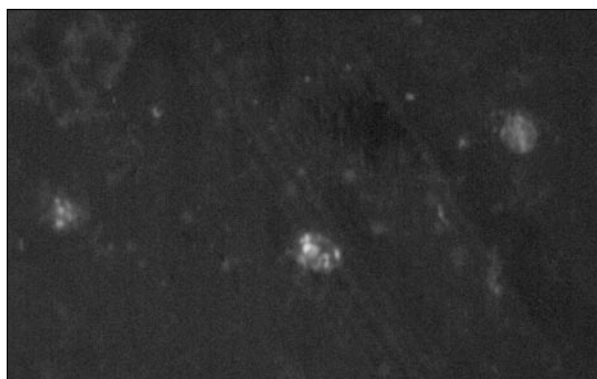


Рисунок 1. Штам *F. tularensis* 15Г при культивуванні з найпростішими (збільшення $\times 900$, фарбування специфічною туляремією флюоресцуючою сироваткою)

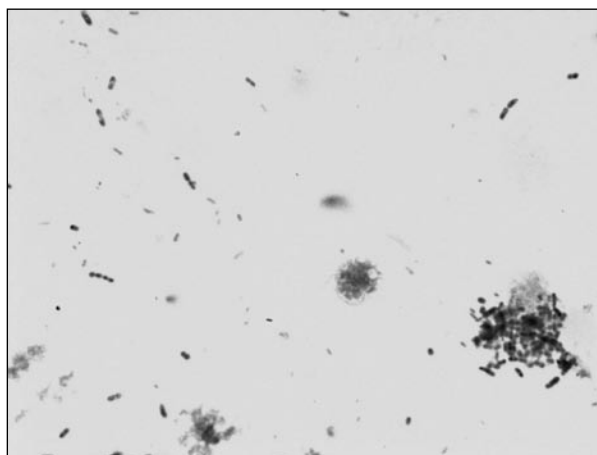


Рисунок 2. Штам *Y. pestis* EV при культивуванні з найпростішими (збільшення $\times 900$, фарбування 1% водним розчином метиленового синього)

Бактерії туляремії виявляли у пробах з необробленою водою протягом всього строку спостереження. Усереднені показники по 6 дослідженим штамам *F. tularensis* представлено на рис. 3. В ємностях із стерилізованою водою починаючи з 25–27 доби провести індикацію штамів шляхом висівів на поживні середовища не вдалося. Три штами було виділено через біопробу (з повторних пасажів).

Штам *Y. pestis* EV відносно досліджених штамів *F. tularensis* в цілому був менш стійким у водному середовищі при заданих умовах. Але при культивуванні в зразках нативної води (з найпростішими та супутньою мікрофлорою) реєстрація колоній збудника при висівах на поживні середовища була від 17 до 19 діб. При культивуванні в стерилізованій воді цей строк становив від 9 до 13 діб.

Результати дослідження резистентності бактеріальних агентів до хлорантоїну при сокультивуванні з найпростішими представлені в таблиці.

Як видно з приведених даних, для отримання бактерицидного ефекту відносно патогенних мікроорганізмів в асоціаціях з найпростішими, необхідно збільшення мінімальної концентрації хлорантоїну порівняно з діючою на суспензію чистих культур. Отримані результати дозволяють припустити, що регламентовані концентрації дезінфектантів для проведення термінового знезараження води при використанні бактеріальних агентів в цілях біотероризму, будуть неефективними, оскільки їх випробування, як правило, проводять на чистих культурах, не враховуючи існування мікроорганізмів в складі біоплівки та асоціаціях з протозою. З іншого боку підвищення концентрацій дезінфектантів може бути неможливим в зв'язку з перевищенням порогової токсичності для людини та тварин.

Висновок

Для штамів *F. tularensis* в асоціаціях з найпростішими встановлено довготривале збереження

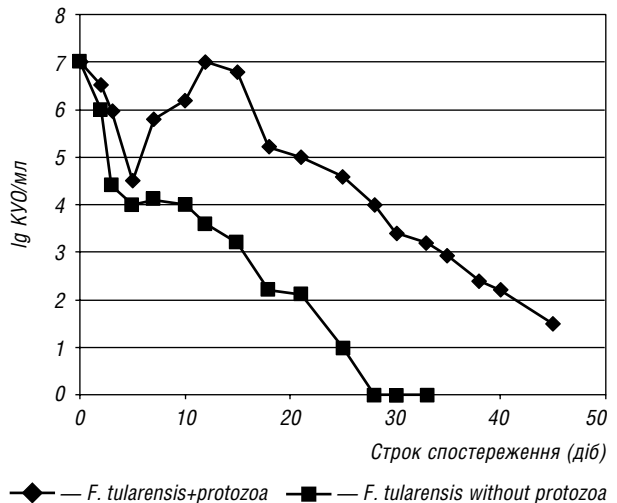


Рисунок 3. Вживаність *F. tularensis* в асоціаціях з найпростішими і в стерилізованій воді при температурі +25°C

високих концентрацій мікробних клітин (понад 30 діб). Штам *Y. pestis* EV менш адаптований до збереження життєздатності в асоціаціях з найпростішими (11 діб).

За результатами порівняльного вивчення стійкості штамів *F. tularensis* і *Y. pestis* до хлорантоїну в планктонних культурах і в асоціаціях з протозою встановлено значне збільшення резистентності збудника до дезінфектанту в асоціаціях — в середньому від 500 до 1000 разів. Встановлено можливість персистенції досліджених штамів *F. tularensis* та штаму *Y. pestis* EV з найпростішими при заданих умовах, з їх підвищенням резистентності до хлорантоїну (в порівнянні з чистими культурами) від 50 до 100 разів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з необхідністю розробки науково-методичних підходів для оцінки дезінфектантів, перспективних для використання при надзвичайних ситуаціях з урахуванням реальних умов існування біологічних патогенних агентів.

Таблиця. Мінімальна бактерицидна концентрація хлорантоїну при дії на суспензію патогенних мікроорганізмів в експериментальних водних екосистемах в асоціаціях з найпростішими та в чистих культурах

Штами мікроорганізмів	Концентрація хлорантоїну	
	Чиста культура мікроорганізмів	Культура мікроорганізмів в асоціації з найпростішими
<i>F. tularensis</i>	0,1%	10%
<i>Y. pestis</i> EV	0,1%	5,0%

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М., Копча В. Биотерроризм: медична протидія. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. — 300 с.
2. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика / О.В. Бухарин // Журнал микробиологии. — 2000. — № 4. — С. 4–7.
3. Каминская А.А. Паразитизм в простейших Burkholderia серасіа в зависимости от факторов окружающей среды / А.А. Каминская // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов “Окружающая среда и здоровье”. — Суздаль, 2005. — С. 66–68.
4. Онищенко Г.Г. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза / Г.Г. Онищенко, Л.С. Сандахчиев, С.В. Нетесов, Р.А. Мартынюк // Вестник РАН. — 2003. — Т. 73, № 3. — С. 195–204.
5. Barbeau J. Biofilms augment the number of free-living amoebae in dental unit waterlines / J. Barbeau, T. Buhler // Res. Microbiol. — 2001 — № 152. — P. 753–760.
6. Schwartz T. Formation of natural biofilms during chlorine dioxide and u.v. disinfection in a public drinking water distribution system / T. Schwartz, S. Hoffman, U. Obst // J. Appl. Microbiol. — 2003. — Vol. 95 (3). — P. 591–601.
7. Taylor S.S. Faction of Acanthamoeba castellanii with Mycobacterium bovis and M. bovis BCG and survival of M. bovis within the amoebae / S.S. Taylor, L.J. Ahonen, A.A. Frans F.A., de Leij, J.W. Dale // Appl. Environ. Microbiol. — 2003. — P. 4316–4319.
8. Tezcan-Merdol D. Uptake and replication of Salmonella enterica in Acanthamoeba rhyodes / D. Tezcan-Merdol, M Ljungstrom., J. Winiecka-Krusnell, E. Linder, L. Engstrand, M. Rhen // Appl. Environ. Microbiol. — 2004. — Vol. 70 (6). — P. 3706.
9. Wang W. Mobility of protozoa through narrow channels / W. Wang, L.M. Shor, E.J. Le Boeuf, J.P. Wikswo, D.S. Kosson // Appl. Environ. Microbiol. — 2005. — Vol. 71 (8). — P. 4628–4637.

РОЛЬ ПРОТОЗОА В ЦИРКУЛЯЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ БИОТЕРРОРИЗМА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

V.A. Пушкина, Е.А. Егорова, Н.Н. Маньковская, В.А. Самойленко
ГУ “Украинский научно-исследовательский противочумный институт
им. И.И. Мечникова МЗ Украины”, Одесса, Украина

Установлена возможность персистенции штаммов *Yersinia pestis EV* и *Francisella tularensis v. holarctica* в различных видах простейших при их совместном культивировании в модельных водных экосистемах.

Ключевые слова: биотерроризм, микробная ассоциация, protozoa, дезинфекция.

THE ROLE OF PROTOZOA IN THE CIRCULATION OF POTENTIAL BIOTERRORISM AGENTS OF BACTERIAL NATURE IN THE ENVIRONMENT

V.A. Pushkina, O.O. Yegorova, N.N. Mankovskaya, V.A. Samoylenko

SI “I.I. Mechnikov Ukrainian Anti-Plague Research Institute of the Ministry of Health of Ukraine”, Odessa, Ukraine

The possibility of *Yersinia pestis EV* and *Francisella tularensis v. holarctica* strains persistence in different species of protozoa during their co-culture in model aquatic ecosystems was determined.

Key words: bioterrorism, microbial association, protozoa, disinfection.

УДК 613.32:614.445(477.74)

А.В. Мокиенко¹, Л.И. Засыпка², Н.Д. Вегержинская², И.И. Вернигора², Л.П. Мельник²

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТАМИНАЦИИ ВОДЫ ОТКРЫТЫХ ВОДОЕМОВ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ ПРОСТЕЙШИМИ И ГЕЛЬМИНТАМИ

¹ГУ “Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины”, г. Одесса;

²Одесская областная санитарно-эпидемиологическая служба

В работе представлена характеристика загрязнения открытых водоемов Одесской области простейшими и гельминтами. Обоснована необходимость проведения систематического мониторинга загрязнения лиманов этими биологическими контаминантами с применением современных методов исследований.

Ключевые слова: открытые водоемы, контаминация, простейшие, гельминты.

С каждым годом проблема загрязнения поверхностных водоемов Украины возбудителями паразитарных заболеваний и гельминтозов приобретает все большую актуальность. Например, по данным В.С. Борисенко с соавт. [1], на территории обслуживания СЭС Приднепровской железной дороги за 2001–2007 гг. 20,6% проб воды были положительными.

Результаты исследований проб воды поверхностных водоемов 1 и 2 категории на наличие ооцист криптоспоридий в г. Одессе и Одесской области за 2000–2004 гг. свидетельствуют об обнаружении этих биологических контаминантов в 1 пробе из 7 и в 6 из 69 проб соответственно [2].

Оценка загрязненности воды водоисточников цистами и ооцистами кишечных патогенных простейших как результат апробации метода иммуномагнитной сепарации биологического материала (пробы воды — 25–50 л из источников водоснабжения гг. Москвы и Череповца) с применением моноклональных антител к цистам и ооцистам патогенных кишечных простейших показала положительные результаты в 30% проб воды [4].

Ооцисты криптоспоридий обнаруживаются в неочищенных (до 103 ооцист/л) и очищенных (до 102 ооцист/л) сточных водах различных регионов США. Природные воды поверхностных водоемов содержат в среднем от 20 до 91, родники — до 4, подземные воды — до 0,3 ооцисты/100 л. Во время

эпидемий отмечается увеличение их содержания в питьевой воде в 100—1000 раз (до 900 ооцист/100 л [6]). Идентификация ооцист криптоспоридий и гьярдий в поверхностных водоисточниках показала выявление *Giardia spp.* и *Cryptosporidium spp.* в 81% и 87% образцов воды соответственно [12].

Материалы и методы

Оценку паразитарной и гельминтной контаминации воды открытых водоемов проводили по данным лаборатории медицинской паразитологии Одесской областной СЭС. За период 2000–2011 гг. всего проанализировано 528 проб, выявлено 94 позитивных пробы (17,8%); всего анализов 2108, позитивных 108 (5,1%). Исследования проводили согласно требований соответствующего методического документа [7].

Результаты и их обсуждение

При выраженном полиморфизме полученных данных представляется необходимым обратить внимание на два обстоятельства. Первое: тенденция к росту числа проб и анализов сопровождается относительной стабильностью позитивных проб (табл. 1, рис. 1). Второе: несмотря на применение недостаточно чувствительного метода выявления возбудителей (Крымская росинка), обращает внимание достаточно высокий процент позитивных находок для цист *Cryptosporidium spp.* (27,9%), сопоставимый с результатами иммуномагнитной сепарации с применением моноклональных антител [4].

Результаты выявления возбудителей паразитарных заболеваний и гельминтозов в воде лиманов и озер Одесской области за 2000–2011 гг. показывают: из общего числа (91 проба воды) 18 (19,8%) были позитивными, а из 364 анализов (91 на 4 вида возбудителей) — 26 (7,1%). Видовой спектр возбудителей представлен в табл. 2.

В результате исследования проб рапы и пелоидов Шаболатского (Будакского) лимана установлено

© А.В. Мокиенко, Л.И. Засыпка, Н.Д. Вегержинская, И.И. Вернигора, Л.П. Мельник

Таблиця 1. Видовой спектр возбудителей паразитозов и гельминтозов и частота их выделения из воды открытых водоемов Одесской области (2000–2011 гг.)

Возбудители	Всего позитивных проб	% позитивных находок
<i>Ascaris lumbricoides</i>	20	16,4
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	10	8,2
<i>Toxocara canis</i>	9	7,4
<i>Enterobius verunii</i>	6	4,9
<i>Fasciola hepatica</i>	1	0,8
Личинки стронгиллят	1	0,8
<i>Lambliа intestinalis</i>	7	5,7
<i>Blastocystis hominis</i>	16	13,1
<i>Entamoeba histolitica</i>	1	0,8
<i>Entamoeba coli</i>	16	13,1
<i>Cryptosporidium spp.</i>	34	27,9

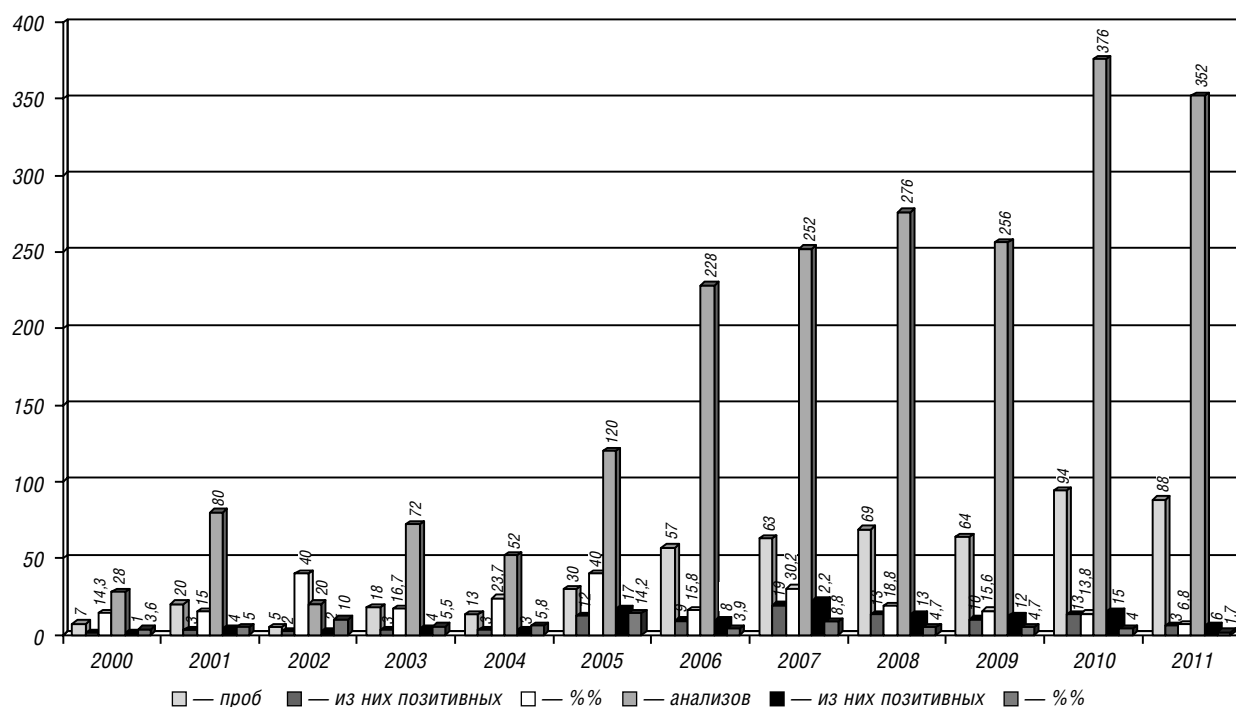


Рисунок 1. Результаты санитарно-паразитологических исследований проб воды открытых водоемов Одесской области (2000–2011 гг.)

Таблиця 2. Возбудители паразитарных заболеваний и гельминтозов, которые выявлены в воде лиманов и озер Одесской области за 2000–2011 гг.

Возбудители	Число позитивных находок
<i>Toxocara canis</i>	4
<i>Ascaris lumbricoides</i>	5
<i>Enterobius verunii</i>	1
<i>Lambliа intestinalis</i>	1
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Entamoeba coli</i>	7
<i>Cryptosporidium spp.</i>	7

наличие в лечебных грязях *Ascaris lumbricoides* (50 в 1 кг образца) и онкосфер тениид (50 в 1 кг образца); в рапе — *Cryptosporidium* spp. (1 в 25 л рапы).

С нашей точки зрения, интерпретация полученных данных более адекватна с точки зрения оценки методов идентификации возбудителей паразитозов и гельминтозов. Конспективный анализ таких методов на примере эпидемически значимых ооцист криптоспоридий по данным зарубежных источников показывает следующее.

Использование различных методов позволяет существенно оптимизировать выявление ооцист криптоспоридий: иммунофлюоресцентная детекция [14] дает возможность правильной идентификации подлинных изображений ооцист в 81–97% образцов; метод клеточных культур [9] позволил установить значительную вариабельность инвазионной способности ооцист: для переменных 50%-х инфекционных доз она колебалась от 40 до 614 ооцист; этот же метод [11] показал наличие инфекционных *C. parvum* oocysts в 40% сбрасываемых дезинфицированных сточных водах (в среднем семь ооцист/100 л); метод Gelman Envirocheck (HV) для больших объемов воды [10] создал возможность выделения ооцист криптоспоридий в 36–75% образцов малокоштамированных вод, а эпифлюоресцентная микроскопия с использованием специфических антител [13] — для идентификации в воде резервуаров ооцист от 1 до 10/100 л.; метод обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) позволил обнаружить ооцисты криптоспоридий в 100, 66,7

и 50% образцов очищенной воды из различных точек отбора [8].

До настоящего времени этой проблеме в Украине не уделяется должного внимания [3]. Отчасти потому, что ооцисты криптоспоридий (в частности) в соответствующем нормативном документе [5] входят в общую группу “патогенные кишечные простейшие”, тогда как их необходимо выделять и нормировать отдельно.

Выводы

Данные литературы и результаты проведенных исследований свидетельствуют, что простейшие и гельминты являются значимыми биологическими контаминантами поверхностных водоемов, в том числе лиманов, рапы и пелоиды которых являются бальнеологически ценными природными лечебными ресурсами. Это подчеркивает необходимость систематического мониторинга загрязнения этими возбудителями с применением современных методов исследований.

Перспективы дальнейших исследований.

Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований контаминации воды открытых водоемов и других водных объектов простейшими и гельминтами, в том числе питьевой воды на этапах очистки, обеззараживания и транспортировки, и взаимосвязи с заболеваемостью населения гастроэнтероколитами невыясненной этиологии. Следует признать необходимым изучение биоцидной эффективности средств обеззараживания воды, в том числе, диоксида хлора по отношению к простейшим и гельминтам.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Борисенко В.С.* Санитарно-паразитологический мониторинг в Днепропетровской области / В.С. Борисенко, О.П. Борисенко, Н.А. Романюха [и др.] // Міжнар. мед. журн. Спецвипуск: Матер. наук.-практ. семінару “Паразитарні інвазії та їх профілактика”, м. Харків, 2–3 липня 2009 р. — С. 32–33.
2. До питання про гігієнічну значущість контамінації води ооцистами криптоспоридій / Мокієнко А.В., Засипка Л.І., Бешко Н.І. [и др.] // Збірка тез доповідей наук.-практ. конф. “Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України”. — Київ, 2005. — С. 177–178.
3. *Мокиєнко А.В.* Паразитарные контаминанты питьевой воды: оценка риска и методов обеззараживания / А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко // Питьевая вода. — 2008. — № 1(43). — С. 2–13.
4. Оценка загрязненности воды водоисточников цистами и ооцистами кишечных патогенных простейших / Новосильцев Г.И., Сергиев В.П., Романенко Н.А. [и др.] // Тез. докл. IV Междунар. конгресса “Вода: экология и технология” (ЭК-ВАТЭК-2000). — М.:Сибирь Инт. — 2000. — С. 764–765.
5. Про затвердження Державних санітарних норм та правил “Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною” 2.2.4–171–10. — Наказ МОЗ України від 12 травня 2010 року № 400.
6. *Романенко Н.А.* О необходимости включения ооцист криптоспоридий в число показателей эпидемической безопасности питьевой воды / Н.А. Романенко, В.П. Сергиев, Ю.А. Рахманин // Гигиена и санитария. — 2001. — № 1. — С. 18–19.
7. Санітарно-паразитологічні дослідження води питної. Методичні вказівки МВ 10.10.2.1–076–00 від 09.11.2000 р. — 17 с.
8. *Ali M.A.* Detection of enteric viruses, Giardia and Cryptosporidium in two different types of drinking water treatment facilities / M.A. Ali, A.Z. Al-Herrawy, S.E. El-Hawaary // Water Research. — 2004. — Vol. 38, № 18. — P. 3931–3939.
9. Detection of Infectious Cryptosporidium Oocysts by Cell Culture Immunofluorescence Assay: Applicability to Environmental Samples / Schets F.M., Engels G.B., During M. [et

- al.] // Applied and Environmental Microbiology. — 2005. — Vol. 71, № 11. — P. 6793–6798.
10. DiGiorgio C.L. Cryptosporidium and Giardia Recoveries in Natural Waters by Using Environmental Protection Agency Method 1623 / C.L. DiGiorgio, D.A. Gonzalez, C.C. Huit / Applied and Environmental Microbiology. — 2002. — Vol. 68, № 12. — P. 5952–5955.
 11. Infectious Cryptosporidium parvum Oocysts in Final Reclaimed Effluent / Gennaccaro A.L., McLaughlin M.R., Quintero-Betancourt W. [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. — 2003. — Vol. 69, № 8. — P. 4983–4984.
 12. Le Chevallier M.W. Occurrence of Giardia and Cryptosporidium spp. in Surface Water Supplies / M.W. Le Chevallier, W.D. Norton, R.G. Lee // Applied and Environmental Microbiology. — 1991. — Vol. 57, № 9. — P. 2610 — 2617.
 13. The detection of Cryptosporidium oocysts and Giardia cysts in cistern water in the U.S. Virgin Islands / Crabtree K.D., Ruskinb R.H., Shawc S.B. [et al.] // Water Research. — 1996. — Vol. 30, № 1. — P. 208–216.
 14. Widmer K.W. Identification of Cryptosporidium parvum Oocysts by an Artificial Neural Network Approach / K.W. Widmer, K.H. Oshima, S.D. Pillai // Applied and Environmental Microbiology. — 2002. — Vol. 68, N 3. — P. 1115–1121.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТАМІНАЦІЇ ВОДИ ВІДКРИТИХ ВОДОЙМ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ НАЙПРОСТІШИМИ І ГЕЛЬМІНТАМИ

А.В. Мокиєнко¹, Л.І. Засипка², Н.Д. Вегержинська², І.І. Вернигора², Л.П. Мельник²

¹ДУ “Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації і курортології МОЗ”, м. Одеса

²Одеська обласна санітарно-епідеміологічна служба МОЗ України

У роботі представлена характеристика забруднення відкритих водойм Одеської області найпростішими і гельмінтами. Обґрунтована необхідність проведення систематичного моніторингу забруднення відкритих водойм цими біологічними контамінантами із застосуванням сучасних методів досліджень.

Ключові слова: відкриті водойми, контамінація, найпростіші, гельмінти.

THE CHARACTERISTIC OF POLLUTION OF WATER OF OPEN RESERVOIRS OF THE ODESSA REGION BY PROTOZOA AND HELMINTS

A.B. Mokyenko¹, L.I. Zasyпка², N.D. Vegerzhinska², I.I. Vernigora², L.P. Melnic²

¹SI “Ukrainian Research Institute for medical Rehabilitation and Resort Therapy” Ministry of Health of Ukraina

²Odessa regional sanitary-and-epidemiology station Ministry of Health of Ukraina

In work the characteristic of pollution of open reservoirs of the Odessa area by protozoa and helminths is presented. Necessity of carrying out of regular monitoring of pollution of open reservoirs these biological contaminants with application of modern methods of researches is proved.

Key words: open reservoirs, contamination, protozoa, helminths.

УДК [57.088.5–035.37] 595.132–599.731.1 (632.95.021.1–621.385.833.2)

О.П. Данько, В.Ф. Марієвський, А.М. Зарицький, Г.В. Сопіль

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ОБОЛОНЦІ ЯЄЦЬ АСКАРИДИ СВИНЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ОВОЦИДІВ (ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ)

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

Методом електронної мікроскопії встановлені структурні зміни оболонки яєць *Ascaris suum* під впливом овоцидів на прикладі дії різних концентрацій водних розчинів аміаку.

Ключові слова: яйця *Ascaris suum*, водні розчини аміаку, структурні зміни, електронна мікроскопія.

Для встановлення механізму дії овоцидів на яйця гельмінтів необхідно врахувати особливості їхньої будови. Проте, незважаючи на значну різноманітність форм і розмірів яєць окремих

© О.П. Данько, В.Ф. Марієвський, А.М. Зарицький, Г.В. Сопіль

геогельмінтів, будова оболонок, які захищають статевозрілий зародок, практично однакова [2].

Найбільш складною є оболонка яєць аскариди, яка має такі шари: зовнішній — білковий або епітеліальний, внутрішній — ліпоїдний або волокнистий. Між цими шарами виділяють три, так звані, глянцеваві шари. На думку М.М. Заводського, зовнішні оболонки виконують функцію механічного захисту. Внутрішня оболонка, на відміну від інших оболонок, має здатність вибірково пропускати всередину яйця кисень та затримувати різні хімічні речовини [6].

У попередній роботі [4] нами були експериментально встановлені овоцидні властивості деяких дезінфектантів, до складу яких входять хімічні речовини різних класів, які широко використовуються на практиці. Характер структурних змін в оболонці яєць аскариди після дії дезінфектантів ми вивчали за допомогою світлової мікроскопії. Але при цьому детальне вивчення змін у оболонці яєць було утруднено через світлооптичне спотворення, пов'язане з неоднорідністю хімічного складу оболонок [1, 5]. Тому для більш глибокого і детального вивчення деструктивних змін в оболонці яєць гельмінтів під дією овоцидів, до яких належить аміачна вода [3], та розкриття механізму їх дії ми використали метод електронної мікроскопії.

Мета дослідження — визначити механізм дії овоцидів за допомогою електронно-мікроскопічного вивчення деструктивних змін в оболонці яєць аскариди свині після дії на них аміачної води різної концентрації.

Матеріали та методи

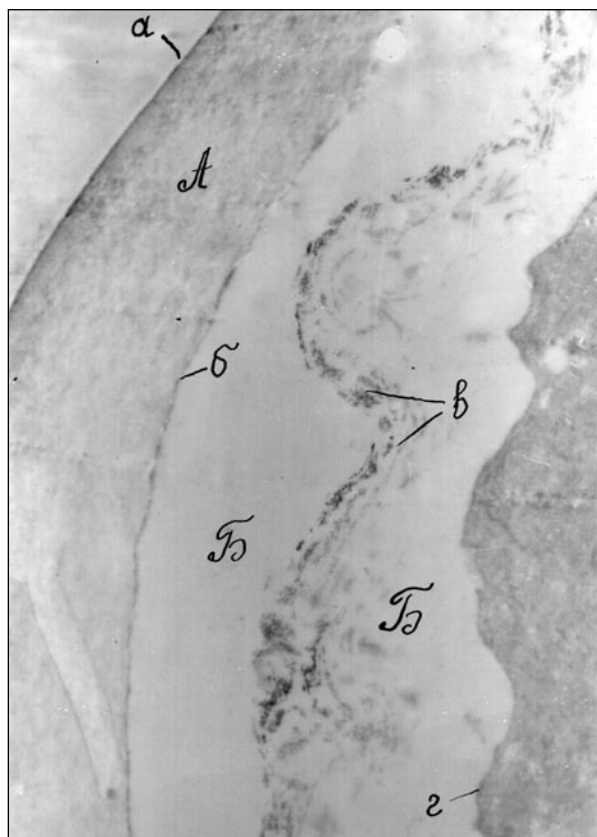
До пробірок пастерівською піпеткою вносили по 1000 статевозрілих яєць аскариди свиней. У кожну пробірку додавали 2 дм³ водного розчину аміаку таких концентрацій: 25%, 12,5%, 6,3%, 3,1%, 1,5% при температурі 18–20°C. Через 48 год. яйця відмивали центрифугуванням у дистильованій воді триразово. Для проведення електронно-мікроскопічного дослідження отриману після 48 год. експозиції і відмиту водою завесь яєць 5 год. фіксували в 4% розчині формальдегіду і промивали розчином Хенкса на центрифугі. Потому препарати фіксували 36 год. в 2% розчині чотирьохокисю осмію. Далі їх промивали та фарбували 16 год. насиченим розчином ураніацетату в 70° спирті. У подальшому здійснювали проводку через ряд спиртів — 70°, 90° та 100° по 2 год. Полімеризація препаратів у суміші епон-аралдіт проходила при температурі 30°, 50°, 80°C. Зрізи

готувалися на ультрамікромомі “Ультратом Ш” ЛКБ і фарбувалися цитратом свинцю. Препарати досліджували в електронній мікроскопі ЕОМ-100Л. Було досліджено 12 препаратів. У якості контролю досліджено 2 препарати яєць аскариди, які утримувалися у фізіологічному розчині.

Результати та їх обговорення

На електронній мікрофотографії показана оболонка контрольних яєць свинячої аскариди. Оболонка є структурою з двох масивних шарів: зовнішнього — щільного кутикулярного шару (А) і внутрішнього — гомогенного шару (Б), всередині якого видна смуга, яка складається з важів електронно щільної речовини (в), що ділить собою внутрішній шар на дві частини (рис. 1).

Структура масивних шарів розмежована системою трьох мембран. Кутикулярний шар оболонки має зовнішню (а) і внутрішню мембрану (б), що відокремлює його від внутрішнього шару



* — А — зовнішній чи кутикулярний шар з ущільненою зовнішньою частиною; Б — внутрішній шар: а — мембрана зовнішнього шару (кутикула); б — внутрішня мембрана кутикулярного шару; в — прошарок осмієфільної речовини у внутрішньому шарі; г — жовткова мембрана внутрішнього шару.

Рисунок 1. Електронна мікроскопія оболонки інтактного яйця свинячої аскариди. Контроль. (10 000х)*

(Б). Внутрішній шар відділяється від овоплазми жовтковою мембраною (г).

Після дії 1,5% водного розчину аміаку спостерігається деяке набухання кутикулярного шару (А) при збереженні зовнішньої мембрани (а). Внутрішній шар оболонки яйця (Б) зберігається, але електронно щільна смуга (в) руйнується, залишаючи після себе тонкий шар речовини. Відбувається деструкція жовткової мембрани (рис. 2).

При дії 3,1% і 6,3% водними розчинами аміаку (рис. 3) зовнішня (а) і внутрішня (б) мембрани кутикулярного шару (А) зберігаються, набуваючи хвилястої форми (рис. 3 б). Кутикулярний шар набухає, внутрішній шар оболонки (Б) містить залишки електронно щільної речовини (в) і втрачає гомогенність, відбувається відмежування щільної речовини, що надавала йому вигляд розшарування (рис. 3 а). Реєструються альтернативні зміни в овоплазмі — поява невеличких згустків аморфно щільної речовини (рис. 3 б). Жовткові кулі зберігають звичайний вигляд (рис. 3 а).

При дії 12,5 і 25% водних розчинів аміаку (рис. 4) спостерігаються різні стадії руйнування структури яйця. Зовнішня мембрана кутикулярного шару потовщується, місцями відшаровується від кутикулярного

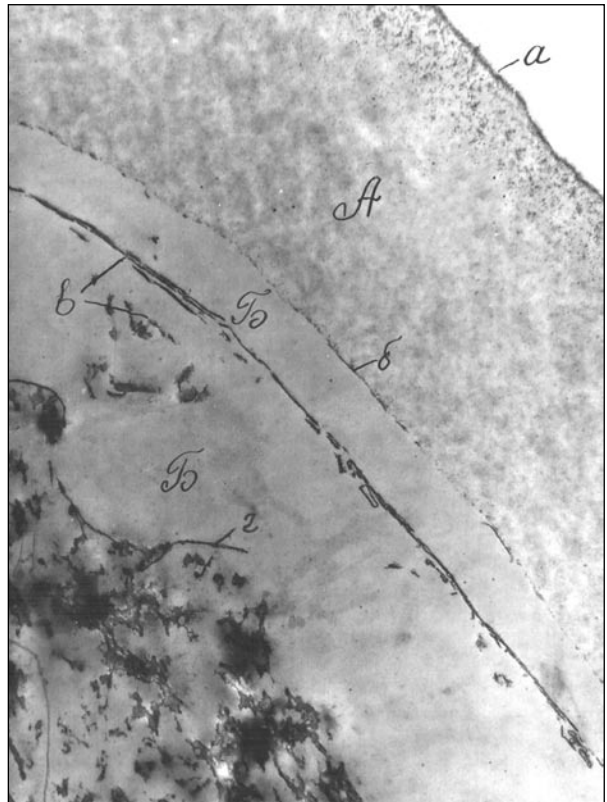
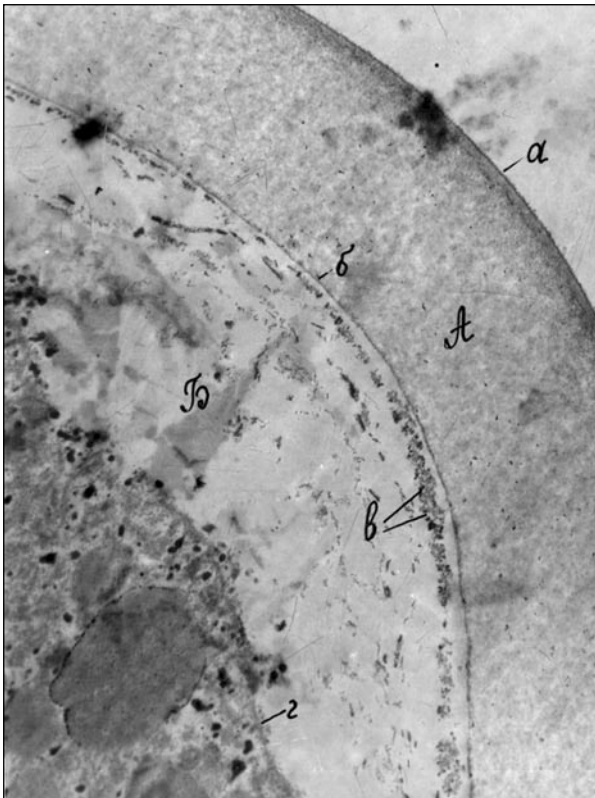
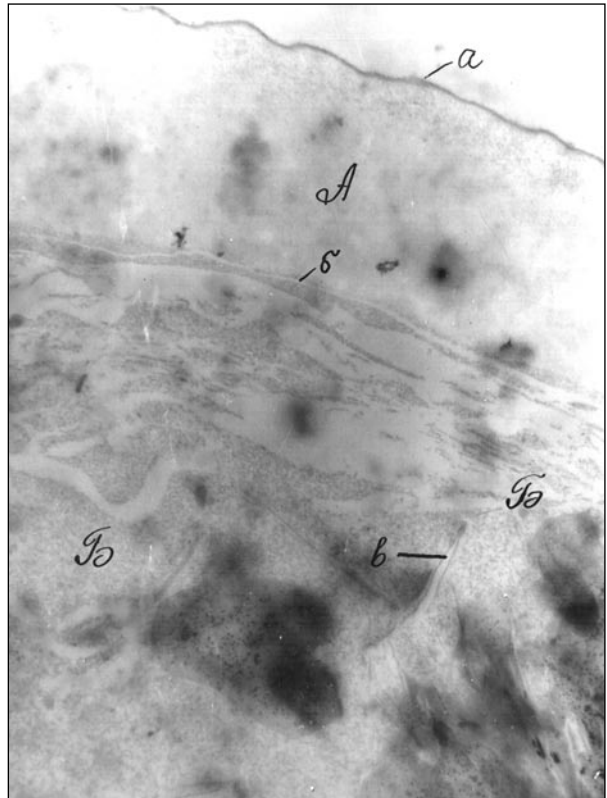


Рисунок 2. Яйце аскариди після дії 1,5% розчину аміаку. (10 000x)*

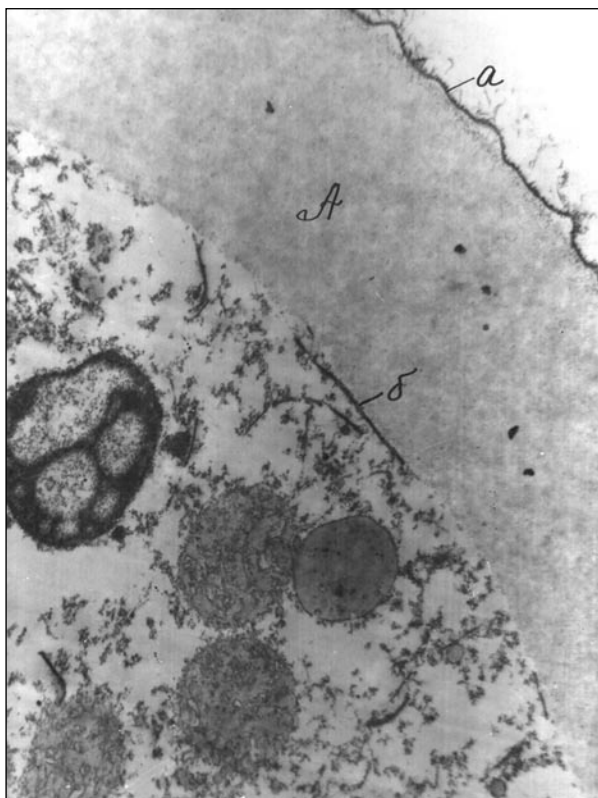


а

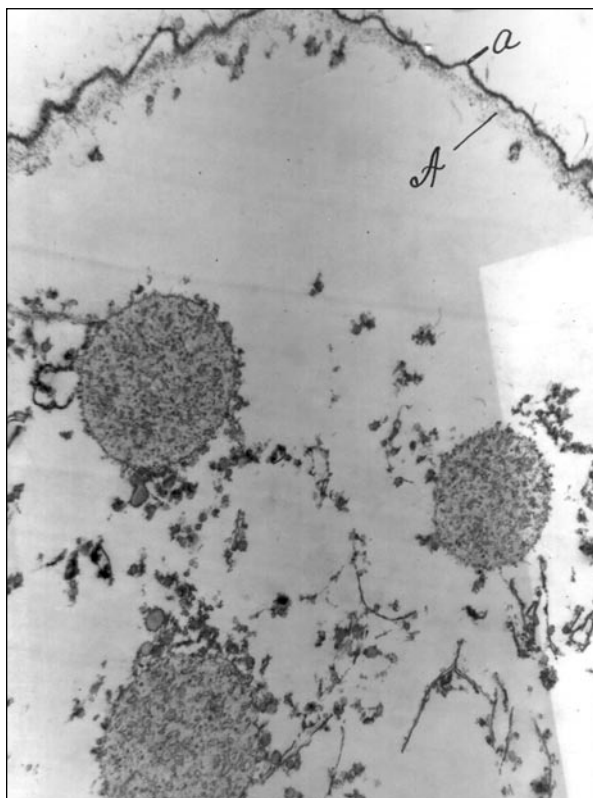


б

Рисунок 3. Яйце аскариди після дії 3,1% (а) і 6,3% (б) розчинів аміаку. (10 000x)*



а



б

Рисунок 4. Яйце аскариди після дії 12,5% (а) і 25% (б) розчину аміаку. (10 000x)

шару (рис. 4 а), утворюючи складки на його поверхні, відбувається її розволокнення (рис. 4 б).

Внутрішня мембрана (б) або руйнується (рис. 4 а), або зникає (рис. 4 б). Внутрішній гомогенний шар (Б) повністю зазнає деструкції і овоплазма опиняється в безпосередньому контакті з кутикулярним шаром (рис. 4 б), який у свою чергу надалі повністю руйнується. Таким чином, залишки овоплазми виявляються вміщеними в тонкий мішок, що утворюється зовнішньою мембраною зовнішнього шару кутикулою (рис. 4 б). Спостерігається повна деструкція овоплазматичних елементів.

Висновки

1. Деструктивні зміни, що відбуваються в оболонці яєць аскариди при дії протягом 48 годин зростаючих концентрацій водних розчинів аміаку, розвиваються у відцентровому напрямі: 1,5% — викликає порушення з боку жовткової мембрани; 3,1% і 6,3% — викликають деструкцію внутрішнього шару з дифузним розподілом осмієфільного ком-

понента. Подальше підвищення концентрації веде до руйнування внутрішньої мембрани і гомогенного внутрішнього шару. Зовнішній шар розволокнюється і набуває з кутикулою складчастого вигляду, зберігаючи при цьому свою безперервність, так як є найбільш стійким компонентом оболонки.

2. Ультраструктурні порушення оболонки яєць аскариди свідчать про такий механізм дії водних розчинів аміаку — аміак безперешкодно проходить через зовнішні шари оболонки, руйнує внутрішні шари і, проникаючи всередину яйця, викликає загибель зародка.

Перспективи подальших досліджень полягають в пошуку овоцидів серед хімічних речовин, які відносяться до різних хімічних груп з різними фізико-хімічними властивостями, та їх поєднань, в т.ч. дезінфектантів, які проявили високу овоцидну активність в лабораторних умовах і є нетоксичними для людини і тварин з урахуванням виявленого механізму їх дії та розробка способів знезараження від яєць гельмінтів об'єктів довкілля

ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнецов С.В. Гистологическое и электронномикроскопическое исследование яиц паразитических нематод в процессе их раннего онтогенеза и изучение оволок-

сических свойств некоторых антгельминтиков. — Автореф. дис. канд. биол. наук. — Москва, 1980. — 14 с.

2. *Мозговой А.А.* Аскариды животных и человека и вызываемые ими заболевания / А.А. Мозговой. — Москва : Издательство Академии Наук СССР, 1963. — С. 344.
3. Обезвреживание фекалий от яиц аскарид и власоглава в выгребных уборных водным раствором аммиака: Информационный листок / М.Н. Мельник, Ю.А. Барштейн, В.А. Булгаков [и др.]. — Киев, 1980, вып. 1/6/.
4. Пошук дезінфікуючих засобів з овоцидною дією щодо яєць аскариди та вивчення морфологічних змін у них / В.Ф. Марієвський, О.П. Данько, І.М. Локтева [та ін.] // Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби). — 2010. — № 3 (11). — С.
5. *Симонов А.П.* Структура яиц аскаридий и гетеракисов и разработка методов дезинвазии птичников при аскаридозе и гетеракидозе кур. // Вопр. санитарной гельминтологии: Сб. работ. — Москва, 1968. — С. 179–190 (139).
6. *Сопрунов Ф.Ф.* Молекулярные основы паразитизма / Ф.Ф. Сопрунов. — Москва: “Наука”. — 1987. — С. 223.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОБОЛОЧКЕ ЯИЦ АСКАРИДЫ СВИНЕЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ОВОЦИДОВ (ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ)

О.П. Данько, В.Ф. Марієвський, А.М. Зарицкий, Г.В. Сопил

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

Методом электронной микроскопии установлены структурные изменения оболочки яиц *Ascaris suum* под влиянием овоцидов на примере действия различных концентраций водных растворов аммиака.

Ключевые слова: яйца *Ascaris suum*, водные растворы аммиака, структурные изменения, электронная микроскопия.

STRUCTURAL CHANGES IN THE SHELL OF ASCARIS EGGS PIGS UNDER THE INFLUENCE OF OVOCIDES (FOR DATA ELECTRON MICROSCOPY)

O.P. Danko, V.F. Marievskiy, A.M. Zaritskiy, A.V. Sopil

State Institution “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology

and Infectious Diseases of NAMS Ukraine”, Kyiv

Using electron microscopy the structural changes in shell eggs *Ascaris suum* under the influence of ovocides an example of different concentrations of aqueous solutions of ammonia.

Key words: eggs of *Ascaris suum*, aqueous solutions of ammonia, structural changes, electron microscopy.

УДК 616.98:579.881:616–036.22:616–076

Е.А. Вербенец

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА МАРСЕЛЬСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

Городская инфекционная больница, г. Севастополь

В статье представлены новые подходы к диагностике марсельской лихорадки, способствующие оптимизации эпидемиологического надзора. Описан новый метод диагностики марсельской лихорадки с помощью гистологического исследования первичного аффекта.

Ключевые слова: марсельская лихорадка, эпидемиологический надзор, эпидемиологические и клинические особенности, гистологическое исследование.

Марсельская лихорадка — широко распространенный в мире риккетсиоз. Эндемиче-

ские очаги марсельской лихорадки приурочены к влажным субтропическим прибрежным районам Средиземного, Черного и Каспийского морей (Алжир, Болгария, Греция, Грузия, Египет, Израиль, Испания, Диван, Ливия, Марокко, юг России, Тунис, Турция, Украина, Франция). Случаи марсельской лихорадки регистрируются в Азии (Индия, Китай, Пакистан, Таиланд, Япония), в некоторых странах Тропической Африки (Ангола, Гвинея, Зимбабве, Камерун, Кения, Кот д'Ивуар, Мозамбик, Нигерия, Судан, Уганда, Эфиопия, ЮАР).

© Е.А. Вербенец

В Украине марсельская лихорадка распространена в Крыму и в г. Севастополе и за последние 10 лет лидирует среди других заболеваний риккетсиозной этиологии. Однако клиническая диагностика марсельской лихорадки затруднена, а существующие методы ее лабораторного диагностирования еще не совершенны. Об этом свидетельствует тот факт, что большинство больных при поступлении в инфекционный стационар имеют множество разнообразных предварительных диагнозов: ОРВИ, аллергодерматит, лихорадка неясного генеза, Ку-лихорадка, инфекция мочевыводящих путей и др.

Поскольку затруднена ранняя диагностика заболевания, отмечается большая частота ошибочных диагнозов, не проводятся своевременные и полноценные противоэпидемические мероприятия.

Таким образом, изучение клинико-эпидемиологических особенностей марсельской лихорадки с целью совершенствования методов ее диагностики, как одного из элементов эпидемиологического надзора, в настоящее время представляется весьма актуальным.

Целью работы является оптимизации эпидемиологического надзора за марсельской лихорадкой путем использования методов ранней диагностики заболевания с учетом эпидемиологических особенностей и клинической картины данной болезни.

Материалы и методы

Обследовано 125 больных в возрасте от 12 до 75 лет, поступивших на стационарное лечение в Севастопольскую городскую инфекционную больницу в 2000–2009 годах. Предварительный диагноз устанавливали по данным эпидемиологического анамнеза, истории развития болезни, объективного осмотра и обследования, по результатам лабораторных (общих анализов крови и мочи, биохимического исследования крови — определения билирубина, АЛТ, АСТ, тимоловой пробы, С-реактивного белка, сиаловых кислот) и инструментальных методов исследования (электрокардиографии, рентгенографии). Подтверждение этиологического диагноза проводилось серологическим методом (РСК с антигеном из *R. sibirica*) в лабораториях особоопасных инфекций Севастопольской и Крымской санэпидстанций. Гистологическое исследование образцов первичного аффекта проводилось на базе кафедры патологической анатомии ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

Диагноз марсельской лихорадки (МЛ) у половины больных был подтвержден серологически,

у остальных больных — на основании клинико-эпидемиологических данных.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что среди заболевших МЛ преобладали больные в возрасте от 50 до 79 лет, преимущественно занятые уходом за домашними животными или работающие на приусадебном участке, где есть условия для заражения. Среди заболевших преобладали женщины, пенсионеры, неработающие, работники интеллектуального труда и коммунального хозяйства.

Наиболее частым прокормителем для клещей (резервуаром инфекции) для всех больных являлись собаки, но в 14 случаях прокормителями служили — кошки, козы, коровы.

Предполагаемым местом заражения у большинства больных был частный дом, затем благоустроенная квартира, дачный участок, где содержатся собаки и кошки, которые не обработаны противоклещевыми средствами. Заражение у 60 больных произошло при уходе за собаками, больные снимали с них клещей и давили их, что возможно способствовало трансмиссивному и аэрогенному механизмам передачи инфекции.

Исследование клещей *Rhipicephalus sanguineus*, собранных в очагах МЛ, проводилось методом иммунофлюоресценции. Возбудитель *R. conorii* был выявлен в 5 (38,4%) пулах. Это доказывает, что собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus* является резервуаром возбудителя *R. conorii*.

У больных на начальном этапе и в период разгара болезни был характерен полиморфизм жалоб. Повышение температуры тела отмечено у 121 чел. (96,8%), головная боль — у 60 чел. (48%), слабость — у 68 чел. (54,4%), общее недомогание — у 22 чел. (17,6%), ломота в теле — у 14 чел. (11,2%), снижение аппетита — у 26 чел. (20,8%), что свидетельствует о выраженном интоксикационном синдроме, имеющем место при данной болезни. Степень выраженности интоксикационного синдрома у обследованных больных была различной.

Клиническая триада при МЛ, как правило, представлена сыпью, первичным аффектом, регионарным лимфаденитом.

Сыпь встречалась у 124 (99,2%) и носила пятнисто-папулезной характер с геморрагическим компонентом, появлялась, чаще всего на 3–5-е сутки, что соответствует литературным данным. В то же время у семи обследованных нами больных сыпь появилась в первый день болезни, что

может свидетельствовать о возможности раннего появления сыпи при данном заболевании. Продолжительность сыпи составила в среднем от 6 до 15 дней. После исчезновения сыпи пигментации на теле не было.

Первичный аффект встречался у 88 (70,04%) больных и представлял собой некротический струп, окруженный валиком гиперемии, образующийся на месте укуса клеща. Локализация его разнообразна, но чаще всего он отмечался на верхних (12,5%) и нижних (27,2%) конечностях, держался на коже в течение 10–20 дней.

Увеличение регионарных лимфоузлов встречалось в 65 (55,2%) случаев и зависело от дня болезни. Чем позднее госпитализировался больной, тем оно было менее выраженным. Лимфоузлы при данном заболевании увеличиваются незначительно, в основном до 0,5–1,0 см. При аэрогенном механизме заражения патологические изменения наблюдались на конъюнктиве глаз (конъюнктивит не симметричный), и слизистой ротоглотки проявляющиеся гиперемией зева у 38 (30,4%) больных.

Изменения со стороны соматических органов были незначительными, возникали редко в виде бронхитов, пневмоний, приглушенности тонов сердца, гипотонии, болей в животе, диареи, гепатомегалии.

Диагноз “марсельская лихорадка” выставлялся нами на основании клинико-эпидемиологических особенностей, и положительных серологических показателей. При исследовании сывороток крови в РСК с антигеном из *R. sibirica* титры антител были различными, их уровень зависел от сроков болезни. Результаты серологического обследования больных представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, достоверно чаще отмечается положительная 1-я сыворотка, чем 2-я в срок болезни до 15 дней ($p_1 < 0,01$), а третья сыворотка отрицательная ($p_2 < 0,01$). В срок болезни

от 16 до 30 дней наоборот отмечается чаще положительная 2-я, а особенно 3-я сыворотка ($p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$). Можно предположить, что чем больше проходит времени от момента заражения, тем выше вероятность лабораторного подтверждения данного заболевания. Таким образом, оптимальным сроком для наиболее достоверного серологического подтверждения является 16–30 день.

Изучения гистологического строения первичного аффекта проведено нами у 13 больных, для чего были взяты участки кожи из области первичного аффекта в разные дни болезни. Приготовленные гистологические препараты, окрашивали гематоксилином и эозином. Данные, полученные нами, сравнивали с описанными У.Ф. Левра [7].

Исследованные участки дермы и эпидермиса первичного аффекта имели следующие характерные особенности. В некоторых препаратах эпидермис был некротизирован, инфильтрирован полиморфно ядерными лейкоцитами, которые в незначительном количестве проникли в роговой слой эпидермиса. В некротическом детрите, пропитанном фибрином, визуализировались юные и активно делящиеся эпидермоциты. В эпидермисе отмечалась диффузная умеренно выраженная нейтрофильная инфильтрация, которая встречалась практически во всех препаратах, взятых с 6-го по 13-й дни болезни. В препаратах также наблюдались зозинофильные гомогенные участки некроза эпителиоцитов, которые располагались преимущественно вблизи дермо-эпидермальной границы (рис. 1).

У.Ф. Левром, в ходе изучения кожных высыпаний, возникших вследствие укуса насекомого, в эпидермисе также была обнаружена псевдоэпителиоматозная гиперплазия.

В дерме обследованных больных наблюдалась выраженная лимфолейкоцитарная инфильтрация (преимущественно нейтрофильные гранулоциты),

Таблица 1. Зависимость появления серо положительных сывороток от сроков обследования больных

Сыворотки	1 сыворотка (n=27)		2 сыворотка (n=56)		3 сыворотка (n=40)	
	п	%	п	%	п	%
Дни болезни						
до 15	21	77,8 $p_1 < 0,01$	17	30,4 $p_2 < 0,01$	0	0
от 16 до 30	6	22,2 $p_3 < 0,01$	39	69,6 $p_4 < 0,01$	45	100

Примечание: $p_1 < 0,01$ достоверность различия между 1-й и 2-й сыворотками в срок до 15 дней; $p_2 < 0,01$ достоверность различия между 2-й и 3-й сыворотками в срок до 15 дней; $p_3 < 0,01$ достоверность различия между 1-й и 2-й сыворотками в срок от 16 до 30 дней; $p_4 < 0,01$ достоверность различия между 2-й и 3-й сыворотка в срок от 16 до 30 дней;

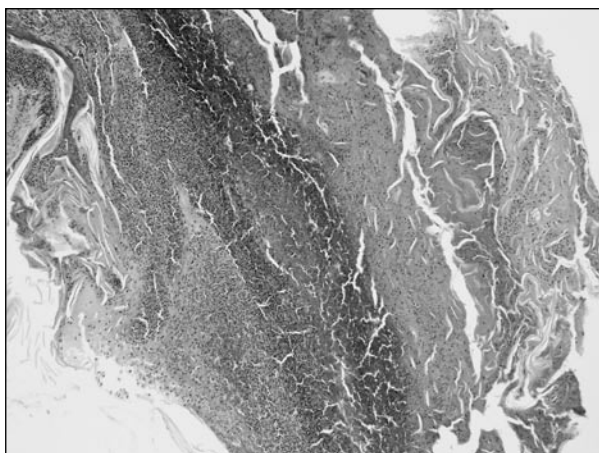


Рисунок 1. Эозинофильные участки некроза эпидермиса

которая отмечалась в основном в сосочковом слое и на границе эпидермиса и дермы, во всех препаратах, взятых с 6 по 13 день болезни (рис. 2).

Инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, а особенно плазматическими клетками встречалась значительно реже. С восьмого дня болезни наблюдался слабо выраженный интерстициальный отек, обнаруживались мелкие кровоизлияния, зерна гемосидерина, визуализировались расширенные и полнокровные сосуды с явлениями стаза, сладжа и микротромбоза, окруженные муфтоподобными лимфогистиоцитарными инфильтратами. Также отмечался межуточный отек, лейкоцитарная инфильтрация, участки некроза (изъязвления), скопления фибрина, некротического детрита. Коллагеновые волокна дермы были частично разрушены уже с 6 дня болезни, разобщены, имели гомогенный эозинофильный вид. В отдельных срезах материал был фрагментирован, представлен некротическим детритом, фибрином, лейкоцитами (рис. 3).

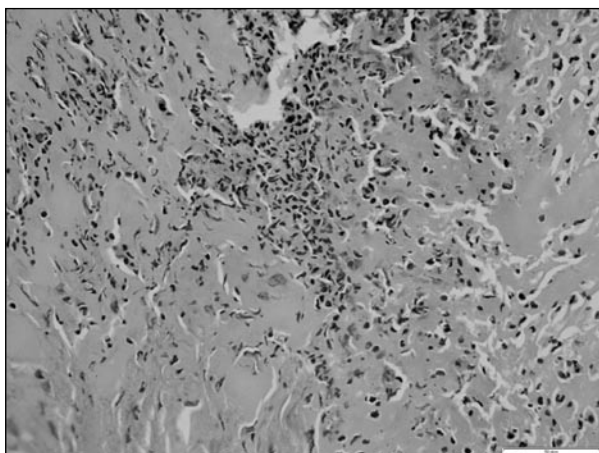


Рисунок 2. Нейтрофильная инфильтрация сосочкового слоя дермы

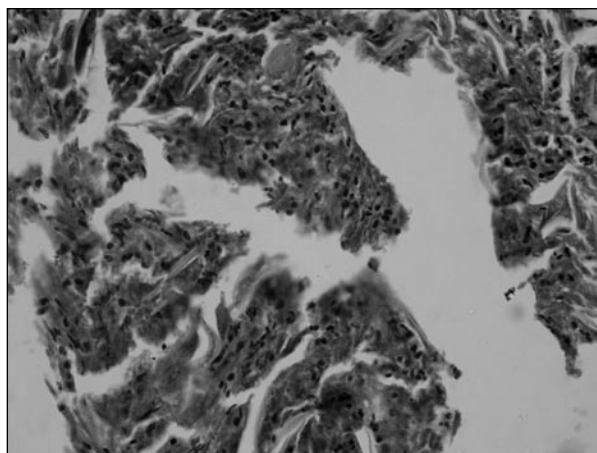


Рисунок 3. Фрагментированные участки дермы

Изучая гистологическое строение дермы, У.Ф. Левер наблюдал в ней густой гранулематозный инфильтрат, часто простирающийся в подкожную жировую клетчатку и состоящий преимущественно из эозинофилов и плазматических клеток, а также из лимфоцитов и гистиоцитов. В некоторых высыпаниях обнаруживались большие лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Для патогистологических изменений при МЛ в дерме пациентов с укусами клещом свойственно инфильтрирование ее гистиоцитами, нейтрофилами и лимфоцитами, значительно реже наблюдается инфильтрация плазматическими клетками. Также в дерме первичного аффекта при МЛ отмечается наличие межклеточного отека, деструкция коллагеновых волокон, расширение сосудов с явлениями сладжа, стаза и микротромбоза. Это свидетельствует о выраженном экссудативном воспалении в дерме первичного аффекта у больных МЛ.

Выводы

1. Несмотря на характерный полиморфизм жалоб на начальном этапе и в период разгара МЛ, при опросе они встречаются не у всех больных, что свидетельствует о различной степени выраженности интоксикационного синдрома.

2. Установлено, что наиболее достоверные результаты серологического исследования на наличие антител к *R. sibirica* у больных МЛ могут быть получены на 16–30 день болезни.

3. Клиническая триада при МЛ, как правило, сохраняется и представлена сыпью, первичным аффектом, регионарным лимфаденитом. Определенные трудности диагностики возникают при обнаружении “аффекта” без укуса насекомым (пациенты не могут подтвердить факт укуса). Вместе с тем учитывая, что

первичный аффект, имеющий характерное морфологическое строение, является одним из основных клинических признаков, это можно использовать для ранней диагностики марсельской лихорадки.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в улучшении ранней диагностики марсельской лихорадки, как одного из элементов эпидемиологического надзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аветисова А.С.* Из наблюдений над марсельской лихорадкой / А. С. Аветисова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1952. — № 12. — С. 26–31.
2. *Андреев М.Ф.* Клинические и эпидемиологические наблюдения над марсельской сыпной лихорадкой / М.Ф. Андреев // Клиническая медицина. — 1941. — Т. 19. — С. 80–88.
3. *Гафарова М.Т.* Сучасні аспекти епідеміології марсельської гарячки / М.Т. Гафарова // Інфекційні хвороби. — 2004. — № 3. — С. 5–8.
4. *Гафарова М.Т.* Эпидемиологические и клинические особенности марсельской лихорадки в Крыму / М.Т. Гафарова, Н.Я. Резанова, И.Ю. Андрухив // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. КГМУ им. С. И. Георгиевского. — Симферополь, 2001. — Т. 137, ч. I. — С. 85–88.
5. *Здрадовский П.Ф.* Учение о риккетсиях и риккетсиозах / П. Ф. Здрадовский, Е. М. Голиневич. — М.: Медицина, 1972. — С. 264–278.
6. К вопросу диагностики марсельской лихорадки / М.Т. Гафарова, Е.Л. Гошко, Н.Я. Резанова [и др.] // Сучасні інфекції. — 2002. — № 4. — С. 36–39.
7. *Леввер У.Ф.* Гистопатология кожи / У.Ф. Леввер — Л.: Медицина, 1958. — С. 152.
8. *Лобан К.М.* Важнейшие риккетсиозы человека / К.М. Лобан — Л.: Медицина, 1980. — С. 219–238.
9. Histopathology and immunopathology of skin biopsy specimens in Mediterranean spotted fever / J. Dujella, M. Morovij, B. Dželalija [et al.] // Acta virologica. — 1991. — Vol. 35. — P. 566–572.
10. *Raoult D.* Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases / D. Raoult, V. Roux // Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 10. — P. 694–719.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА МАРСЕЛЬСЬКОЮ ЛИХОМАНКОЮ

О.А. Вербенець

Міська інфекційна лікарня, м. Севастополь

В статті описані методи діагностики марсельської лихоманки, з яких новим є гістологічне дослідження первинного афекту. Всі описані в статті методи сприяють кращому виявленню хворих та диференціальній діагностиці захворювання, як одного з елементів епідеміологічного нагляду за марсельською лихоманкою.

Ключові слова: марсельська лихоманка, епідеміологічний нагляд, клінічні та епідеміологічні особливості, гістологічне дослідження.

NEW APPROACHES TO OPTIMIZATION OF EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION OF THE MARSEILLES FEVER

E.A. Verbenets

City infectious hospital, Sevastopol

In the given article methods of diagnostics of the Marseilles fever are described. From which histological research of primary affect is new. All described methods in the article promote to the best revealing of patients, differential diagnostics of this disease, as one of an element of epidemiological supervision of the Marseilles fever.

Key words: Marseilles fever, epidemiological supervision, clinical and epidemiological peculiarities, histological research.

УДК 616.831.9(477.74)

Т.В. Чабан¹, К.М. Усиченко¹, О.В. Гедзул², В.Є. Мацюк², В.В. Титаренко²

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАННОСТІ НА ГНІЙНІ ТА СЕРОЗНІ МЕНІНГІТИ ЗА ДАНИМИ ОДЕСЬКОЇ МІСЬКОЇ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКЦІЙНОЇ ЛІКАРНІ

¹Одеський національний медичний університет,²Одеська міська клінічна інфекційна лікарня

У роботі представлені дані про захворюваність на гнійні і серозні менінгіти, їх етіологічну структуру, летальність за період 2001–2011 рр. У 80% хворих на гнійні і 67% хворих на серозні менінгіти етіологію захворювання встановити не вдалося. Високі показники летальності реєструвалися у хворих на пневмококовий менінгіт (29%) і у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (8%).

Ключові слова: менінгіт, гнійний, серозний, захворюваність, летальність.

Проблема нейроінфекцій є однією з найактуальніших у сучасній інфектології. Розповсюдженість серед осіб молодого віку, тривалий період непрацездатності, необхідність диспансерного нагляду та лікування в періоді реконвалесценції, достатньо великий процент летальності обумовлює важливість цього питання для сучасних лікарів.

Поліетіологічність інфекційних захворювань центральної нервової системи (ЦНС) являє певні труднощі у виборі адекватних методів діагностики й, особливо, лікування таких хворих. На жаль, використання сучасних антибактеріальних, противірусних та інших етіотропних засобів не завжди дає можливість отримати очікуваний результат лікування [8].

У розвинутих країнах середня частота гнійних менінгітів складає 3 на 100 тис. населення на рік. В Україні щорічно на менінгіти різної етіології хворіє від 800 до 1200 дітей, летальність складає 4–15%. В Росії та Україні менінгококовому менінгіту належить біля 60% випадків бактеріальних менінгітів, *S. pneumoniae* — 30% та *H. influenzae* — біля 10%. З кожним роком зростає також число гнійних менінгітів нез'ясованої етіології, при яких виділити збудника не вдається [6].

Етіологічним фактором вірусних менінгітів найчастіше бувають віруси Коксакі, ЕСНО, інші ентеровіруси, вірус епідемічного паротиту, герпесвіруси, віруси так званих “дитячих” інфекцій.

Слід зазначити, що з кожним роком зростає частка менінгітів на фоні ВІЛ-інфекції, а туберкульозний менінгіт займає друге місце серед уперше виявлених форм туберкульозної інфекції [7].

Метою роботи було дослідження основних показників захворюваності на гнійні та серозні менінгіти за даними Одеської міської клінічної інфекційної лікарні, а саме поширеність різних збудників, обсяг та якість діагностичних та лікувальних заходів, показники летальності.

Матеріали та методи

З метою підвищення якості діагностики та лікування, всі хворі з попереднім діагнозом “менінгіт” госпіталізуються в діагностичне відділення Одеської міської клінічної інфекційної лікарні (ОМКІЛ), при наявності нестабільних показників центральної гемодинаміки — у відділення реанімації. Проаналізовані карти стаціонарних хворих та дані річних звітів за період з 2001 по 2011 роки. З дослідження були виключені хворі на генералізовані форми менінгококової інфекції.

Результати та їх обговорення

Протягом десятиріччя (2001–2011 рр.) на лікуванні знаходилось 1576 хворих на менінгіти різної етіології, з них — 237 (15%) хворих на гнійні менінгіти та 1339 (85%) хворих на серозні менінгіти.

Серед хворих на гнійні менінгіти найбільшу частку склали хворі на менінгіти невстановленої етіології — 190 хворих (80%) та хворі на пневмококовий менінгіт — 56 хворих (23,6%). Серед хворих переважали дорослі (в середньому 70%).

Як правило, хворі були госпіталізовані у перші 3 дні хвороби (73% хворих). У 54% випадків діагноз був встановлений на догоспітальному етапі, але попередній діагноз був не завжди вірним. Найчастіше зустрічалися такі варіанти: “менінгізм” — 36%, “пневмонія” — 2%, “гостре кишкове захворювання” — 5%, “гарячка неясного генезу” — 3%.

© Т.В. Чабан, К.М. Усиченко, О.В. Гедзул, В.Є. Мацюк, В.В. Титаренко

Слід зазначити, що з класичних менінгеальних ознак у періоді звернення до лікарні тільки ригідність потиличних м'язів спостерігалась у 100% хворих. Далі за частотою виявлення відмічався симптом Керніга, симптоми Брудзинського верхній та нижній (відповідно 76% та 64%). Дуже рідко визначали симптом Брудзинського середній. У багатьох хворих спостерігались підвишені сухожилкові рефлекси, розширення рефлекторних зон, зниження черевних рефлексів.

У 78,2% хворих на гнійні менінгіти спостерігався тяжкий перебіг хвороби, у 21,8% — середньо тяжкий перебіг хвороби, легкого перебігу хвороби не встановлено.

У діагностиці менінгітів провідна роль належить аналізу спинномозкової рідини з визначенням загальноклінічних, цитологічних, біохімічних показників та використанням бактеріологічного методу. За даними літератури, санація ліквору найчастіше відмічалася в кінці 2-го — початку 3 тижня хвороби (51% хворих), у деяких хворих (20%) зникнення запальних ознак ліквору відмічалася в пізніший термін [1, 2, 3, 4].

Згідно галузевих уніфікованих стандартів у лікуванні хворих на гнійні менінгіти використовували антибіотики широкого спектру дії (найчастіше — цефтріаксон, карбапенеми, сучасні макроліди, а також фторхінолони IV покоління — гатифлоксацин), дезінтоксикаційна та дегідратаційна терапія проводилась кристалоїдними та колоїдними розчинами, при необхідності — жарознижуючи та протизапальні засоби, кортикостероїди, в періоді реконвалесценції — судинна терапія (церебролізін, пірацетам), полівітаміни [5].

За 2001–2011 рр. спостерігався достатньо високий показник летальності, який в середньому склав 29%. Всього за досліджуваний десятирічний період померло 65 хворих на гнійні менінгіти (рис. 1).

Серед хворих на серозні менінгіти переважали дорослі (82%). Протягом десятиріччя

спостерігалась поліетіологічність серозних менінгітів (табл. 1)

Як видно із таблиці 1, найбільшу частку склали серозні менінгіти невстановленої етіології — 904 хворих (67,5%). На жаль, спостерігається поступовий зріст захворюваності на туберкульозний менінгіт — 157 хворих (11,7%) та частка менінгітів при ВІЛ-інфекції — 115 хворих (8,6%). Відмічались спорадичні випадки корового, паротитного, краснушного менінгітів, один випадок гарячки Західного Нілу (серологічно підтверджений лабораторією епідеміології карантинних та інших особливо небезпечних інфекцій Українського науково-дослідницького протичумного інституту ім. І. Мечнікова. В 2009–2011 роках спостерігалось підвищення захворюваності на ентеровірусні менінгіти — всього 118 хворих (8,8%).

Слід зазначити, що в середньому у хворих на серозні менінгіти найчастіше спостерігався середньотяжкий перебіг хвороби — 83,2%, тяжкий — у 14,2% легкий — у 2,6% випадків.

Санація ліквору у хворих на серозні менінгіти найчастіше відмічалася в перші два тижні хвороби (80% хворих), у 20% хворих зникнення запальних ознак у лікворі відмічалася пізніше. Для діагностики серозних менінгітів, крім загальноприйнятих, використовувались вірусологічні та серологічні методи.

В лікування хворих на серозні менінгіти використовувались у складі етіотропної терапії: протівірусні засоби (валацикловір) та індуктори ендogenous інтерферону при підтверженні вірусної етіології захворювання, протитуберкульозні антибіотики (стрептоміцин, ріфампіцин). Всім хворим була призначена дезінтоксикаційна та дегідратаційна терапія, в періоді реконвалесценції — судинна терапія (церебролізін, пірацетам), полівітаміни.

На рис. 2 наведені дані про кількість хворих та померлих від серозних менінгітів по роках.

У 2008–2011 рр. спостерігалось зростання показнику летальності, що пов'язано зі збільшенням

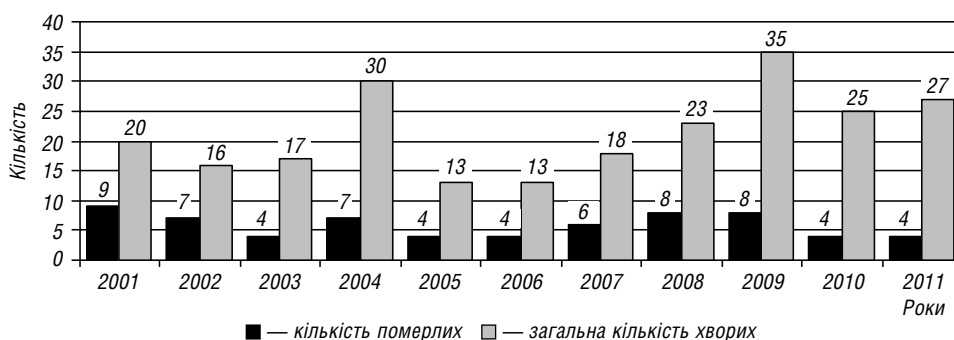


Рисунок 1. Кількість хворих та померлих від гнійних менінгітів по роках

Таблиця 1. Етіологія серозних менингітів (2001–2011 рр.)

Етіологія	Кількість хворих по роках												всього
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	%	
Невстановленої етіології	65	75	95	79	86	92	114	87	55	87	69	68	904
Туберкульозний	6	6	9	10	14	16	15	16	27	21	17	11	157
Коровий	–	1										0,1	1
Краснушний			3									0,2	3
Паротитний								1				0,1	1
Криптококковий							3	2	5	7	3	1,6	20
Герпетичний								3	1	4	6	1	14
Менингіт при ВІЛ-інфекції					5			26	25	26	33	8,6	115
ЕСНО	4							39	15	36	24	8,9	118
Грип Н1N1									4		1	0,4	5
Гарячка Західного Нілу							1					0,1	1
Всього	71	82	107	89	105	108	133	178	132	181	153		1339

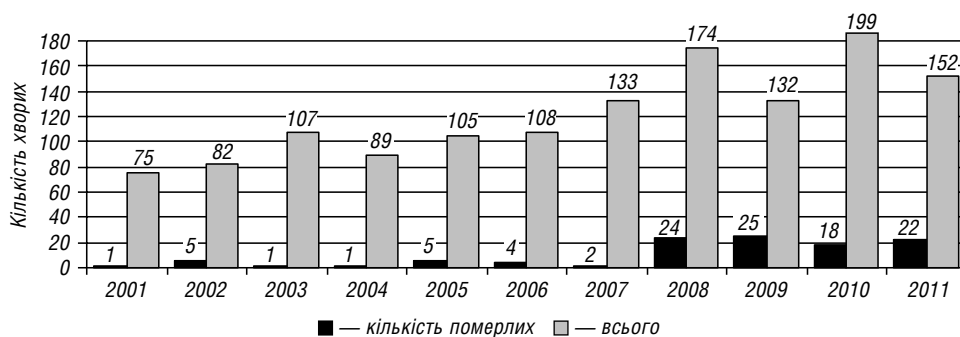


Рисунок 2. Кількість хворих та померлих від серозних менингітів по роках

хворих на туберкульозний менингіт та ВІЛ-інфекцію: всього за період 2001–2011 рр. померло 108 хворих на серозні менингіти, в середньому показник летальності склав — 8%.

Висновки

1. За даними ОМКІЛ частина хворих на серозні менингіти в загальній захворюваності на менингіти більша, ніж хворих на гнійні менингіти.

2. Збудником гнійних менингітів найчастіше є пневмокок, серозних менингітів — ентеровіруси, збудник туберкульозу та вірус імунодефіциту

людини. Але, методи лабораторної діагностики менингітів не завжди дозволяють встановити етіологію захворювання — частка гнійних менингітів невстановленої етіології складає 80%, серозних — 67%.

3. Спостерігаються високі показники летальності серед хворих на гнійні менингіти та зростання цього показнику серед хворих на серозні менингіти, переважно у хворих з імунодефіцитом.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні сучасної етіологічної структури гнійних та серозних менингітів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. — Київ: “Здоров’я”, 2001. — Т. 1. — 854 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. — Київ: “Здоров’я”, 2002. — Т. 2. — 656 с.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. — Київ: “Здоров’я”, 2002. — Т. 3. — 902 с.
4. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. — М. ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 816 с.
5. Інфекційні хвороби: Нормативне виробничо-практичне видання. Ч II. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ “Медінформ”, 2011. — 420 с.

6. Крамарев С.О. Менінгіти у дітей / С.О. Крамарев // Здоров'я України. — 2008. — № 18(1). — С. 28–29.
7. Менингиты у детей / [под ред. И.В. Богадельникова, М.В. Лободы.] — Симферополь-Киев: Крым-Фарм-Трейддинг. — 2002. — 448 с.
8. Проблеми верифікації діагнозу при етіологічній діагностиці бактерійних менінгітів / Б.М. Дикий, Р.С. Остяк, О.Б. Дикий [та ін.] // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Під редакцією проф. В.П. Малого. — Х.: Вид-во Віровець А.П. “Апостроф”, 2011. — 300 с.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГНОЙНЫМИ И СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ ПО ДАННЫМ ОДЕССКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

¹Т.В. Чабан, ¹Е.Н. Усыченко, ²О.В. Гедзул, ²В.Е. Мацюк, ²В.В. Титаренко

¹Одесский национальный медицинский университет,

²Одесская городская клиническая инфекционная больница

В работе представлены данные о заболеваемости гнойными и серозными менингитами, их этиологической структуре, летальности за период 2001–2011 гг. У 80% больных гнойными и 67% больных серозными менингитами этиологию заболевания установить не удалось. Высокие показатели летальности регистрировались у больных с пневмококковыми менингитом (29%) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией (8%).

Ключевые слова: менингит, гнойный, серозный, заболеваемость, летальность.

THE ANALYSIS OF THE MORBIDITY OF THE PURULENT AND SEROUS MENINGITIS ON FINDING OF ODESSA MUNICIPAL CLINICAL HOSPITAL

¹T.V. Chaban, ¹E.N. Usychenko, ²O.V. Gedzul, ²V.E. Matsuk, ²V.V. Titarenko

¹Odessa National medical university,

²Odessa municipal clinical infectious hospital

The paper presents data on the incidence of purulent and serous meningitis, their etiological structure, mortality for the period 2001–2011 years. In 80% of patients with purulent and 67% of patients with serous meningitis etiology of the disease has not been established. High mortality rates were recorded in patients with pneumococcal meningitis (29%) and in patients with HIV infection (8%).

Key words: meningites, purulent, serous, morbidity rate, lethality rate.

УДК 615.33:616.832.004.14.001.4

С.П. Борщов¹, І.В. Фільчаков¹, П.В. Сініцин², Н.М. Серединська³

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КЛІНДАМІЦИНУ

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

²ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, м. Київ

³ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”, м. Київ

Публікація присвячена експериментальному дослідженню безпечності інтратекального способу введення Кліндаміцину в гостром експерименті на щурах. Встановлена безпечність інтратекального застосування дози: 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону на кілограм ваги.

Ключові слова: Кліндаміцин, безпечність, токсичність, інтратекальне введення.

Проблема лікування бактерійних (в тому числі специфічних) менінгоенцефалітів до сьогодні залишається актуальною для практичної медицини [5, 15]. Високі показники летальності та інвалідизації хворих є підтвердженням цієї проблеми [1, 5, 15]. За даними статистичної звітності менінгоенцефа-

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

літи входять до десяти найбільш значущих причин смерті від інфекційних хвороб.

Нажаль, застосування сучасних антибактерійних препаратів суттєво не вплинуло на показники летальності за важкого перебігу бактерійних менингоенцефалітів. Причиною незадовільного результату від лікування є відсутність можливості створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції при традиційних (внутрішньовенний, внутрішньом'язевий) шляхах введення антибіотиків. Це відбувається за рахунок зменшення концентрації та часткової інактивації (в першу чергу, у печінці) препаратів при розподіленні в органах і тканинах організму. При цьому, властивості гематоенцефалічного бар'єру також призводять до значного зниження концентрації антибіотиків у ЦНС, а для деяких препаратів гематоенцефалічний бар'єр є повністю непроникним. На нашу думку, можливим шляхом подолання цієї проблеми є інтратекальне введення антибіотиків.

Існують повідомлення про ефективне застосування антибіотиків інтратекально при бактерійних менингоенцефалітах [2, 8, 11]. Водночас, є заперечення проти цього способу лікування. Одним із аргументів противників інтратекального застосування антибіотиків є можливий токсичний вплив препаратів за даного способу введення.

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

Матеріали і методи

У досліджах використовували самців нелінійних білих щурів, масою 200–230 г. Виходячи з мінімально достатньої кількості тварин, для подальшої статистичної обробки отриманих результатів, експеримент проведено на 12 щурах (6 — група дослідження та 6 — група контролю) [3, 4, 12]. У дослідженнях використано препарати: “Далацин Ц” (Кліндаміцин), 1 ампула — 2 мл — 300 мг речовини, виробництва “Pfizer” (США), серія № Y00577 та “Дексаметазон”, виробництва “KRKA” (Словенія), в 1 мл — 4 мг діючої речовини, серія A48020 [7].

Щурам, що перебували під хлоралгідратним наркозом (300,0 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно) у третій шлуночок мозку під стереотаксичним контролем було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю 23 калібру з мандреном [14]. Операції проводилися на приладі для стереотаксичних досліджень СЭЖ-5 (виробництва „Дослідного підприємства Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАН України”). Після жорсткої фіксації голови

тварини за допомогою вушних і різцевих затискачів відкривали верхню поверхню черепа і визначали точку введення канюлі, яка знаходилась на відстані 0,5 мм каудально від брегми. Фіксували горизонтальні, вертикальні і фронтальні координати, які визначали за атласом De Groot. Після цього розпочинали свердління кісткової тканини за допомогою бору. Зліва і справа від отвору висвердлювалися невеликі заглиблення для шурупів (#1–72×1/8”), необхідних для фіксації канюлі в акрилоксиді. Через отриманий отвір за допомогою ін'єкційної голки обережно відводили венозний синус від центра отвору і вводили спрямовуючу сталеву канюлю 23 калібру. Отвір заливали акрилоксидом, після затвердіння якого навкруги канюлі поміщали захисну “корону”, виготовлену зі шматочка пластикової трубки придатного діаметра, і фіксували її акрилоксидом. В отвір канюлі вводили мандрен. Безпосередньо перед уведенням досліджуваних препаратів мандрен заміщали на внутрішню канюлю 30 калібру, що була попередньо заповнена відповідним розчином антибіотика.

Розчин для введення готували шляхом змішування 1 мл (150 мг) Кліндаміцину з 3 мл Дексаметазону (24 мг). Інтрацеребровентрикулярне (інтратекальне) введення препаратів проводили протягом 5 хв в об'ємі 10 мкл, що складало 0,375 мг Кліндаміцину+30 мкг Дексаметазону (на кілограм ваги — приблизно 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону). Інфузію здійснювали тричі з інтервалом 48 годин за допомогою хроматографічного шприца. Щурам контрольної групи у такий же спосіб вводили рівний об'єм апірогенного ізотонічного розчину натрію хлориду.

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

Під час другого введення препаратів (до та після інфузії) проводили реєстрацію частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД), електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували на багатофункціональному поліграфі “Nihon Kohden” (Японія) [10].

Через 48 годин після третього введення препаратів (6 діб) тварин піддослідної і контрольної груп знеживлювали декапітацією [13]. Збирали

кров для проведення біохімічних та гематологічних досліджень відповідно в суху пробірку та пробірку з антикоагулянтом (гепарин 5 ОД/мл). Визначали рівень гемоглобіну, час згортання крові, кількість еритроцитів, лейкоцитів, рівень трансаміназ — АлАТ, АсАТ, глюкози, загального білку, лужної фосфатази, креатинину, сечовини згідно описаним методикам [6, 9].

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

Результати та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, статистично достовірною відмінністю середніх значень маси між моментами вимірів — збільшення середнього значення маси між першим і другим виміром ($p < 0,01$) для обох груп. Але в той же час не виявлене статистично достовірної відмінності середніх значень маси між контрольною й дослідною групою ($p > 0,05$).

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

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

Надалі, у всіх тварин як дослідної групи, після введення Кліндаміцину, так і групи контролю, після введення фізіологічного розчину, змін клінічних показників не спостерігалось (табл. 2).

Інтратекальне введення Кліндаміцину не призводило до зміни частоти серцевих скорочень та частоти дихання і не впливало на електропровідні властивості серця (табл. 3). Отримані дані підтверджують висновок про відсутність токсичної або подразнюючої дії Кліндаміцину за інтратекального введення відповідної дози та концентрації препарату.

При дослідженні гематологічних та біохімічних показників крові контрольних та дослідних тварин статистично значущої різниці також не виявлено, про що свідчили показники дисперсійного аналізу (табл. 4).

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

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

Отримані дані слід розглядати як експериментальне обґрунтування безпечності інтратекального введення розчину Кліндаміцину для створення ефективної концентрації препарату безпосередньо у вогнищі інфекції.

Висновки:

1. Інтратекальне введення 1,875 мг Кліндаміцину + 0,15 мг Дексаметазону на кілограм ваги тварини у дослідах на білих щурах впродовж всього терміну спостереження (6 діб) не призводить до змін клінічних показників (маса та температура тіла, настороженість, роздратованість, рухова активність, частота дихання, частота серцевих скорочень, ціаноз, тремор, судоми, больовий рефлекс, екзофтальм, салівація, птоз, зміни шкіряних покривів), не впливає на електропровідну систему серця, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваного препарату.

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

Таблиця 1. Маса тіла тварин контрольної та дослідної групи

Група тварин	Час вимірювання	Середня маса (г)	Помилка середнього
Контрольна n=6	1 доба	209.33	1.975
Контрольна n=6	6 доба	212.17	2.034
Дослідна n=6	1 доба	210.67	1.975
Дослідна n=6	6 доба	215.0	2.033

Таблиця 2. Вплив Кліндаміцину за інтратекального введення на вегетативні та поведінкові функції у щурів у перші 2 години спостереження

Клінічні прояви (зміна показників)	Кількість тварин зі зміною показника							
	Контрольна група (n=6)				Дослідна група (n=6)			
	Введення препарату				Введення препарату			
	До	1-е	2-е	3-е	До	1-е	2-е	3-е
Температура тіла	0	0	0	0	0	0	0	0
Насторожуваність	0	*	0	0	0	*	0	0
Дихання	0	0	0	0	0	0	0	0
Ціаноз	0	0	0	0	0	0	0	0
Рухова активність знижена	6	0	0	0	6	0	0	0
Рухова активність підвищена	0	0	0	0	0	0	0	0
Тремор	0	0	0	0	0	0	0	0
Судоми	0	0	0	0	0	0	0	0
Больовий рефлекс	0	*	0	0	0	*	0	0
Роздратованість	0	*	0	0	0	*	0	0
Екзофтальм	0	0	0	0	0	0	0	0
Салівація	0	0	0	0	0	0	0	0
Птоз	0	*	0	0	0	*	0	0
Шкіра	0	0	0	0	0	0	0	0

Примітка: * — показник не досліджувався в зв'язку з перебуванням тварин у наркотичному сні.

Таблиця 3. Показники ЧСС, ЧД та ЕКГ під час другого інтратекального уведення Кліндаміцину

Показники		Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
ЧСС в хв. (M±m)	До введення препарату	453,0±9,6	456,8±9,6
	Після введення препарату	453,0±7,8	557,0±7,8
ЧД в хв. (M±m)	До введення препарату	81,3±1,2	82,7±1,2
	Після введення препарату	84,0±1,1	82,7±1,1
PQ мс (M±m)	До введення препарату	45,0±0,74	44,3±0,74
	Після введення препарату	43,7±0,61	44,5±0,61
QRS мс (M±m)	До введення препарату	11,83±0,44	11,83±0,44
	Після введення препарату	12,0±0,37	11,83±0,37
R мВ (M±m)	До введення препарату	0,585±0,0095	0,585±0,0095
	Після введення препарату	0,598±0,0059	0,585±0,0059

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

3. Кліндаміцин за інтратекального способу уведення не спричинює загальнотоксичного впливу, що підтверджується відсутністю загибелі щурів.

4. В експерименті доведено, що інтратекальне уведення Кліндаміцину в дозі 1,875 мг/кг з Дексаметазоном в дозі 0,15 мг/кг є безпечним.

Таблиця 4. Середні величини ($M \pm m$) гематологічних та біохімічних показників в кінці строку спостереження (6 доба) при введенні Кліндаміцину

Показники	Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
Hb г/л	143,2±1,4	145,3±1,3
Час згортання, с.	69,7±1,2	69,3±1,4
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,3±0,12	5,2±0,29
Лейкоцити, $10^9/л$	10,8±0,14	11,0±0,09
АлАт, мкмоль.ч/л	0,46±0,01	0,45±0,02
АсАт, мкмоль.ч/л	0,94±0,01	0,94±0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,44±0,13	4,47±0,17
Загальний білок, г/л	85,1±0,91	84,4±0,76
Лужна фосфатаза, мкмоль/м.л	163,3±6,4	164,2±4,9
Сечовина, ммоль/л	6,2±0,14	6,3±0,26
Креатинин, мкмоль/л	85,0±3,5	84,7±2,5

Перспектива подальших досліджень. Отримані результати є підґрунтям для розробки дизайну та протоколу проведення клінічних досліджень

з метою визначення ефективності інтратекальної терапії хворих на бактеріальні менингоенцефаліти.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Быкова Р.Н.* Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / Р.Н. Быкова, И.С. Королева, А.М. Грачева и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 55. — С. 10–13.
2. *Вашуков С.А.* Лечение и профилактика посттравматических менингитов / С.А. Вашуков, А.С. Поляшов, В.Г. Порохин // Тез. докл. VIII Всерос. съезда анестезиол.-реаниматол. — Омск. — 2002. — С. 96.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова. — Київ. — 2001. — 527 с.
4. *Западнюк И.П.* Лабораторные животные. Использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк — К.: Вища школа. — 1983. — 267 с.
5. *Иванова М.В., Вильниц А.А.* Эпидемиология бактериальных гнойных менингитов у детей: опыт Санкт-Петербурга. / Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 6. — С. 52–54.
6. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. — М.: Медицина. — 1986. — 427 с.
7. Компендиум. Лекарственные препараты 2010 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов. — Киев: Морион. — 2010. — 240 с.
8. *Кубраков К.М.* Интратекальное введение антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с менингоэнцефалитами / Кубраков К.М., Косинец А.Н., Акуленок А.В. // Новости хирургии. — 2008. — Т. 16. — № 4. — С. 86–93.
9. Методы биохимических исследований / Под ред. В.А. Прохоровой. — Л.: Изд. Ленинградского ун.-та, 1982. — 272 с.
10. *Мурашко В.В.* Электрокардиография / В.В. Мурашко, А.В. Струтинский. — М.: Медицина. — 1991. — 287 с.
11. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / Царенко С.В. — М.: Медицина. — 2006. — 352 с.
12. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы. / И.М. Трахтенберг, Р.В. Сова, В.О. Шефтель, В.А. Онищенко — М.: Медицина. — 1991. — 200 с.
13. Эвтаназия экспериментальных животных / Методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. — М.: Медицина. — 1985. — 15 с.
14. *Antunes-Rodrigues J.* Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle / J. Antunes-Rodrigues, S.M. McCann // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1970. — V. 133. — P. 1464–1470.
15. *Zahner B.* Acute meningoencephalitis—diagnosis and therapy / B. Zahner, F. Erbguth, H. Stefan // Fortschr Med. — 1995. — Mar 20. — Vol. 113(8). — P. 97–101.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ
ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНДОМИЦИНА**

С.П. Борщев¹, И.В. Фильчаков¹, П.В. Синицын², Н.М. Серединская³

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

²ГУ “Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины”, г. Киев

³ГУ “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, г. Киев

Публикация посвящена экспериментальному исследованию безопасности интратекального способа введения Клиндамицина в остром эксперименте на крысах. Установлена безопасность интратекального применения дозы: 1,875 мг Клиндамицина + 0,15 мг Дексаметазона на килограмм веса.

Ключевые слова: Клиндамицин, безопасность, токсичность, интратекальное введение.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE SAFETY INTRATECAL APPLICATION OF KLINDAMYCIN.

S. Borshchov¹, I. Filchakov¹, P. Sinitsyn², N. Seredinskaya³

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

²SI “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kiev

³SI “Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine”, Kiev

Publication is devoted to the experimental study of the safety of intrathecal method of administration of klindamycin in acute experiments on rats. Installed security applications of intrathecal dose: 1.875 mg klindamycin + 0.15 mg dexamethasone per kilogram of body weight.

Key words: klindamycin, safety, toxicity, intrathecal.

УДК 616.98:579

Д.Л. Кирик

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ РОДУ *CAMPYLOBACTER* ТА ЇХ ВПЛИВ НА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС КАМПІЛОБАКТЕРІОЗУ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Представлено аналітичний огляд літератури з проблеми біологічних властивостей кампілобактерій. Показана доцільність розробки вітчизняних схем серо- та біотипування для епідеміологічного моніторингу кампілобактеріозу. Зроблено висновок про актуальність вивчення біологічних властивостей аутохтонних штамів для розробки комплексної системи епідеміологічного нагляду.

Ключові слова: кампілобактерії, біотики, серотипи, антибіотикорезистентність, епідемічний процес.

Кампілобактеріоз — одна із найпоширеніших інфекцій людини і тварин, що характеризується переважним ураженням травного каналу та фекально-оральним механізмом передачі [19]. Кампілобактерії вперше було описано в Англії як етіологічну причину абортів сільськогосподарських тварин McFadien і Stockman у 1909 році. Перше повідомлення про кампілобактеріоз людини було подано Curtis у 1913 році, коли від двох жінок із патологією матки було ізольовано вигнуті рухомі анаеробні палички. У 1972 році з'явилися відомості про те, що кампілобактерії були виділені з фекалій хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) [2]. Smith і Taylor у 1919 році віднесли кампілобактерії до роду *Vibrio*, а у 1973 році було запропоновано нову родову назву — *Campylobacter* (*campylos* — вигнутий, *bacter* — паличка) [59].

В Україні проблема вивчення кампілобактеріозу знаходиться у початковій стадії, тому аналітичний огляд літератури із біологічних властивостей цих збудників є актуальним.

Згідно з посібником із систематичної бактеріології Бергі [77], бактерії роду віднесено до секції 2 — анаеробні (мікроаерофільні), рухомі, спіральні, вібріодні, грам-негативні бактерії. Загальна характеристика роду: тонкі, спірально вигнуті неспороутворюючі палички завтовшки 0,2–0,5 мкм і довжиною 0,5–5 мкм. Палички можуть мати один або більше витків і досягати довжини 8 мкм, можуть бути також S-подібними або нагадувати крила “чайки” при поєднанні двох клітин у короткий ланцюжок. Клітини у старих культурах утворюють

сферичні або коковидні тільця. Кампілобактерії рухомі, із характерним гвинтоподібним посуванням. Вони мають по одному полярному джгутику на одному чи обох кінцях клітини. Джгутики можуть бути в 2–3 рази довші за клітину. Для культивування кампілобактерій необхідно створити мікроаерофільні умови — концентрацію кисню — 3–6%, двоокису вуглецю — 3–5%. Деякі штами можуть рости в аеробних умовах (20% кисню), інші — у строго анаеробних [57]. Кампілобактерії — хемоорганотрофи, які не зброджують та не окислюють вуглеводи. Енергію одержують від амінокислот або проміжних продуктів циклу трикарбонових кислот. Кампілобактеріозну діарею подібного клінічного перебігу у людини спричинюють види *C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis*, які об'єднані у групу термофільних кампілобактерій [58]. Ентерит, що обумовлений видом *C. jejuni*, викликає ускладнення у вигляді полірадикулоневропатії — синдром Гієнна-Барре [17]. При септицеміях, різних ураженнях внутрішніх органів виділяли *C. fetus* та *C. rectus* [72]. У той самий час *C. concisus*, *C. venerealis*, *C. fecalis* і *C. sputorum* для людей не патогенні і є збудниками хвороб сільськогосподарських тварин або взагалі сапрофітними мікроорганізмами [48]. Виділено *C. upsaliensis*, які відрізняються за фенотипічними властивостями від інших видів роду *Campylobacter* і спричинюють діарею у 12,9% випадків [20]. У ВІЛ-інфікованих виявлено бактерії, що подібні до кампілобактерій (CLOs) [22]. Ці організми поділено на три основні ДНК-гомологічні групи. Дві з них було визначено як *C. cinaedi* та *C. fennelliae*. Третя група містить тільки один вид, який до цього часу не ідентифіковано. У ВІЛ-інфікованих гомосексуалістів виділено також *C. cryaerophilus* із *C. hyointestinalis* [16]. При біопсії шлунку виявлено групу CLOs, яку спочатку було визначено як *C. pylori*. Із слизової оболонки шлунку тхорів було виділено подібні до цієї групи мікроорганізми — *C. mustelae*. Останні два види нещодавно включено у новий вид — *Helicobacter* як *H. pylori* і *H. mustelae* [73]. Узагальнені диференційно-діагностичні ознаки різних збудників кампілобактеріозної діареї, а також не кишкових

© Д.Л. Кирик

форм у людини, за даними I. Nachamkin [55], наведено у табл. 1.

На початку 90-х років P. Vandamme, J. Deley [62] виділили окрему родину Campylobacteriaceae, куди, крім роду *Campylobacter*, було віднесено рід *Arcobacter* із двома видами *A. cryaerophilus* та *A. nitrofigilis*. Вміст G+C у ДНК цих видів становить 28–29 мол. %.

Збудники кампілобактеріозу відрізняються значним морфологічним поліморфізмом: мають форму коми, спіралеподібну, можуть бути S-подібними або схожими на крила чайки, що летить [3]. У той самий час у старих культурах переважають короткі або навіть сферичні бактерії. При детальному вивченні однієї колонії виявлено перевагу спіралеподібних клітин на периферії та коковидних бактерій — у центрі. За допомогою електронних мікрофотографій встановлено коливання розмірів окремих клітин кампілобактерій: довжини — від 0,25 до 0,5 мкм. Незважаючи на це, у 5 з 6 досліджених штамів відмічено незначну варіацію середньої довжини клітин (1,47–1,65 мкм) і тільки у одного штаму вона досягала 1 91 мкм, а саме була на 0,25 мкм більшою за середню величину, що

підрахована для 96 бактеріальних клітин. Довжина джгутиків коливалася у межах від 1,4 до 3,6 мкм (в середньому 2,5 мкм) і перевищувала довжину бактеріальних клітин у 1,3–1,6 рази.

Особливістю біологічних властивостей кампілобактерій є утворення коковидних клітин по мірі старіння культур [54]. У 3–4-х-добових культурах вдалося виявити велику кількість овальних “кововидних” клітин. Тривале культивування штамів *C. jejuni* також спричинювало утворення міні-клітин діаметром 0,1–0,3 мкм без джгутиків і нуклеоплазми. У молодих культурах, які вирощено на селективних поживних середовищах протягом 24 годин, переважали типові S-подібні або довгі спіралеподібні клітини. Необхідно відзначити, що деструктивні процеси, які відбувалися у старих культурах та супроводжувалися трансформацією спіралеподібних бактерій у кокові форми, спричинювали втрату одного джгутика. Культури, які повністю трансформувалися у кокову форму — “клітинні тіні” або “клітини-привиди”, а також сферопласти — є не життєздатними.

За культуральними властивостями кампілобактерії поділено на два типи [31]. Один утворює

Таблиця 1. Біохімічна характеристика кампілобактерії

	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. laridis</i>	<i>C. fetus</i>	<i>C. hyointestinalis</i>	<i>C. fennellia</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. cinaedi</i>
Наявність:								
оксидази	+	+	+	+	+	+	+	+
каталази	+	+	+	+	+	+	+	+
уреази	–	–	–	–	–	–	–	–
Відновлення нітратів	+	+	–	+	+	+	+	+
Продукція H ₂ S (цистеїн гідрохлорид)	+	+	+	–	+	+	+	+
<i>Ріст в мікроаерофільних умовах</i>								
25°C	–	–	–	+	–	–	–	–
42°C	+	+	+	–	+	–	–	–
Гідроліз гіпурату	+	–	–	–	–	–	–	–
Ріст на середовищі з гліцином (1%)	+	+	+	+	+	+	+	+
Гідроліз індоксилацетату	+	+	–	–	–	+	+	–
Чутливість до:								
– налідиксової кислоти	S	S	R	R	R	S	S	S
– цефалотину	R	R	R	R	R	S	S	S
Вміст G+C (мол. %)	30–33	30–33	30–32	33–35	33–36	30–32	32–36	33–36

вологі, слизові, плоскі колонії з нерівними краями, “які розповзаються”. Вони сірі, інколи набувають рожевого забарвлення (це залежить від складу поживного середовища) та не викликають лізис еритроцитів. Нерідко цей тип колоній нагадує конденсат водяної пари. У другого типу кампілобактерій колонії дрібні, випуклі, дискретні, блискучі (діаметр 1–2 мм) і також не мають гемолітичної активності. При великій кількості кампілобактерій у досліджуваному матеріалі може бути суцільний ріст у вигляді вологої прозорої плівки на поверхні щільного поживного середовища. Цю форму колоній легко ідентифікувати навіть при наявності росту контамінантної мікрофлори.

Кампілобактерії, які спричинюють захворювання у людей, є термофілами, мікроаерофілами і капнофілами. Основні збудники ГКІ людини (*C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis*) ростуть краще при утриманні їх у газовій суміші, де вміст кисню не перевищує 5–10%, але не ростуть за аеробних і суворо анаеробних умов. *C. fetus* і CLOs-мікроорганізми добре ростуть при температурі 37°C. Оптимальна температура росту для *C. jejuni*, *C. coli* і *C. laridis* становить 42–43°C. Розвиток більшості бактерій родини *Enterobacteriaceae* при такій температурі пригнічено, що полегшує виділення кампілобактерій [33].

При понижених температурах резистентність бактерій роду *Campylobacter* до дії факторів довкілля досить висока — у харчових продуктах, біологічних рідинах людини, питній і стічній водах вони зберігають життєздатність до 1,5 місяця. Установлено, що *C. jejuni* залишається життєздатним при температурі –70°C до 1 року. У той самий час ці бактерії дуже чутливі до нагрівання вище 50°C, дії прямого сонячного світла і повітря, а також висихання, низьких і високих значень рН довкілля [28].

Є окремі повідомлення про жирнокислотний спектр кампілобактерій [71]. *C. jejuni* і *C. coli*, на відміну від інших видів кампілобактерій, містять у клітинній стінці циклопропан, який визначається методом газорідинної хроматографії. В той же час установлено, що серед клітинних ліпідів кампілобактерій переважали C14:0, C16:0, C16:1 та C18:1 жирні кислоти, а циклопропан не було визначено [30].

Для диференціації *C. jejuni* від *C. coli* і *C. laridis* використано тест із гіпуратом [40]. Hodge D.S. et al. [34] для диференціації бактерій роду *Campylobacter* запропоновано тест гідролізу індоксилацетату. Позитивний тест відзначено у *C. jejuni*, *C. coli*,

C. cryaerophilus, *C. fennelliae* і *C. upsaliensis*. Тест можна успішно використовувати для диференціації окремих видів збудників кампілобактеріозу, у тому числі і для диференціації збудників зі зміненими фенотипічними властивостями.

Для диференціації штамів кампілобактерій запропоновано тест-систему, яку складено із таких біохімічних показників: гідроліз ДНК, гіпурату натрію, Твину-40, Твину-80 та продукція лужної фосфатази. Система дозволяє поділити виділені штами на 32 біотиби [1]. Це активно використовувалось при епідеміологічних розслідуваннях. В Україні вивчення біотипового розподілу циркулюючих штамів кампілобактерій не проводилось.

Як і при інших діарейних захворюваннях, в патогенезі кампілобактеріозної інфекції певне значення мають різні фактори патогенності.

Розвиток кампілобактеріозної інфекції обумовлено адгезивною активністю кампілобактерій. Вона починається з моменту попадання збудників у травну систему людини та їх прикріплення до епітеліальних клітин за допомогою джгутиків. Здатність кампілобактерій швидко колонізувати травну систему та мати адгезивну активність підтверджено у дослідках на різних експериментальних моделях тварин [6]. Установлено кореляцію між ступенем адгезивної активності *C. jejuni* і тяжкістю клінічного перебігу інфекції.

У курчат клітини *C. jejuni* виявлено не тільки у кишечнику, але і в печінці та у жовчному міхурі [4]. Колонізацію шлунково-кишкового тракту курчат *C. jejuni* установлено у 64% від кількості досліджених. Збудник виявлено у 104–107 мікробних клітин в 1 г вмісту дистального відділу кишечника, особливо у сліпій кишці та клоаці. Stahl M. et al. [50] пояснено тропізм кампілобактерій до травного тракту і жовчного міхура тварин *in vivo* позитивним хемотаксисом L-фукози, яка міститься в муцині і жовчі.

Зв'язок адгезивних властивостей бактерій роду *Campylobacter* із джгутиковим флагеліном показано іншими дослідниками [13]. Виявлено здатність кампілобактерій адгезувати на поверхню клітинних культур Caco-2 за допомогою джгутика і проникати у середину шляхом фагоцитоподібного процесу. Обговорюється припущення про те, що деякі компоненти зовнішньої мембрани можуть служити як якірні молекули для адгезії *C. jejuni* [27].

У певній мірі патогенність кампілобактерій носить токсичний характер. Ентеротоксини виявлено у 34,1% штамів *C. jejuni* і у 21,9% штамів *C. coli*. Цей фактор патогенності не корелював із

серотиповою належністю кампілобактерій [18]. Ентеротоксин *C. jejuni* містить три фракції — 68, 54 і 43 кД. При цьому поліпептид 68 кД і холеротоксин були імунологічно подібні. Термолабільний білок з молекулярною масою 68 кД, має цитотоксичні властивості відносно інтестинальних клітин Int407. На прикладі штамів-мутантів *C. jejuni* (cdtB), що не мають цитолетальний токсин, доведено його провідне значення у пошкодженні тканини печінки, а також більш ефективну адгезію та інвазію епітеліальних клітин [23]. Цитопатогенна дія цього токсину у культурі клітин Hep-2 відмічена у всіх клінічних ізолятах кампілобактерій [75].

Наявність ендотоксину у бактерій роду *Campylobacter* підтверджено позитивним феноменом Шварцмана [21]. Знищені нагріванням клітини кампілобактерій спричиняли у кролів геморагічні та некротичні зміни шкіри у тих місцях, куди попередньо було введено суспензію бактерій.

На теперішній час залишаються маловивченими питання молекулярних основ патогенності кампілобактерій. Тому певне значення має генетичний аналіз білкових структур та інших продуктів, які визначають особливості патогенезу цієї інфекції. У цьому ракурсі досліджено джгутики *C. jejuni* і *C. coli*, ентеротоксини, ендотоксини, головний зовнішній мембранний білок (МOMP) *C. jejuni*, полінуклеотидфосфорилазу (PNPase), поліфосфаткіназу 1 типу (PPK1) а також поверхневий білок *C. fetus* (SAP).

Джгутики відіграють важливе значення у патогенності кампілобактерій, оскільки забезпечують колонізацію кишечника. Безджгутикові мутанти і нерухомі штами не могли колонізувати кишечник у моделях на тваринах [26]. Генетичну основу наявності джгутиків вивчено на штамів *C. jejuni* 11168 [63].

Виявлені гени було названо *fla A* і *fla B*. Молекулярна маса детермінованого флагеліну були у межах 60,0–62,0 мегадальтон (МД). За допомогою заміної техніки показано, що мутанти типу *fla A-* і *fla B-* — обох штамів мали редуковану рухомість. Методом ДНК-гібридизації встановлено, що гени *fla A* і *fla B* є у більшості штамів бактерій роду *Campylobacter*.

Показана можливість переносу генів між флагеліновими та афлагеліновими фенотипами штаму *C. jejuni* 11168 [38]. Перехід *fla+* → *fla-* зустрічається із частотою приблизно 3×10^{-3} клітин на генерацію, і навпаки, перехід *fla-* → *fla+* складає — 4×10^7 . Реверсію у *fla+* фенотипи простіше одержати *in vivo*, а *fla-* — *in vitro*. Молекулярні

основи джгутикової антигенної варіації залишаються маловивченими.

Установлено хромосому локалізацію генів ентеротоксинів у деяких кампілобактерій [45]. Базуючись на гомології нуклеотидних послідовностей генів *tox B* із *Vibrio cholerae* та *elt B* із *E. coli*, синтезовано олігонуклеотидні зонди, за допомогою яких проведено ідентифікацію аналогічної послідовності у геномі *C. jejuni*. Складова ендотоксину-*lipidA*, що входить до складу ЛПС кампілобактерій, також має генну детермінацію — *gnaA* і *gnaB* [12].

За допомогою поліклональних антитіл проти МOMP *C. jejuni* UA 580 із бібліотеки генів *C. jejuni* було ізольовано два фрагменти — 147 і 1845 нуклеотидних пар *motP*-гену [35]. Перший фрагмент гібридизовано тільки з ДНК *C. jejuni* та його використано як специфічний зонд для *C. jejuni*, а другий — для усіх штамів *C. jejuni*, *C. coli* та деяких *C. lariidis*. Доведено значення цього білку при формуванні каналів, що прискорюють адгезію і колонізацію кишечника кампілобактеріями. В якості “якорних молекул” для адгезії кампілобактерій на поверхні епітеліальних клітин встановлено білок *Ngmp1*, що також має генну детермінацію [5].

Визначено нуклеотидну послідовність гену *sap C. fetus*, який детермінує утворення білку, що забезпечує інвазію кампілобактерій. Цей ген складено із 933 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 96,758 МД [15]. Подальше вивчення SAP білку *C. fetus* спрямовано на визначення його ролі у взаємодії мікробів з клітинами імунної системи та в прокоагуляції і в регуляції рівню кальцію.

Гіперінвазивність деяких клінічних штамів *C. jejuni* забезпечувалась двома генами — *ciaB* і *cj0486* [44], а інших — трьома (*aspA*, *aspB*, *sodB*) [42]. Також виявлено генну детермінацію (*clpB*) стійкості кампілобактерій до кислоти шлункового соку, що дозволяє цим збудникам досягати кишечника [43]. Можливість переживання певний час в аеробних умовах і осмотичного тиску, забезпечує наявність гену (*prk1*) [60], а стійкість до низьких температур-гену полінуклеотидфосфорилази (*ppr*) [51].

Вивчення питань генетичної організації кампілобактерій дозволить краще розуміти механізми патогенезу кампілобактеріозної інфекції, що забезпечить її ефективне лікування.

Дискусійними залишаються питання щодо вірулентності штамів кампілобактерій, що виділені із різних джерел. На добровольцях зроблено спробу установити інфікуючу дозу *C. jejuni* [36]. При пероральному прийомі від 8×10^2 до 2×10^9 мікробних

клітин, збудників виділено з фекалій на 2–3 добу після зараження. Максимальний рівень специфічних антитіл, який можна визначити імуноферментним методом, встановлено на 11 добу, а зниження до контрольних цифр було зареєстровано на 28 добу з моменту інфікування. Іншими дослідниками [52] показано низьку вірулентність кампілобактерій, що були виділені з об'єктів довкілля. Однократний прийом волонтерами 100 мл води, яка містила від 100 до 500 бактеріальних клітин, не супроводжувався розвитком діарейного синдрому. Негативними були і результати, що одержані при вживанні 400 мл сирої річкової води, яка містила 44 тис. мікробних клітин збудника. В той же час штами *C. jejuni*, що були виділені від хворих кампілобактеріозом та від курей, мали однакові показники вірулентності для курячих ембріонів [76]. Високопатогенний штам *C. jejuni* 81–176 у своєму геномі мав унікальну послідовність нуклеотидів [74].

Таким чином, патогенетичні механізми кампілобактеріозної інфекції, а також оцінку вірулентності штамів кампілобактерій різного походження до кінця не вивчено, що обумовлює доцільність подальших досліджень. Також необхідно вивчити мінливість факторів патогенності бактерій роду *Campylobacter* у еволюції епідемічного процесу цієї інфекції.

Актуальність проблеми вивчення чутливості бактерій роду *Campylobacter* до антибактеріальних препаратів обумовлено значним поширенням в останні роки явища стійкості мікроорганізмів до них. На жаль, у літературі є нечисленні публікації про чутливість кампілобактерій до антибіотиків, до того ж тільки видів *C. jejuni* і *C. coli*, що були виділені від людей і деяких тварин [37]. Іншими авторами [7] встановлено, що клінічні ізоляти *C. rectus* були чутливими до 9 антимікробних агентів — апікацину, ампіциліну, карбеніциліну, цефотоксиму, хлорамфеніколу, гентаміцину, нітрофурантоїну, тобрамісину і еритроміцину. При цьому вони були резистентні до налідіксової кислоти, мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) дорівнювала 128 мг/мл. Чотири клінічні штами і два еталонні були резистентні до цефалотину і цефотоксиму. Для 10 з 91 клінічного ізоляту МІК еритроміцину складала $\leq 12,5$ мг/мл.

Відмічено зростання частоти циркуляції штамів кампілобактерій із множинною лікарською стійкістю [10]. Кількість резистентних до тетрацикліну, стрептоміцину та еритроміцину культур виділених від диких птахів складала, відповідно 30,29 і 23,0%. При цьому тільки за один рік спостереження кіль-

кість антибіотикорезистентних до тетрацикліну штамів *C. jejuni* зросла у півтора рази.

Показано, що клінічні ізоляти кампілобактерій мають тренд щодо резистентності до антибіотику вибору при кампілобактеріозі-еритроміцину [53]. Враховуючи це, запропоновано проводити лікування кампілобактеріозу новими антибіотиками — кларитоміцином, азитроміцином та рокітаміцином [41]. Останнім часом з'явилися нові повідомлення про квінолонрезистентні штами кампілобактерій [39].

У бактерій роду *Campylobacter* було встановлено бактеріоцини — кампілоцини [70]. Їх використання у промисловому птахівництві дозволило знизити рівень контамінації кишечника кампілобактеріями від $\geq 10^8$ КУО/г (клітинно-утворюючих одиниць) до одиничних клітин.

Питання про механізм антибіотикорезистентності кампілобактерій залишається дискусійним. Тетрацикліностійкість (Tcr) детерміновано кон'югативними плазмідами у *C. coli* — rP 1433, а у *C. jejuni* — rUA 466 і rFKT 1025 [9]. Tcr — детермінанти *C. coli* і *C. jejuni* мали високу ступінь гомології на нуклеотидному рівні. Ген tet(0) кодує синтез білку Tet(0) із молекулярною масою 69 кілодальтон (КД), який інгібує чутливість до тетрацикліну. Авторами описано транскон'югативну плазмиду rMAK 175 із розміром 44,7 тисяч нуклеотидних пар (ТНП), що детермінує Tcr, та містить G-C від 31 до 33 мол.% [61]. Ця плазмida забезпечує штамам *C. coli* та *C. jejuni* високий рівень тетрацикліностійкості (МІК ≥ 64 мг/мл). Було вказано на повну відсутність гомології між rMAK 175 і тетрацикліностійкими детермінантами ентеробактерій, що свідчить про автономне походження цієї плазмиди у кампілобактерій.

В Японії із штаму *C. coli* було ізольовано плазмиду (pNR 9589), яка визначає стійкість до хлорамфеніколу (Cmr) [11]. Ідентифіковано cat-ген, що детермінує синтез хлорамфеніколацетилтрансферази. Через відносну рідкість Cmr у кампілобактерій, напевно, *C. coli* одержали cat-ген від кластридій.

Питання щодо плазмідного профілю циркулюючих в Україні штамів кампілобактерій залишається відкритим.

Деякими дослідниками [25] описано бактеріофаги, які специфічні для *C. coli* та *C. jejuni*. Наукові інтереси цих дослідників було визначено розробкою схеми бактеріофаготипування для епідеміологічного вивчення кампілобактеріозу.

При організації комплексного епідеміологічного нагляду за кампілобактеріозом необхід-

но визначати природу стійкості, рівні та спектри антибіотикорезистентності циркулюючих у регіоні штамів кампілобактерій серед людей і тварин. У подальшому це дозволило би проводити їх епідеміологічне маркування.

На сьогодні в літературі представлено окремі відомості про антигенну характеристику бактерій роду *Campylobacter*, про природу термолабільних і термостабільних антигенів та про антигенність різних компонентів бактеріальної клітини цих збудників.

Дослідженнями показано, що провідну роль в імунодіагностиці кампілобактеріозу та серотипуванні штамів мають ліпополісахариди (ЛПС) і кислоторозчинні білкові антигени. Представлено ряд фактичних праць, які підтверджують значення цих антигенів в імунології кампілобактеріозу. Так, Jones D.M. et al. [24] за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі (ЕФ-ПААГ) вивчено ЛПС поверхневих антигенів. Ця антигенна фракція зовнішньої мембрани мала молекулярну масу близько 21 кілодальтона (КД) та її титри у реакції непрямої гемаглютинації (РНГА) із гіперімунною кролячою сироваткою досягали 1: 1280. Доведено імунологічну спорідненість структур ЛПС *Enterobacteriaceae*, *Ps. Aeruginosa*, і *V. cholerae* із кампілобактеріями, що обумовлює можливість перехресних реакцій.

Деякі штами *C. jejuni* мали основний білок зовнішньої мембрани (БЗМ) молекулярною масою 41 і 45 КД, який містив приблизно 50% білку [49]. У інших 12 штамів *C. jejuni* виявлено наявність спільних для них БЗМ із молекулярною масою 40–93 КД та протеїну — 92,5 КД. Результатами підтверджено, що БЗМ беруть участі у формуванні антигенних детермінант, що реагують в імунологічних реакціях типу аглютинації.

Дослідження з метою вивчення антигенної структури аутохтонних штамів кампілобактерій в Україні до теперішнього часу не проведено.

Деякими авторами зроблено спробу виділити спільний антиген у кампілобактерій. Так, із клітин штаму *C. jejuni* 143483 методом кислотного гідролізу екстраговано антиген, який взаємодівав з кролячими антисироватками, що були одержані проти 21 штаму *C. coli* та *C. jejuni* [64]. Mills S. et al. [47] виділено із білку джгутиків двох референс-штамів *C. jejuni* білок молекулярною масою 62 КД. На його основі було приготовано антисироватки, які позитивно реагували із антигенами 60 штамів бактерій роду *Campylobacter*. За допомогою імуноблотингу Nachatkin I., Hart A. [56] встановлено, що мишині моноклональні антитіла *C. jejuni* дозволяють ідентифікувати спільний джгутиковий антиген у 12

штамів кампілобактерій 5 видів (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. laridis*, *C. fetus*, *C. sputorum*). Перехресних реакцій із псевдомонадами, вібріонами, стафілококами, стрептококами та різними ентеробактеріями не встановлено.

У збудників кампілобактеріозу для виявлення спільного антигену ентеробактерій (CAE) використано сироватки кролів, яких було імунізовано CAE, що виділено з *E. coli* та *S. typhimurium* [8]. Титри реакції аглютинації (РА) при використанні в ролі антигену культури *E. coli* були 1:640, а титри із гетерогенними антигенами *C. jejunii* і *C. fetus* були <1:20. Одержані дані свідчать про відсутність CAE у мікроорганізмів роду *Campylobacter*.

На теперішній час для серотипування бактерій роду *Campylobacter* використовують методи Пеннера та Ліора. Перший базується на виявленні термостабільного ліпополісахаридного антигену у РНГА. Penner J. et al. [67] показано, що серед штамів *C. jejuni* переважали бактерії серотипів 2, 4, 1, 3, 5, відповідно 14,4; 14,3; 10,3; 7,0 і 4,0%. Серед штамів *C. coli* — серотипи 48, 34, 46 і 30, відповідно 13,1; 8,5; 6,7 і 6,5%.

В основі методу Ліора лежить визначення термолабільних білкових антигенів за допомогою РА [68]. При використанні цього методу із 615 виділених від хворих ГКІ штамів *C. jejuni* було серотиповано 529 (86%). Всього ідентифіковано 81 серотип, при цьому найчастіше зустрічалися штами серотипів 1, 2, 4, 5, 7, 9 і 11. Серотипування за Пеннером не передбачає адсорбції сироваток, що значно спрощує дослідження, але затрудняє інтерпретацію одержаних результатів через високу частку перехресних реакцій. У той самий час за методом Ліора перехресні реакції зареєстровано рідше, однак при цьому необхідно застосування адсорбованих сироваток, що ускладнює дослідження.

За кордоном знайшли застосування інші методи серотипування. Дослідниками [29] розроблено нову схему серотипування на основі методу флуоресцентних антитіл (МФА). Встановлено 70–80% кореляцію між цим методом та бактеріологічним виділенням кампілобактерій із фекалій діарейних хворих.

Методи Ліора та Пеннера широко застосовано для серотипування кампілобактерій, які виділені в різних регіонах. Аналіз одержаних протягом тривалого періоду даних свідчить про те, що циркуляція “аутохтонних” серотипів кампілобактерій на певній території — явище досить стабільне. У Німеччині найчастіше від хворих ГКІ виділяли серотипи Ліор 8, 7 і 4 [32]. Georges-Coubot M. et al. [14] типовано

за термолабільним антигеном 71% штамів, що були виділені у Центральній Африканській Республіці, та віднесені 10 серотипів. Серотипи Ліор 6, 8 і 18, які переважали в інших країнах світу, тут не спостерігалися.

Bhadra R.K. et al. [65] показано, що в Індії провідне етіологічне значення мали *C. coli* серотипів Ліор 46, 29 і 55 та *C. jejuni* серотипу Ліор 54. Одночасно звертає на себе увагу факт виділення значної кількості аутохтонних “норвезьких” штамів (16,5%), які не типовано при використанні референс-сироваток на основі канадських штамів кампілобактерій *C. jejuni/C. coli* (схема Ліор) [69]. Це обумовлює необхідність розробки для окремих регіонів схем серотипування на основі “аутохтонних” штамів.

З епідеміологічних позицій показано доцільність використання різних схем серотипування для виявлення джерела інфекції. На основі серотипування доведено провідну роль свійських птахів в епідеміології кампілобактеріозних ентеритів у людей. Серед штамів, що були виділені

від хворих ГКІ, за термостабільним антигеном переважали серотипи 16, 25, 1, 2 і 36. Чотири із них домінували у курчат. Одночасно у свиней переважали *C. jejuni* інших серотипів — 14, 11, 6 і 32 [66]. Рядом дослідників представлено переконливі докази доцільності застосування серотипування для епідеміологічного аналізу спалахової захворюваності на кампілобактеріоз [46]. Виявлено повну антигенну ідентичність штамів *C. jejuni*, що були виділені з води, та штамів бактерій, які були виділені від хворих, при “водному” спалаху кампілобактеріозного ентериту в Англії. Таким чином, аналіз новітніх публікацій підтверджує значення бактерій роду *Campylobacter* у захворюваності людини гострими кишковими інфекціями.

Перспективи подальших досліджень. Недостатня вивченість проблеми кампілобактеріозу в Україні детермінує необхідність проведення комплексних медико-біологічних досліджень і розробки на їх основі системи ефективних еколого-профілактичних і протиепідемічних заходів відносно цієї інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тест-система для типовой дифференциации термофильных кампилобактеров / Н.З. Минаева, Б.Л. Черкасский, В.И. Минаев [и др.] // Новые методы диагностики СПИД, других вирусных и бактериальных инфекций в практике инфекционной службы: Тезисы докладов научной конференции (г. Алушта, 28–29 мая 1990 г.). — Симферополь. — 1990. — С. 70–71.
2. Чайка Н.А. Кампилобактериоз / Н.А. Чайка, Л.Б. Хазенсон, Ж.П. Бутцлер. // — Ленинград: Медицина. — 1988. — 352 с.
3. Электронно-микроскопическое изучение возбудителей кампилобактериоза / О.В. Рыбальченко, Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б. // Острые кишечные инфекции. — Ленинград: институт Пастера, 1986. — Выпуск 11. — С. 57–63.

Повний список першоджерел (1–77) знаходиться в редакції.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИЙ РОДА САМПУЛОВАСТЕР И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА

Д.Л. Кирик

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев
Представлен аналитический обзор литературы по проблеме биологических свойств кампилобактерий. Показана целесообразность разработки отечественных схем серо- и биотипирования для эпидемиологического мониторинга кампилобактериоза. Сделан вывод об актуальности изучения биологических свойств аутохтонных штаммов для разработки комплексной системы эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: кампилобактерии, биотипы, серотипы, антибиотикорезистентность, эпидемический процесс.

THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE CAMPYLOBACTER GENUS AND THEIR INFLUENCE AT THE CAMPYLOBACTERIOSIS EPIDEMIC PROCESS

D.L. Kyryk

P.L. Shupik National medical academy of postgraduated study, Kyiv

An analytical review of literature on the problem of biological properties of campylobacteria is presented. It is shown expedient to develop the home shemes of sero- and biotypization for the campylobacteriosis'epidemiological monitoring. A conclusion is made that the study of biological properties of local strains as well as the development of epidemiological surveillance.

Key words: campylobacteria, biotypes, serotypes, antibiotic resistance, epidemic process.

УДК 372.8:579.8:378.4(477–25).096:61“1885/1918”

В.В. Мельник, В.П. Ширококов

ВИКЛАДАННЯ БАКТЕРІОЛОГІЇ НА МЕДИЧНОМУ ФАКУЛЬТЕТІ УНІВЕРСИТЕТУ СВ. ВОЛОДИМИРА

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

В статті вперше розглянуті етапи впровадження бактеріології в учбові плани медичного факультету Університету Св. Володимира, прослідкована роль приват-доцентів і професорів цього факультету (Ф.Г. Яновського, В.В. Підвисоцького, В.К. Високовича, З.Х. Зенкевича, М.Л. Нецадименка, О.Д. Павловського) у викладанні курсу бактеріології.

Ключові слова: бактеріологія, Університет Св. Володимира, медичний факультет.

Питання розвитку та становлення київської мікробіологічної школи, яка сформувалась наприкінці XIX ст. на базі медичного та природничого відділення фізико-математичного факультетів Університету Св. Володимира та піднялась на якісно вищій щабель з відкриттям Київського бактеріологічного інституту (КБІ), досі лишається недостатньо вивченим в історичному аспекті. Історія розвитку мікробіологічних шкіл на Україні, зокрема, київської школи, висвітлена у працях Б.І. Клейна, С.П. Рудої [21, 22, 33]. Однак, питання впровадження курсу бактеріології в навчальні плани медичного факультету Університету Св. Володимира не знайшло достатнього відображення в літературі, що дало підстави звернутися до архівних документів.

Формування київської школи мікробіологів відбулося на базі медичного та природничого факультетів Імператорського Університету Св. Володимира у дев'яностих роках XIX ст. у тісній співдружності з одеською, московською, петербурзькою та харківською мікробіологічними школами. Проте вперше інтерес до бактеріології та паразитології київські вчені виявили ще у шістдесятих роках XIX століття. На I з'їзді природознавців С.І. Штейнберг зробив доповідь “Про мікроскопічних паразитів, які трапляються у ротовій порожнині у людей”, яку у 1862 р. захистив як докторську дисертацію. У 1876 р. завідувачем кафедри патологічної анатомії був обраний професор Г.М. Мінх, який багато займався питаннями епідеміології чуми, сибірки, прокази, поворотного і висипного

тифу [21]. Розвитку бактеріології багато сприяв професор кафедри лікарської діагностики з пропедевтичною клінікою Ф.О. Леш, який вперше у світі знайшов і описав збудника амебіази, вивчив і описав лямбліоз, балантидіаз і бластоцистоз. Хірург М.М. Волкович виділив і описав збудника риносклероми у дисертації “Риносклерома з клінічної, патологоанатомічної і бактеріологічної сторін” (1889 р.). Ф.Г. Яновський у 1889 р. захистив дисертацію “До біології тифозних бацил”, а Ф.І. Ломінський у 1891 р. — “Про паразитизм деяких хвороботворних мікробів на рослинах” [23].

Потреба освітлювати нові дані з бактеріології та зацікавленість новою наукою представників різних медичних дисциплін зумовила включення питань бактеріології до курсу медичних дисциплін. Викладання окремого курсу бактеріології, як і курсу інфекційних хвороб, тривалий час не було. Клініка та діагностика інфекційних хвороб розглядалися у курсі загальної патології, приватної патології та терапії, терапевтичної факультетської клініки, лікарської діагностики, курсі дитячих та інфекційних хвороб, патологоанатомічні зміни при цих захворюваннях розглядалися у курсі патологічної анатомії.

Приват-доцент Університету Св. Володимира В.В. Лукомський уперше в Києві у 1875–76 н.р. читав студентам медичного факультету курс дерматології разом з мікологією, а у 1881 р. видав “Нарис мікології в зв'язку з мікропаразитарною теорією розвитку заразних хвороб” [21]. Професор І.Ф. Шмальгаузен у 1886–87 н.р. на медичному факультеті викладав фізіологію бактерій у курсі ботаніки [25]. Втім, викладання окремого курсу бактеріології на природничому відділенні фізико-математичного факультету було започатковано професором К.А. Пурієвичем у 1908 р. та продовжено з 1913–14 н.р. приват-доцентом М.Г. Холодним [1]. У 1888–92 рр. приват-доцент кафедри гістології Я.Н. Якимович у курсі лекцій з мікроскопічної техніки читав лекцію “Способи дослідження мікроорганізмів у повітрі, рідині і тканинах. Культура їх” [5, арк. 1, 2, 6]. З призначенням у 1891 р. профе-

© В.В. Мельник, В.П. Ширококов

сором цієї кафедри, він розпочав читати лекційний курс гістології та ембріології [2, арк. 4–17].

Наприкінці 80-х — на початку 90-х років XIX ст. в Університеті Св. Володимира відбулося формування трьох осередків мікробіологічних знань: лабораторії професорів Київського університету В.В. Підвисоцького, В.К. Високовича та О.Д. Павловського, які створили наукові мікробіологічні школи [33]. З 1887 р. приват-доцентом, а з 1888 р. — екстраординарним професором Університету Св. Володимира по кафедрі загальної патології був призначений В.В. Підвисоцький [23]. Впродовж 13 років він обіймав посаду професора кафедри загальної патології та створив школу мікробіологів, в напрямку роботи якої теоретичне вивчення проблем імунітету тісно пов'язувалось з проблемами епідеміології. До цієї школи можна віднести Ф.І. Ломінського, І.Г. Савченка, Д.К. Заболотного, В.К. Стефанського, Л.О. Тарасевича, С.М. Щастного, Ф.З. Омельченка [33]. З 1887–88 н.р. В.В. Підвисоцький розпочав читати курс загальної патології, в межах якого викладав лікарську мікологію у зв'язку з вченням про інфекційні хвороби [4, арк. 4]. У 1888–89 н.р. В.В. Підвисоцький додатково почав читати лекційний курс з загальної патології інфекційних хвороб, у якому давав історичний нарис розвитку вчення про збудників інфекційних захворювань, розглядав морфологію і геологію хвороботворних мікроорганізмів, методи дослідження бактерій, розглядав хвороботворні види кулястих, паличкоподібних і вигнутих бактерій, вчення про імунітет і “запобіжні” щеплення [26]. У 1889–91 рр. В.В. Підвисоцький проводив практичні заняття з бактеріології в бактеріологічному відділенні лабораторії, що знаходилась в анатомічному театрі [27]. У 1891–92 н.р. у курсі загальної патології інфекційних захворювань В.В. Підвисоцький розглядав морфологію і біологію патогенних мікробів, вчення про бактеріальні отрути, патологію переміжної лихоманки і актиномікозу, вчення про імунітет і попереджувальні щеплення, патологію сибірки, сапу, черевного тифу, патологію бешихи, “гноєкровних” захворювань, холери та основи лікування інфекційних хвороб. Лабораторія професора В.В. Підвисоцького була відкрита для практичних занять щодня, але отримала назву “лабораторії загальної і експериментальної патології”. У 1892–93 н.р. до курсу увійшли додатково такі питання: основи бактеріологічних методів досліджень; зміни, що викликаються бактеріями в організмі; розповсюдження хвороботворних мікробів в природі; реакції організму на бактерії,

що потрапили до нього; клінічна характеристика інфекційних хвороб; вчення про фагоцитоз та імунітет; хвороби, спричинені паразитами небактеріального походження (споровики, плісняві і дріжджеподібні грибки) [28]. У 1893–96 рр. В.В. Підвисоцьким в межах курсу загальної патології розглядалися питання загальної етіології зі вченням про спадковість хвороб та загальні поняття про паразитарні пухлини бактеріального та тваринного походження з ученням про паразитів раку [7, арк. 4, 14 зв, 15]. Цей лекційний курс став результатом активної дослідницької роботи В.В. Підвисоцького та його учня І.Г. Савченка про “споровиків” — паразитів ракової хвороби [15, 23]. У 1897–98 н.р. В.В. Підвисоцький в межах курсу розглядав також клініку та бактеріологію чуми і холери та вчення про епідемії і пандемії, що стало реакцією на тогочасні епідемії цих хвороб [31, арк. 30]. З 1900 р. В.В. Підвисоцький став завідувати кафедрою загальної патології у Новоросійському університеті [23]. У 1895–96 н.р. паралельно з курсом професора В.В. Підвисоцького приват-доцент І.Г. Савченко читав теоретичний курс загальної патології та проводив практичні заняття з бактеріологічної методики [8, арк. 13, 96].

Перші практичні заняття з бактеріології провів у 1885–86 н.р. приват-доцент З.Х. Зенкевич. У 1884 р. він захистив дисертацію “Значення нижчих організмів в етіології інфекційних хвороб”, а в 1885–88 рр. читав лекції з інфекційних хвороб, які вперше були ним виділені у окремий курс, та проводив практичні заняття з клінічної мікроскопії та бактеріології [3, арк. 1; 46]. Але вже з 1888–89 н.р. З.Х. Зенкевич став викладати виключно курс приватної патології і терапії в терапевтичній факультетській клініці [26].

У подальшому курс клінічної мікроскопії та бактеріології в Університеті Св. Володимира читав Ф.Г. Яновський. Випускник медичного факультету Університету Св. Володимира, Ф.Г. Яновський, після трьох років роботи клінічним ординатором у терапевтичній госпітальній клініці К.Г. Трітшеля, у 1884–86 рр. дістав наукове відрядження за кордон, де працював в інститутах Пастера і Коха, відвідав клініки Лейдена, Гергардта і Се. Після повернення, організував першу бактеріологічну лабораторію у Олександрівській лікарні, де виконав ряд наукових праць, а у 1889 р. захистив докторську дисертацію “До біології тифозних бацилл”. З листопада 1891 р. Ф.Г. Яновський був обраний ординатором терапевтичного відділення, а з 1899 р. — завідувачем терапевтичного та ін-

фекційного відділення Олександрівської лікарні. У 1891 р. Ф.Г. Яновський отримав дозвіл в якості приват-доцента в Університеті Св. Володимира читати лекції зі спеціальної патології і терапії, а з весняного семестру 1891–92 н.р. — лекції та практичні заняття з клінічної бактеріології [6, арк. 8, 30]. Впродовж осіннього семестру 1892–93 н.р. Ф.Г. Яновський викладав курс інфекційних хвороб (лекції та практичні заняття) в клінічній лабораторії при Олександрівській лікарні [28]. У 1893–04 рр. Ф.Г. Яновський читав два приват-доцентські курси: з клініки внутрішніх хвороб та з клінічної мікроскопії і бактеріології [31, арк. 2, 51]. З 1904 р. Ф.Г. Яновський був призначений екстраординарним професором Новоросійського Університету по кафедрі терапевтичної госпітальної клініки, а з 1905 р. — екстраординарним професором Університету Св. Володимира по кафедрі лікарської діагностики з пропедевтичною клінікою, де викладав лікарську діагностику і більше не повертався до викладання окремого курсу бактеріології [2, арк. 29–38].

У 1895 р. ординарним професором патологічної анатомії Київського університету було обрано В.К. Високовича, де він набув всесвітнього визнання як епідеміолог і спеціаліст в галузі боротьби з чумою, холерою і іншими небезпечними хворобами. До створеної ним бактеріологічної школи належать вчені: В. Недригайлов, Г. Острянін, С. Коршун, С.І. Красницький, І.Н. Цвіткіс, Л.М. Чарнецька, Б.І. Клейн, О. Кружилін, М.І. Пальчиковський, Б.В. Фурсенко, частина з яких стали співробітниками Київського бактеріологічного інституту (КБІ) [33]. У 1896–97 н.р. професор В.К. Високович викладав патологічну анатомію та читав необов'язковий лекційний курс бактеріології у приміщенні патологічної анатомії, де розглядав систематику, морфологію і біологію мікроорганізмів, методи дослідження, спеціальну бактеріологію, шляхи зараження, вчення про несприйнятливність, дезінфекцію [10, арк. 10]. З 1901–02 н.р. В.К. Високович читав лекції лише з патологічної анатомії, вів практичні заняття з гістології і курс бактеріології не викладав.

Одним з перших київських бактеріологів по праву можна вважати О.Д. Павловського. У 1886 р. О.Д. Павловський написав монографію “Бактериологические исследования”, яка зробила важливий вклад в антисептику. У 1886–88 рр. О.Д. Павловський у Германії та Франції працював у лабораторіях Р. Вірхова, Р. Коха, Л. Пастера, Ф. Розенбаха. У 1889 р. О.Д. Павловський був затверджений ординарним професором по ка-

федрі хірургічної патології і терапії Університету Св. Володимира і подав клопотання про улаштування приміщення для лабораторії патологічної хірургії [9, арк. 2–7]. В лабораторії у 1891–95 рр. були проведені роботи з лікування риносклероми риносклеріном, виготовлена протихолерна, протистрептококова та перша протидифтерійна сироватка. За активної участі О.Д. Павловського восени в 1896 р. у Києві відбулось відкриття КБІ і Пастерівської станції для антирабічних щеплень [33]. Наукова зацікавленість бактеріологією знайшла свій відбиток у викладацькій діяльності О.Д. Павловського. У 1889–97 рр. він викладав курс десмургії з вченням про переломи і звихи та курс хірургічної патології і терапії, де розглядав гострі інфекційні хвороби ран (бешиха, піємія, септицемія, госпітальна гангрена і дифтерит ран, правець, сибірка, сап, сказ) і хронічні інфекційні хвороби ран (туберкульоз, актиномікоз, лепра) [7, арк. 9, 17 зв., 18]. У 1897–1901 рр. О.Д. Павловський розпочав викладання необов'язкового безкоштовного лекційного курсу бактеріології з інфекційними хворобами, де читав бактеріологічну методику дослідження, обрані розділи з морфології і біології мікробів, бактеріологію гострих і хронічних інфекційних хвороб [31, арк. 32]. О.Д. Павловський був одним з ініціаторів створення кафедри бактеріології у 1901 р. [12, арк. 78]. Імовірно, відмова Ради Університету Св. Володимира, куди надано було відповідне клопотання, у створенні кафедри була причиною того, що у 1901–04 рр. О.Д. Павловський читав лише курс хірургічної патології і терапії та курс десмургії з вченням про переломи і вивихи та взагалі не викладав курс бактеріології [7, арк. 21]. У 1904–08 рр. О.Д. Павловський читав курс патології і терапії інфекційних хірургічних хвороб, де розглядав вчення про інфекції та імунітет, фагоцитоз, вчення про життя та смерть, окремі види гострих та хронічних інфекційних хірургічних хвороб з демонстраціями та практичними вправами [32, арк. 12, 103]. У 1908–14 рр. О.Д. Павловський замість згаданого курсу знову читав необов'язковий курс лекцій з бактеріології з вченням про інфекційні хвороби, де розглядав морфологію, фізіологію та біологію мікробів; методи бактеріологічних досліджень і основні методи бактеріології; вчення про інфекцію та імунітет, життя, хворобу та смерть організму, вчення про основні інфекційні хвороби та обрані розділи з приватної патології [18, арк. 23, 92]. У 1915–18 рр. О.Д. Павловський читав необов'язковий курс бактеріології з вченням про інфекційні хвороби [31].

Паралельно з курсом О.Д. Павловського, у 1911–12 н.р. розпочав викладання курсу бактеріології М.П. Нещадименко. У 1910 р. він захистив дисертацію “Експериментальні дослідження розладу кровообігу при отруєнні дифтерійним токсином” і після прочитання двох пробних лекцій з бактеріології був допущений до читання лекцій в Університеті Св. Володимира в якості приват-доцента з патологічної анатомії (бактеріології) з 28.04.1911 р. [32, арк. 58–69]. У 1911–12 н.р. приват-доцент М.П. Нещадименко читав необов’язковий лекційний курс бактеріології та проводив практичні заняття в лабораторії загальної патології [30]. У 1912–17 рр. лекційний курс бактеріології з вченням про інфекційні хвороби М.П. Нещадименко читав у приміщенні КБІ. До програми входили такі питання: предмет бактеріології та її завдання; методика, загальна морфологія та фізіологія мікробів, розповсюдження мікробів у природі, вчення про патогенні мікроби; сутність інфекції, імунітет, анафілаксія; способи збирання матеріалу для бактеріологічних досліджень; дезінфекція; найважливіші патогенні мікроби, аероби і анаероби, патогенні коки, бацили, вібріони і спірохети, дріжджі, пліснява і protozoa; реакції імунітету: аглютинація, бактеріолізину, опсоніни, реакція зв’язування комплементу; вакцинація і серотерапія; обрані розділи з вчення про інфекційні хвороби [14, арк. 21, 97; 20, арк. 41, 83, 123].

Водночас деякі суміжні питання мікробіології та гігієни розглядались у курсі гігієнічних дисциплін: питання дезінфекції, дезінфікуючі засоби, прилади і апарати, заразні хвороби та заходи боротьби з ними розглядались професором В.Д. Орловим у курсі лекцій з суспільної гігієни і приватної гігієни з медичною статистикою та медичною поліцією [20, арк. 87, 120]. Приват-доцент О.В. Корчак-Чепурківський у курсі лекцій з епідеміології і санітарної статистики розглядав захисні сили організму у боротьбі з хворобою, особливості проявів окремих інфекційних хвороб і боротьбу з ними [17, арк. 32]. Приват-доцент І.П. Скворцов викладав санітарне законодавство щодо повітря, води, харчових продуктів і напоїв у курсі гігієни і епідеміології з медичною поліцією [29]. Професор К.Е. Добровольский у межах курсу гігієни з медичною поліцією розглядав питання гігієни води і водопостачання [14, арк. 52, 67].

Неспокійна епідеміологічна ситуація змушувала влаштовувати курси для студентів та лікарів. У 1897 р. було проведено курси з етіології та лікування чуми для студентів та лікарів, що включали лекції

професорів В.Д. Орлова (географія, профілактика і дезінфекція чуми), В.П. Образцова (нозологія і терапія чуми), О.Д. Павловського (історії чумних епідемій в Росії, бактеріологія і серотерапія чуми) [11, арк. 18, 21]. У 1901 р. було організовано курси для лікарів для ознайомлення з характером чумних захворювань. Лекції прочитали професори В.К. Високович (бактеріологія і патологічна анатомія чуми), В.П. Образцов (симптоматологія чуми), В.Д. Орлов (історія чуми і санітарні заходи проти неї) [13, арк. 64–70]. Оскільки курси з бактеріології та санітарії були швидше паліативним заходом і не могли сприяти глибоким знанням з даних предметів всієї маси лікарів, необхідність створення окремої кафедри, на якій би викладався курс інфекційних хвороб та бактеріології стала очевидною.

Перша спроба створення кафедри бактеріології та інфекційних хвороб на медичному факультеті Університету Св. Володимира була зроблена в 1901 р. за ініціативи членів Спілки для боротьби з заразними хворобами. Професорами В.Є. Черновим, Я.Н. Якимовичем, М.О. Оболонським, В.К. Високовичем, В.Д. Орловим, В.П. Образцовим, П.І. Морозовим, О.К. Борнгаугтом і О.Д. Павловським до медичного факультету 15.01.1901 р. була подана заява до Ради Університету з проханням заснувати кафедру заразних хвороб з ученням про бактеріологію в Університеті на базі КБІ та інфекційної лікарні, побудова якої планувалась, однак клопотання було визнано передчасним [12, арк. 78].

У 1911 р. внаслідок можливої появи епідемії холери та великої нестачі епідемічних лікарів було організовано шеститижневі курси для лікарів з бактеріологічного дослідження води і бактеріологічної діагностики холери, чуми і черевного тифу та дезінфекції при Університеті Св. Володимира. Лекції прочитали: В.К. Високович (бактеріологію), В.К. Ліндеман (роль комах як розповсюдників інфекційних захворювань), В.Д. Орлов (з теорії дезінфекції), Ф.Г. Яновський (клінічні явища і лікування при тифі), В.Є. Чернов (про скарлатину), Г.М. Малков (клінічні явища і лікування при холері і чумі), М.П. Нещадименко (санітарне дослідження води). Практичні заняття проводились під керівництвом лікарів Б.І. Клейна і Юрченкова в КБІ. Курси прослухало більше 40 лікарів. У зв’язку з клопотанням студентів 3 і 4 курсів медичного факультету про відкриття для них курсів з бактеріології і санітарії, для них також був прочитаний курс лекцій професорами Г.М. Малковим (клініка холери і чуми), Ф.Г. Яновським (клініка тифів), В.К. Ліндеманом (курс паразитології), В.Є. Черно-

вим (курс дитячих інфекційних хвороб), В.К. Високовичем (з бактеріології і патологічної анатомії холери і чуми) [19, арк. 9–13, 18, 26]. Це зумовило клопотання у 1912 р. Товариства для боротьби з заразними хворобами про відкриття на медичному факультеті Університету Св. Володимира ординатури з бактеріології, але повернення Радою Університету питання на доопрацювання відстрочило появу кафедри бактеріології до 1918 р.

Отже, київська школа мікробіологів, яка почала зароджуватись ще в 60–80 рр. XIX століття, набула найбільшого розквіту у 90-і роки XIX століття, що знайшло відображення у навчальних планах викладачів медичного факультету. Впровадження бактеріології у навчальні плани викладачів Університету Св. Володимира (“докафедральний період”) відбулося в три етапи: 1) 70-ті рр. — середина 80-х рр. XIX століття — викладання окремих, поодиноких знань з бактеріології окремими викладачами (Лукомський, Якимович); 2) середина 80-х рр. — початок XIX століття — відбувається активне впровадження багатьма викладачами знань з бактеріології у курси інших дисциплін та незабаром виокремлення курсу бактеріології як окремої дисципліни, яка читалась як необов’язковий курс (В.В. Підвисоцький, В.К. Високович, З.Х. Зенкевич, Ф.Г. Яновський, О.Д. Павловський); при цьому слід зауважити, що курс бактеріології викладався у тісному зв’язку з курсом інфекційних хвороб, що зумовило у 1901 р. клопотання перед Радою

Університету про створення кафедри заразних хвороб з вченням про бактеріологію. Відмова Університетської Ради у створенні нової кафедри, а також і певне згасання “захоплення” бактеріологією призвело до відмови від викладання необов’язкових курсів бактеріології більшості викладачів на початку XX століття: у 1904–08 рр. взагалі ніхто не викладав курс бактеріології. Проте, Київська школа бактеріологів, представлена науковими школами В.В. Підвисоцького, В.К. Високовича, О.Д. Павловського жила і працювала, а досвід викладання курсу бактеріології Ф.Г. Яновським, З.Х. Зенкевичем, І.Г. Савченком та ін., як і знайомство з мікробіологічними методами дослідження, значно збагатили їх лекційний курс новими даними та були використані ними у наукових роботах. З відновленням викладання курсу бактеріології О.Д. Павловським у 1908–09 н.р. розпочався третій етап викладання бактеріології, який тривав до виходу закону про заснування кафедр бактеріології на Україні у 1918 р. О.Д. Павловський та М.П. Нецадименко, який розпочав читати курс бактеріології у 1912 р., відновили викладання бактеріології як окремого необов’язкового курсу (згодом — рекомендованого факультетом), оскільки вбачали необхідність у знаннях з бактеріології тогочасних лікарів. Саме вони створили всі передумови для утворення окремої кафедри бактеріології на медичному факультеті Університету Св. Володимира.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державний архів міста Києва (ДАМК). — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 4802.
2. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 4834.
3. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5171.
4. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5249.
5. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5290.
6. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5390. — 38 арк.
7. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5449. — 169 арк.
8. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5499. — 106 арк.
9. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5527.
10. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5528. — 107 арк.
11. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5559. — 55 арк.
12. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5677.
13. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5678.
14. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5680. — 107 арк.
15. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5686. — 2 арк.
16. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5712. — 109 арк.
17. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5795. — 110 арк.
18. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5921. — 105 арк.
19. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 5994. — 116 арк.
20. ДАМК. — Ф. Ф-16. — Оп. 465. — Од. зб. 6018. — 166 арк.
21. Клейн Б.І. Київські мікробіологи сімдесятих і вісімдесятих років XIX століття // Мікробіологічний журнал. — 1955. — № 3 — С. 62–64.
22. Клейн Б.І. Київські мікробіологи дев’яностих років XIX століття // Мікробіологічний журнал. — 1956. — № 1 — С. 65–68.
23. Москаленко В.Ф., Полякова І.М. Біографічний словник завідувачів кафедр та професорів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (1841–2006) /К.: Книга плюс, 2006. — 304 с.
24. Обзорение преподавания в Университете Св. Владимира во втором полугодии 1885–86 уч. года, с приложением 4-х таблиц расписания лекций. — К., Типография Императорского Университета Св. Владимира, 1886. — 20 с.

25. Обзорение преподавания в Университете Св. Владимира в весеннее полугодие 1887 года, с приложением 4-х таблиц расписания лекций. — К., Типография Императорского Университета Св. Владимира, 1887. — 26 с.
26. Обзорение преподавания в Университете Св. Владимира в весеннее полугодие 1889 года с приложением 4-х таблиц расписания лекций. — К., Типография Императорского Университета Св. Владимира, 1888. — 38 с.
27. Обзорение преподавания в Университете Св. Владимира в осеннее полугодие 1889 года, с приложением 4-х таблиц расписания лекций. — К., Типография Императорского Университета Св. Владимира, 1889. — 30 с.
28. Обзорение преподавания в Университете Св. Владимира в осеннее и весеннее полугодие 1892–93 акад. года, с приложением 4-х таблиц расписания лекций. — К., 1892. — 66 с.
29. Обзорение преподавания на 1910–11 учебный год. По медицинскому факультету. С приложением расписания лекций. — К., 1910. — 52 с.
30. Расписание лекций на медицинском факультете Университета Св. Владимира на 1911–1912 год. Осеннее полугодие, первый семестр. // Университетские известия. — 1911. — № 1. — Приложение. — 16 с.
31. Расписание лекций на медицинском факультете Университета Св. Владимира на весеннее полугодие 1916 года. // Университетские известия. — 1916. — № 1. — Приложение. — 16 с.
32. Расписание лекций на физико-математическом факультете Университета Св. Владимира на весеннее полугодие 1914 года. // Университетские известия. — 1914. — № 4. — Вклейка.
33. *Руда С.П.* Становлення мікробіологічної науки в Україні: гносеологічні та інституціональні аспекти 2001 года. Автореф. дис... д-ра іст. наук: 07.00.07 / С.П. Руда; НАН України. Центр дослідж. наук.-техн. потенціалу та історії науки ім. Г.М. Доброва. — К., 2001. — 32 с.

ПРЕПОДАВАННЯ БАКТЕРІОЛОГІЇ НА МЕДИЦИНСЬКОМУ ФАКУЛЬТЕТІ УНІВЕРСИТЕТУ СВ. ВЛАДИМИРА

В.В. Мельник, В.П. Широбоков

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье впервые рассмотрены этапы внедрения бактериологии в учебные планы медицинского факультета Университета Св. Владимира, прослежена роль приват-доцентов и профессоров этого факультета (Ф.Г. Яновского, В.В. Подвысоцкого, В.К. Высоковича, З.Х. Зенкевича, М.П. Нещадименко, О.Д. Павловского) в преподавании курса бактериологии.

Ключевые слова: бактериология, Университет Св. Владимира, медицинский факультет.

TEACHING BACTERIOLOGY AT THE MEDICAL FACULTY OF ST. VLADIMIR UNIVERSITY

V.V. Melnik, V.P. Schyrobokov

National O.O. Bogomolets University, Kyiv, Ukraine

The article deals with the introduction of bacteriology course in the curriculum of the medical faculty of St. Vladimir University and the role of P.G. Yanovskyi, V.V. Podvysotskyi, V.K. Vysokovich, Z.C. Zenkevich, M.P. Neshchadimenko, A.D. Pavlovskyi in teaching bacteriology as a separate subject.

Key words: bacteriology, St. Vladimir University, medical faculty.

А.А. Орловский

НЕСКОЛЬКО УДОБНЫХ ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЕМОВ ДЛЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

В статье рассмотрены четыре простых, быстрых и эффективных приема, дающих возможность использовать традиционные статистические методы и тем самым значительно повышать информативность медико-биологических исследований.

Ключевые слова: статистическая достоверность, выборка, критерий Стьюдента, медико-биологические исследования.

В медико-биологических исследованиях, как экспериментальных, так и клинических, часто складываются ситуации, в которых традиционные “учебниковые” методы статистического анализа не дают адекватного результата и не столько помогают в работе, сколько тормозят ее. Во многих подобных случаях можно помочь делу, если применять эти методы не “в лоб”, а в изобретательно составленных комбинациях.

В частности, предлагается использовать t -критерий Стьюдента [4] для разбиения малой выборки на моды (подгруппы или знаковые критерии):

- для расчета статистической достоверности различий между малыми выборками, в которых можно предполагать смещенные или полимодальные распределения;
- для выявления основных и дополнительных причин наблюдаемых явлений;
- для расчета статистической достоверности не статистических (сущностных) гипотез, а расчет коэффициентов корреляции — для выявления основной причины наблюдаемого явления и наличия маскирующих факторов.

Необходимо лишь следить за логической непротиворечивостью этих комбинаций и правильно интерпретировать результаты вычислений. Вот несколько часто встречающихся примеров из практики.

Пример 1. Имеется малая выборка из 5–10 вариант (значений измеряемого показателя у отдельных пациентов или лабораторных животных). Измерения во всех случаях проведены тщательно, реактивы проверены, аппаратура исправна, т.е. грубые промахи исключены. Тем не менее, в выборке присутствуют варианты, существенно

отклоняющиеся от среднего арифметического в ту или другую сторону.

Вместе с тем, во-первых, эти отклонения часто бывают недостаточно велики, чтобы отбросить соответствующие значения как промахи в соответствии с хорошо известной формулой для определения случайных “отскоков”; во-вторых, даже если отклонения и достаточны, отбросить соответствующие значения все равно нельзя, т.к., по условиям задачи, грубые промахи исключены.

Понятно, что такая ситуация указывает на резко смещенное или полимодальное распределение измеряемой величины. Однако хорошо известно, что для математически корректного построения распределения необходимо не менее 30 вариант, а у нас их 10 или того меньше, а дополнительный набор данных неминуемо растянется на недели или месяцы, а ответ нужно дать не просто сегодня, но в течение нескольких минут — иначе весь эксперимент пойдет прахом...

В описанном случае рекомендуется следующая последовательность действий.

1. Обработать всю выборку в целом (например, 8 вариант) по Стьюденту и записать результат в форме $M_0 \pm m_0$ [4].

2. “На глаз” выделить подгруппы (моды) наиболее близких друг к другу вариант (например, подгруппу 1 из 4 вариант, подгруппу 2 из 3 вариант и подгруппу 3 из 1 варианты).

3. Каждую из подгрупп, содержащих не менее 3 вариант, отдельно обработать по Стьюденту и записать результаты в виде (в данном случае) $M_1 \pm m_1$ и $M_2 \pm m_2$.

4. Интерпретировать результаты следующим образом. Если, несмотря на меньшее число вариант в каждой из подгрупп по сравнению с выборкой в целом, имеют место индикаторные соотношения $m_1 \leq m_0$ и $m_2 \leq m_0$, разделение на подгруппы выполнено правильно и в дальнейшем, возможно оценивать каждую из выделенных подгрупп в отдельности. Если хотя бы одна из величин m_1 и m_2 превосходит m_0 — попытаться выбрать другой состав подгрупп. Если при таких попытках оказалось невозможным добиться выполнения индикаторных соотношений —

интерпретировать имеющуюся выборку как единую (мономодальную) совокупность, не подлежащую разделению на подгруппы (моды).

Практика показывает, что каждый исследователь, применив такой прием хотя бы дважды или трижды, научится разделять выборку на подгруппы или интерпретировать ее как мономодальную совокупность практически безошибочно с первой попытки.

Пример 2. Хорошо известно, что распределения подавляющего большинства биологических величин в популяции (и, соответственно, в каждой из подопытных групп) весьма далеки от гауссианы, поэтому обработка биологических данных с помощью t -критерия Стьюдента (строго ориентированного на Гауссово распределение) в общем случае некорректна. Тем не менее, именно этот критерий наиболее часто используется в медико-биологических исследованиях и в большинстве случаев дает более или менее осмысленные результаты. Надежды исследователей на такой исход дела оправдываются до тех пор пока распределение, измеряемой величины в каждой из групп сравнения, мономодально, и, кроме того, либо:

а) смещение центров распределений в группах сравнения пренебрежимо мало,

б) распределения в контрольной и опытной группах смещены в противоположные стороны.

Если все распределения остаются мономодальными, но их смещения не малы и/или однонаправлены, пользуются одним из критериев для смещенных распределений — чаще всего, критерием χ^2 [2]. Если же распределение полимодально (как, например, это имеет место для числа метастазов и объема метастатических поражений, а также для множества других медико-биологических показателей), применение даже смещенных (но мономодальных) критериев чревато недопустимыми ошибками.

В таких случаях используют непараметрические (не зависящие от формы распределения) критерии — например, Вилкоксона-Манн-Уитни [4], Колмогорова или Колмогорова-Смирнова [3]. Такие критерии являются обычно ранговыми, т.е. требуют существования непрерывной функции распределения измеряемой величины (т.е., прежде всего, измеримости этой величины в конкретных физических единицах — метрах, вольтах, молях и т. п.), а иногда и одинакового вида этой функции в группах сравнения. Соответственно, их применение не вполне корректно, если функция распределения имеет разрывы (например, кусочно-непрерывна). Однако, например, функции распределения по количеству метастазов и объему метастатических поражений именно кусочно-непрерывны — в любой популяции существует несколько дискретных

групп организмов, внутри каждой из которых эти параметры могут принимать любое значение в пределах характерного интервала. Кроме того, такие критерии обычно требуют довольно большого числа вариантов, что не всегда осуществимо.

К числу непараметрических относят обычно и знаковые критерии (критерий знаков и близкий к нему точный метод Фишера), которые требуют не количественной измеримости, а лишь регистрации наличия (+) или отсутствия (-) некоторого признака (опухоли у данного животного, определенного гистохимического окрашивания в данной клетке и т.п.). Это — предельный случай непараметрического критерия, так как такой критерий не просто не зависит от параметров распределения — *само понятие параметров распределения для него не определено, не существует*. Потому, что в исходной форме их невозможно применить к величинам, измеряемым в конкретных физических единицах.

Однако, как и положено в диалектике, крайности сходятся. Чтобы пользоваться знаковыми критериями для сравнения любых групп по любому показателю, достаточно, как это успешно делается в эконометрии, ввести в совершенно непараметрический знаковый критерий параметрическую составляющую. Тогда критерий станет *полупараметрическим* (semiparametric). Это, казалось бы, “заумное” пожелание на самом деле исполнить очень просто. Для этого рекомендуется следующая процедура.

1. Вычислить среднее арифметическое значение измеряемой величины в контрольной (только в контрольной!) группе (CA_K).

2. В контрольной и опытной группах по отдельности определить число вариантов, равных или превышающих (не важно, на сколько именно) CA_K , и число вариантов, меньших (не важно, на сколько именно) CA_K .

3. Значения, равные или превышающие CA_K , отнести к категории (+), а меньшие CA_K — к категории (-).

4. Подставить количества знаков (+) и (-), найденные для каждой из групп сравнения, в формулу критерия знаков или точного метода Фишера.

Понятно, что, в зависимости от задачи исследования, вместо CA_K может быть использована другая нормировка — например, нормальное значение измеряемого показателя, взятое из справочника.

Таким способом, как показывает практика, в подавляющем большинстве случаев можно избежать как ложно-отрицательных, так и ложно-положительных выводов о существовании различия между опытной и контрольной группами.

Пример 3. Статистическая оценка достоверности существенных гипотез (касающихся не статистической

достоверности различий между выборками, а механизмов наблюдаемого явления) в медико-биологической литературе практически не встречается. Сегодня для этой цели медикам и биологам предлагается единственный, Байесовский, подход который изначально оперирует понятиями априорной и апостериорной вероятности. Эти термины, вполне прозрачные для математика, у большинства естествоиспытателей вызывают инстинктивное неприятие.

Исправить описанное положение можно с помощью знаковых критериев. Для этого рекомендуется следующая процедура.

1. В серии из n опытов (т.е. полных экспериментов или отдельных измерений в пределах одного эксперимента), проведенных для проверки высказанной гипотезы, определить число опытов, не противоречащих гипотезе [категория (+)] и число опытов, противоречащих гипотезе [категория (-)].

2. Сформировать серию из n воображаемых опытов, в которой все n опытов противоречат гипотезе [т.е. все опыты относятся к категории (-)].

3. Сформировать серию из n воображаемых опытов, в которой категории (+) и (-) равномошны, т.е. ровно $\frac{n}{2}$ опытов не противоречат гипотезе, а остальные $\frac{n}{2}$ противоречат ей.

4. Подставив соответствующие значения в формулу одного из знаковых критериев, вычислить достоверность отличия реальной серии опытов от воображаемой серии, описанной в пункте 2.

5. Аналогичным образом вычислить достоверность отличия реальной серии опытов от воображаемой серии, описанной в пункте 3.

6. Интерпретировать результаты вычислений следующим образом. Если отличие реальной серии от воображаемых как по п. 2, так и по п. 3 высоко достоверно ($P \leq 0,05$) — считать механизм, указанный в проверяемой гипотезе, определяющей и, возможно, единственной причиной зарегистрированного явления. Если отличие реальной серии от воображаемой по п. 2 находится на грани достоверности ($P \leq 0,05$), а от воображаемой по п. 3, явно не достоверно ($P \geq 0,05$) — считать механизм, указанный в проверяемой гипотезе, реально существующим, но не определяющим и тем более не единственным. Если отличие реальной серии от воображаемых как по п. 2, так и по п. 3 явно не достоверно ($P \geq 0,05$) — считать механизм, указанный в проверяемой гипотезе, не существующим, а гипотезу, соответственно, ошибочной. Понятно, что в промежуточных случаях и интерпретации будут носить промежуточный характер.

Очевидно, что рекомендованная здесь процедура, по сути очень близка к Байесовской, однако

отличается от нее тем, что не оперирует явно понятиями априорной и апостериорной вероятности; позволяет выявить не только справедливость или ошибочность проверяемой гипотезы, но и существование дополнительных механизмов, участвующих в формировании изучаемого явления.

Столь же очевидно, что в реальной исследовательской практике далеко не всегда возможно применить вышеописанную процедуру полностью. В самом деле, для этого необходимо располагать серией из четного числа (причем не менее шести) опытов, направленных на проверку данной гипотезы. Для многочисленных случаев, когда это условие невыполнимо, можно рекомендовать упрощенный вариант процедуры, дающий лишь оценку (несколько огрубленную) правильности гипотезы, но не позволяющий выявить дополнительные механизмы явления. В упрощенном варианте процедуры выполняются лишь пункты 1, 2, 4 и 6 (последний, понятно, в упрощенном варианте). В таком исполнении процедура приобретает характер так называемой односторонней оценки. Для ориентировки читателя отметим, что в случае, когда из трех проверочных опытов все три не противоречат гипотезе, уровень достоверности последней, рассчитанный по точному методу Фишера в соответствии с упрощенной процедурой, составляет ровно 95% ($P=0,05$).

Пример 4. В любом руководстве по прикладной статистике содержатся предостережения, указывающие, что высокие значения коэффициента корреляции (линейной, нелинейной, ранговой) свидетельствуют лишь о наличии некоторой связи между явлениями, но отнюдь не о прямом причинно-следственном характере такой связи. Однако в тех случаях, когда в исследовании сравниваются между собой не менее шести — семи опытных и контрольных объектов (групп или индивидуумов), основанное на корреляциях суждение о причинно-следственной связи двух показателей можно сделать достаточно обоснованным с помощью простого приема, описанного в нижеследующем примере.

В институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины проводилось исследование связи между концентрацией клеток в опухолевом асците у мышей и объемным электрическим потенциалом единицы объема (1 мл) асцита. В эксперименте находилось семь групп животных. Были получены следующие данные (табл.).

На основании этих данных вычисляли *ранговый* коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При расчете по всей совокупности данных получено: $\rho \approx 0,71$; $0,05 < P < 0,1$.

Таблица. Значения объемного потенциала и концентрации клеток в асците

Группа животных	Объемный потенциал 1 мл асцита, 10 ⁹ мВ	Концентрация клеток в асците, 10 ⁶ кл/мл
1	7,4	568
2	9,7	700
3	9,6	950
4	7,95	606
5	9,4	956
6	28,4*	2573*
7	3,9	469

*Примечание. При вычислении коэффициентов корреляции на основании данных, обработанных по Стьюденту и записанных в виде $M \pm m$, используются только значения M , а уровни статистической значимости различий между группами не учитываются. Поэтому в данной таблице приведены только значения M .

Из таблицы видно, что из общей закономерности выпадает группа 2. После ее исключения, для оставшихся шести групп было получено: $\rho \approx 0,902$; $P \approx 0,01$.

Далее, сравнивая группы 3 и 5, также замечаем небольшое несоответствие. При этом группа 5 находится в лучшем соответствии с оставшимися группами, нежели группа 3, с точки зрения *линейной* корреляции. Поэтому исключаем группу 3. После этого для оставшихся пяти групп получаем: $\rho = 1$; $P < 0,001$.

В результате проведенного корреляционного анализа был сделан следующий вывод: для групп 1,

4, 5, 6, 7 имеет место прямая причинно-следственная связь между объемным потенциалом единицы объема опухолевого асцита и концентрацией клеток в нем; в группах 2 и 3, причем в значительно большей степени в группе 2, эта связь замаскирована некоторыми дополнительными факторами.

Приведенные примеры показывают, что информативность данных медико-биологических исследований во многих случаях может быть не только количественно, но и качественно повышена с помощью математически и биологически корректной модификации традиционных методов статистической обработки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Вентцель Е.С.* Теория вероятностей. / Е.С. Вентцель. — М.: "Академия". 10-е изд. — 2005. — 576 с.
2. *Кендалл М., Стьюарт А.* Статистические выводы и связи. — М.: Наука. — 1973. — 443 с.
3. *Лемешко Б.Ю.* Об ошибках, совершаемых при использовании непараметрических критериев согласия / Б.Ю. Лемешко // Измерительная техника. 2004. — № 2. — С. 15–20.
4. *Медико-биологическая статистика / С. Гланц.* Пер. с англ. — М., Практика. — 1998. — 459 с.
5. *Методы множественного сравнения.* Режим доступа: http://www.statsoft.ru/home/portal/applications/medicine/multiple_comparisons.htm

ДЕКІЛКА ЗРУЧНИХ ПРАКТИЧНИХ ПРИЙОМІВ ДЛЯ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ ДАНИХ В МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

А.А. Орловський

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
В статті розглянуто чотири простих, швидких та ефективних прийоми, що дають змогу застосувати традиційні статистичні методи з нетрадиційною метою і тим самим значино підвищувати інформативність медико-біологічних досліджень.

Ключові слова: статистична достовірність, вибірка, критерій Стьюдента, медико-біологічні дослідження.

SOME HANDY PRACTICAL TECHNIQUES FOR STATISTICAL DATA MANIPULATION IN MEDICAL AND BIOLOGICAL STUDIES

A.A. Orlovsky

R.E. Kavetsky institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of NAS of Ukraine, Kiev
The paper deals with four of the simple, quick and effective techniques enabling one to use the traditional statistical methods to arrive at non-traditional goals and by this to enhance self-descriptiveness of medical and biological investigations.

Key words: statistical significance, sample t-test, medical and biological research.

ПАМЯТИ

Розалии Григорьевны Лукшиной

2 июня 2012 года, на 89 году, ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор, основатель кафедры медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковского института усовершенствования врачей (ныне ХМАПО), Розалия Григорьевна Лукшина.

Трудовой путь Розалии Григорьевны (67 лет) прошел в этом учреждении, начиная с 1946 года после окончания Харьковского медицинского института — по 2003 год.

В 1968 году, по инициативе Р.Г. Лукшиной, была создана самостоятельная, единственная в Украине, кафедра медицинской паразитологии, которую она возглавляла до 1993 года. После объединения кафедры с кафедрой эпидемиологии выполняла функции профессора по своему разделу. На кафедре проходили подготовку и переподготовку по курсу медицинской паразитологии: врачи санитарно-эпидемиологической службы, паразитологи, эпидемиологи, главные врачи СЭС, врачи клинических специальностей — терапевты, педиатры, инфекционисты и др.; на циклах по клинической паразитологии — врачи-лаборанты клинико-диагностических лабораторий больниц по лабораторной диагностике паразитарных болезней из всех областей Украины, до 1990 г. — России, Белоруссии, Молдовы, республик Закавказья и Средней Азии.

В то же время на кафедре проходили подготовку по предмету врачи резерва МЗ СССР, отъезжающие на работу в тропические страны, а с 1982 г. — энтомологи СЭС.

Научные исследования Р.Г. Лукшиной посвящены современным проблемам медицинской паразитологии — изучению клиники, диагностики, иммунитета, лечения и профилактики гельминтозов. Она является соавтором трех монографий, рецептурных справочников врачей, автором почти 200 научных публикаций. Многие годы была председателем Харьковского филиала Украинского республиканского общества паразитологов.

По приказу МЗ Украины в 1989 г. на базе кафедры был создан республиканский центр по лечению больных паразитозами.

Под руководством Р.Г. Лукшиной были созданы методические рекомендации по лечению, клинике, диагностике гельминтозов у детей, в том числе трихинеллеза, описторхоза, которые используются во всей Украине.

Многие годы Р.Г. Лукшина была членом специализированного ученого совета головного по проблемам института — ИМПИТМ (Москва), членом центральной проблемной комиссии МЗ УССР.

Большое внимание Р.Г. Лукшина уделяла работе с учреждениями практического здравоохранения, прежде всего в Харьковской, Сумской, Полтавской областях, по организации профилактических и противоэпидемических противопаразитарных мероприятий.

На протяжении многих лет выполняла обязанности главного паразитолога Харьковского ОЗО, является почетным членом Украинского научного общества паразитологов.

За большой вклад в развитие биологической, медицинской и ветеринарной наук, а также разработку теории и практики борьбы с гельминтозами в 1983 году была награждена Юбилейной медалью Совета Министров СССР, почетной грамотой МЗ Украины в 1998 году, вынесением благодарностей МЗ СССР (1969г.), МЗ УССР (1975г.) и др.

Светлая память о чудесном Человеке, Ученом, непревзойденном Лекторе, Учителе, Друге, Патриоте Украинской школы паразитологов и родной Украины, навсегда останется в сердцах благодарных учеников и всех тех, кто имел счастье общаться с Розалией Григорьевной — женщиной неиссякаемого обаяния, которая до последнего вздоха дарила нам свои знания, мудрость, человеческую порядочность, уважение и любовь.

Искренние соболезнования в связи с невозполнимой утратой выражаем родным и близким Розалии Григорьевны, коллективу ХМАПО, кафедры медицинской паразитологии и тропических болезней, всем паразитологам, энтомологам Украины.

Сегодня мы отдаем дань глубочайшего уважения, благодарности и низко склоняемся перед светлой и вечной памятью Розалии Григорьевны Лукшиной.



ГУ “Центральная СЭС МЗ Украины”, паразитологи Украины.

ПАМ'ЯТІ

Анатолія Яковича Циганенка



29 листопада 2012 року на 84-му році пішов з життя Анатолій Якович Циганенко — відомий вчений-мікробіолог, видатний організатор вищої медичної освіти СРСР та України.

Анатолій Якович був яскравою людиною, неперевершеною особистістю, наставником та вчителем з великої літери.

Анатолій Якович Циганенко народився 25 червня 1929 року в селі Кочубеївка Чутівського району Полтавської області.

У 1948 році після закінчення Миргородської середньої школи № 3 Анатолій Якович поступив на перший курс санітарно-гігієнічного факультету Харківського медичного інституту, з яким в подальшому пов'язано його становлення як людини, педагога, вченого, керівника.

З 1956 року працював асистентом, з 1959 року — доцентом кафедри мікробіології Харківського медичного інституту. З 1971 по 2012 рік А.Я. Циганенко — завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету. Великий організаторський талант і прогресивні ідеї щодо подальшого розвитку навчального процесу дозволили Анатолію Яковичу протягом багатьох років плідно працювати на найвищих посадах у вузі. З 1964 по 1986 рік він був проректором з навчальної роботи, а в 1986–

2005 роках — ректором Харківського державного медичного університету, з 2005 року — почесний ректор ХНМУ.

Співробітниками кафедри під керівництвом професора А.Я. Циганенка виконана серія наукових робіт з вивчення комбінованої дії антибіотиків та біостимуляторів при гнійних інфекціях. Анатолій Якович одним з перших в Україні розпочав наукові дослідження у сфері спрямованого транспорту антибіотиків за допомогою ліпосом, розшифрування молекулярно-генетичних механізмів колективної поведінки бактерій.

Науковий доробок Анатолія Яковича Циганенка складають 525 наукових робіт, 34 монографії, 28 авторських свідоцтв на винаходи і патенти, 32 методичні рекомендації. Результати досліджень були оприлюднені і одержали позитивну оцінку на понад 100 міжнародних і вітчизняних конгресах, з'їздах, симпозиумах та конференціях. А.Я. Циганенко є автором 23 підручників і навчальних посібників. Анатолій Якович був дуже чуйною людиною. Ніяка проблема викладача, співробітника або студента не залишала його байдужим. До останніх днів його життя до нього йшли люди за порадою або допомогою.

Славний трудовий шлях у організаторській та науково-педагогічній діяльності Анатолія Яковича отримав високе Урядове та громадянське визнання: він був доктором медичних наук, професором, мав почесне звання “Заслужений працівник вищої школи УРСР” (1979), був обраний дійсним членом Академії наук Вищої школи України (1995), Української академії наук національного прогресу (1993), Міжнародної Академії комп'ютерних наук і систем (1993), Нью-Йоркської Академії наук (1996), почесним членом Варшавської Академії медицини (1998), академіком Всесвітньої Академії медичних наук імені Альберта Швайцера (1999). Він був також почесним академіком Української медичної стоматологічної академії (1995), Тернопільського державного медичного університету (2011) та Харківського інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України (2012).

Анатолія Яковича було нагороджено радянським орденом “Знак пошани”, Почесною відзнакою Президента України — орденом “За заслуги” III ступеня (1996) орденом “За заслуги” II ступеня (1999), орденом “За заслуги” I ступеня (2004), знаком “Відмінник освіти України”, почесною грамотою Президії Верховної Ради України, орденом “За розвиток науки і освіти”, орденом “За трудові досягнення” IV ступеня, золотою медаллю — “10 років незалежності України”, визнано Харків'янином XX століття, та Харків'янином 2002 року, 6 медалями та іншими нагородами.

Анатолій Якович Циганенко був засновником та багаторічним головним редактором наукових журналів ХНМУ “Медицина сьогодні і завтра” та “Експериментальна і клінічна медицина”, з 2005 року до кінця життя — почесним головним редактором, з 2010 р. — головою редакційної ради, протягом останніх 20-ти років — членом редакційної ради “Мікробіологічного журналу”.

Співробітники та студенти Харківського національного медичного університету, все медичне товариство, мікробіологи, вірусологи, паразитологи та імунологи України сумують через втрату Анатолія Яковича Циганенка, якого ми назавжди запам'ятаємо оптимістичною, енергійною та чуйною людиною.

***Ректорат та громадські організації Харківського національного медичного університету.
Правління Харківської обласної філії товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України.***

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 десятиковий класифікатор);
 - Ініціали, прізвище автора(ів);
 - Назва роботи прописними буквами напівжирним шрифтом;
 - Повна назва закладу, де виконана робота;
 - Місто, країна, якщо вони не входять до назви закладу;

“Вступ” повинен містити постановку проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);

“Матеріали і методи” вміщують характеристику об'єкту дослідження, методик дослідження, методи статистичної обробки отриманих даних;

“Результати та їх обговорення” висвітлюють отримані дані, їх наукову і практичну значущість;

“Висновки” відображають тільки доведену в роботі інформацію;

“Перспективи подальших досліджень” у даному напрямку;

“Література” включає список усіх джерел, на які є посилання в тексті;

Резюме українською мовою, російською мовою, англійською мовою, ключові слова.

6. Усі фізичні величини та одиниці слід наводити в міжнародних одиницях (SI).
7. Стаття може містити діаграми, графіки, таблиці та фотографії (не більше 5), які не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. Номери таблиць пишуться зверху справа над назвою таблиць. Номер та назва рисунка ставиться внизу під рисунком. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Не допускаються скорочення в назвах таблиць та рисунків. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив), метод фарбування.
8. Список цитованої літератури складається переважно (не менше двох третин) праць останніх 5 років: в оригінальних статтях – 5-15 джерел, в оглядах – не більше 50. У тексті дається посилання на порядковий номер (в квадратних дужках). Список літератури оформляється у відповідності з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, скорочення слів і словосполучень – у відповідності з ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. **Список літератури подається в алфавітному порядку (спочатку українською та російською мовами), потім іноземними. Роботи вітчизняних авторів, які надруковані в іноземній літературі, розміщують серед іноземних джерел. Прізвища іноземних авторів подаються в оригінальному написанні.** У бібліографічному описі наводяться такі дані: прізвище автора(ів), ініціали, повна назва статті, джерело, рік видання, том, номер випуску, сторінки; для книг, монографій вказуються місце видання, видавництво, загальна кількість сторінок. В описі праці кількох авторів (не більше трьох) вказують всіх авторів, в списку літератури її розміщують по прізвищу першого автора. Праці, в яких колектив авторів більше трьох, вносять до списку літератури за початковим словом назви роботи. Після назви роботи, через косу риску, вказують прізвища авторів, ініціали ставлять перед прізвищем. Якщо цитується декілька робіт одного і того ж автора, їх треба вказувати в послідовності видання. Відповідальність за точність бібліографії несе автор.
9. У резюме (не більше 5 рядків) необхідно вказати назву статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, де виконана робота, чітко зазначити мету, об'єкт і методи дослідження, загальні результати та основні висновки. Після резюме подаються ключові слова (до 5-7 слів або словосполучень) у називному відмінку.
10. Електронний рукопис, записаний у форматі RTF або DOC (Microsoft Word), подається на дискетах або іншому електронному носії.

Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не 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

