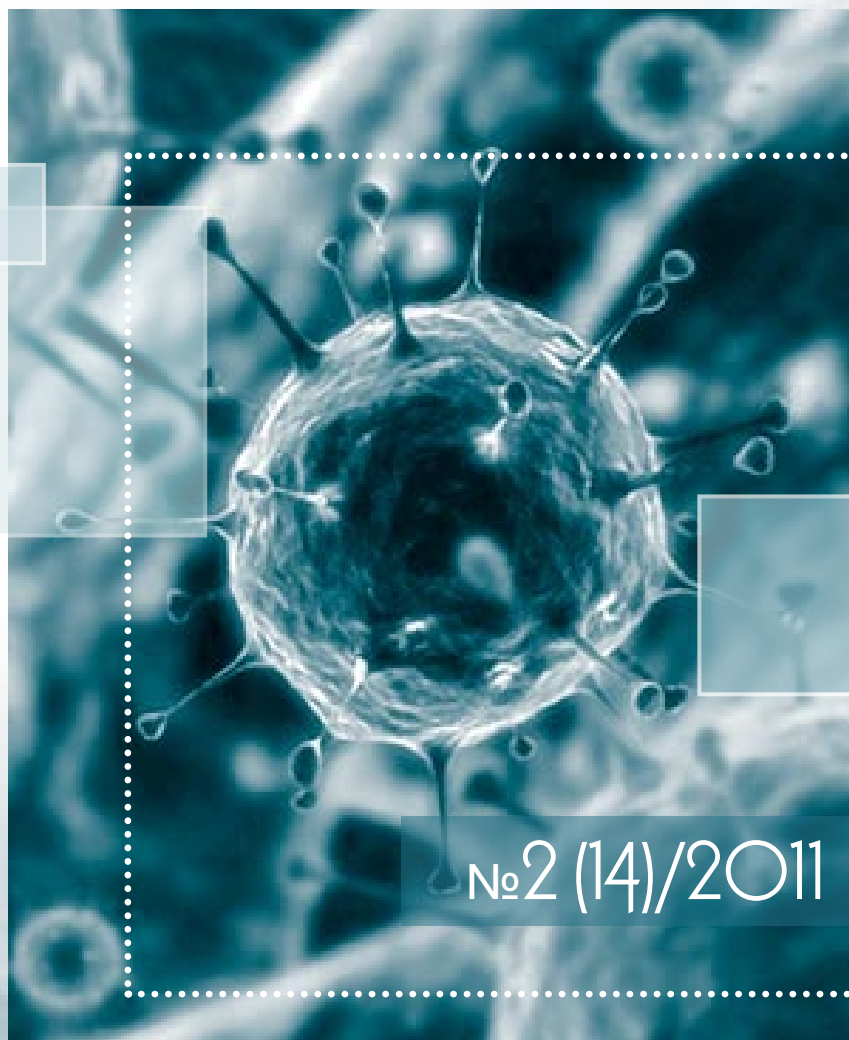


Державна установа  
“Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені  
Л.В. Громашевського Академії медичних наук України”

# ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ  
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ  
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



№2 (14)/2011

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

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

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

**Адреса редакції:**

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Журнал „Профілактична медицина”

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

Зміст затверджено Вченою радою ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” 28 квітня 2011 р., протокол № 3.

**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 28.04.2011. Підписано до друку 16.05.2011  
Формат 60×84/8. Друк офсетний. Ум. др. арк. 11,16  
Обл.-вид. арк. 7,2. Наклад 300 прим. Замовлення ПМ-02-12

Головний редактор

**В.Ф. Марієвський**

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Алексєєнко В.В.

Бодня Є.І.

Гураль А.Л.

Доан С.І.

Зарицький А.М.

Маричев І.Л.

Матяш В.І.

Мироненко А.П.

Мурашко О.В. (відповідальний секретар)

Поліщук О.І.

Рибалко С.Л.

Руденко А.О.

Сергєєва Т.А.

Федорченко С.В.

Шагінян В.Р. (заступник головного редактора)

Щербінська А.М.

**РЕДАКЦІЙНА РАДА**

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Бєломеря 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

№2 (14)/2011

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

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

## ЗМІСТ

Колонка редактора ..... 3

### НАШІ ЮВІЛЯРИ

Хижняк М.І. (до 75-річчя від дня народження) ..... 4

*Хайтович А.Б.*

Научные достижения за 40-летний период деятельности Украинской  
противочумной станции ..... 6

### ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Салманов А.Г.*

Моніторинг за резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків, як необхідна  
складова епідагляду за внутрішньолікарняними інфекціями ..... 9

*Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р., Рубан О.Н.*

Теоретические и практические основы эпидемиологического надзора  
за гепатитами В и С ..... 17

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Іванська Н.В.*

Значення антигенної мімікрії при виявленні антитіл до вірусу імунодефіциту  
людини у сироватках крові хворих на цукровий діабет ..... 28

*Мариевский В.Ф., Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Сергеева Т.А., Садкова А.Б., Лисецкая В.И.*

Оценка эффективности вакцинации медицинских работников против  
гепатита В ..... 35

*Доан С.И., Савчук А.И., Гладкая Е.А., Мотыка Е.И., Манина Ж.Н., Гайдей В.Р.*

Rapd-анализ в изучении генетической гетерогенности  
*Corynebacterium diphtheriae* ..... 39

<i>Коршенко В.О., Кириченко Т.С.</i>	
Дослідження ефективності та безпечності противірусного лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.....	44
<i>Піддубна А.І., Чемич М.Д.</i>	
Сучасні тенденції епідемічного процесу ВІЛ-інфекції на Сумщині.....	49
<i>Попова Н.А., Закусило В.М., Поздняков С.В.</i>	
Особливості мікропопуляційних процесів при сумісному персистуванні декількох штамів вірусу грипу А в культурі клітин.....	53
<i>Романенко Т.А., Колеснікова І.П., Єлисеєва І.В.</i>	
Оптимізація епідеміологічного нагляду за кашлюком на основі сучасних лабораторних методів діагностики.....	57
<i>Павленко А.Л., Хайтович А.Б., Коваленко І.С., Шварсалон Н.К.</i>	
Экорегиональные особенности энзоотических территорий лептоспироза в Украине .....	63
<i>Васильєва Н.А., Луцук О.С., Павлів О.В.</i>	
Еволюція епідемічного процесу лептоспірозу (за матеріалами Тернопільської області) .....	69
<i>Поліщук Н.М., Севальнев А.І., Волжин Ю.М., Коврига Н.Я., В'ялих Ж.Е.</i>	
Роль біологічних властивостей ієрсиній, циркулюючих на території Запорізької області, у формуванні епідемічного процесу.....	73
<i>Малиш Н.Г., Авдеєва Л.В.</i>	
Епідеміологічні аспекти гнійних менінгітів у новонароджених недоношених дітей на сучасному етапі.....	76
<i>Покас О.В., Поліщук О.І., Тодосійчук Т.С.</i>	
Дія ферментного препарату “Циторецифен-М” на здатність до утворення біоплівки штамми <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	81
<i>Цыганенко А.Я., Сипливый В.А., Конь Е.В.</i>	
Изучение состава ассоциаций микроорганизмов — возбудителей инфекционных процессов различной локализации .....	86
<b>ОГЛЯДИ, ЛЕКЦІЇ</b>	
<i>Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И.</i>	
Адаптивная мультирезистентность бактерий: вклад в эволюцию эпидемического процесса .....	90
<b>НЕКРОЛОГ</b>	
Памяти Васильєвої В.Л.....	96

## ШАНОВНІ ЧИТАЧІ ЖУРНАЛУ “ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА”, КОЛЕГИ!

Видання другого номеру нашого журналу співпало з приходом найяскравішого весняного місяця — травня. У цьому місяці 21 числа ми відзначаємо міжнародний День науки, а 19 червня — День медичного працівника. Редакційна колегія журналу “Профілактична медицина” щиро вітає усіх вчених та медичних працівників с професійним святом. В Україні, як і в усьому світі професія медика була і завжди буде однією з найбільш шанованих. Українська медицина має славетну історію починаючи зі святого Агапіта Печерського аж до наших сучасників. Серед всесвітньо відомих вчених-медиків чимало наших співвітчизників — нобелівські лауреати І.І. Мечников, М.І. Пирогов, засновники Київської терапевтичної школи В.П. Образцов та Ф.Г. Яновський, фундатор теорії епідемічного процесу Л.В. Громашевський.



Добре відомо, що найважливішим принципом медицини є профілактика. На сьогодні, на етапі реформування системи охорони здоров'я в країні, вона набуває особливого значення у боротьбі з інфекційними хворобами, які, на жаль, дотепер залишаються актуальними, незважаючи на безперечні досягнення у діагностиці, лікуванні та профілактиці досить поширених хвороб. Тому перед медичною наукою і практичною службою охорони здоров'я стоїть багато питань, на які необхідно надати відповіді. Сподіваюсь, що ми разом спроможні вирішити завдання, поставлені перед нами, а, вдосконалений з Вашою участю журнал “Профілактична медицина”, буде інформаційним помічником і опорою в цьому.

**Від імені редакційної колегії журналу щиро бажаю Вам добра, благополуччя, успіхів у нелегкій подвижницькій праці в ім'я людини, на благо України.**

З повагою  
Головний редактор



В.Ф. Марієвський

# ХИЖНЯК

## МИКОЛА ІВАНОВИЧ

### до 75-річчя від дня народження



З квітня 2011 р. виповнилося 75 років від дня народження та 55 років трудової, лікарської, наукової, педагогічної та громадської діяльності видатного вченого-гігієніста і організатора санітарно-епідеміологічної служби доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Миколи Івановича Хижняка.

М.І. Хижняк народився в селянській сім'ї у селі Червоному (хутір Причиське) Яготинського району Київської області. У 1962 р. закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця за спеціальністю "Санітарно-гігієнічна справа". Після закінчення інституту працював на керівних посадах санітарно-епідеміологічної служби Київщини. У 1973 р. під керівництвом академіка Л.В. Громашевського і професора М.О. Романенка М.І. Хижняк захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук "Санітарно-гельмінтологічна оцінка роботи Бортицької зрошувальної системи", яка стала вагомим внеском у вирішення проблеми зниження захворюваності населення

геогельмінтозами в зонах функціонування зрошувальних систем в Україні.

У 1976 р. М.І. Хижняк був призначений на посаду головного лікаря Київської обласної СЕС, яка під його керівництвом, стала школою передового досвіду з багатьох напрямків роботи органів державного санітарно-епідеміологічного нагляду в колишньому СРСР. Там за участю Миколи Івановича було створено Музей санітарно-епідеміологічної служби Київської області та започаткував проведення щорічних науково-практичних конференцій за участю фахівців з інших республік. У 1981 р. Микола Іванович перейшов на роботу до Республіканської СЕС МОЗ України. Враховуючи великий досвід практичної роботи в СЕС різних рівнів, його залучали до роботи в санітарно-епідеміологічні управління МОЗ СРСР та МОЗ УРСР.

У 1983 р. на запрошення директора Всесоюзного науково-дослідного інституту гігієни і токсикології пестицидів, полімерів і пластичних мас МОЗ СРСР професора А.В. Павлова М.І. Хижняк переходить на наукову роботу. Свої перші кроки в науковій діяльності він зробив на посаді старшого наукового співробітника в лабораторії системних досліджень стану здоров'я населення (керівник — доктор медичних наук В.І. Польченко). За його безпосередньої участі були розроблені "Програма вивчення дії пестицидів і регуляторів росту рослин на стан здоров'я населення" та тимчасові методичні рекомендації для науково-дослідних і медичних інститутів. М.І. Хижняк надавав науково-методичну допомогу в проведенні досліджень в Росії (Ставропольський, Краснодарський краї, Саратовська область), Азербайджані, Молдові і Вірменії. Ця програма, як і результати проведених досліджень, отримали високу оцінку Колегії МОЗ СРСР.

У 1986 р. М.І. Хижняк успішно захистив докторську дисертацію на тему "Наукове обґрунтування охорони навколишнього середовища і здоров'я населення при сільськогосподарському використанні стічних вод", яка була фундаментальним гігієнічним дослідженням у вивченні впливу землеробських полів зрошення на виникнення і перебіг інфекційних та паразитарних хвороб. Матеріали наукових досліджень, проведені М.І. Хижняком, послужили підґрунтям для підготовки за його участі санітарних правил, методичних вказівок та гігієнічних рекомендацій щодо землеробських полів зрошення, монографій "Гігієнічна оцінка землеробських полів зрошення" (1975 р.), "Біологічне забруднення навколишнього середовища та здоров'я людини", (1992 р.), "Санітарно-епідеміологічні основи очищення тваринницьких стоків ґрунтом", (1990 р.) та "Санітарно-епідеміологічні основи очищення стічних вод ґрунтом", (1993 р.) тощо.

У 1989 р. М.І. Хижняк був обраний за конкурсом керівником відділення з вивчення соціально-гігієнічних факторів, а згодом — керівником відділення вивчення стану здоров'я населення Київського науково-дослідного інституту соціальної гігієни та управління охороною здоров'я МОЗ УРСР. В 1991 р. М.І. Хижняк одержав атестат професора, а в 1994 р. був обраний дійсним членом Нью-Йоркської академії наук.

З 1995 р. наукова діяльність М.І. Хижняка пов'язана з вивченням стану здоров'я військовослужбовців Збройних сил України: спочатку на посаді провідного наукового співробітника, а з 1996 р. професора кафедри військово-профілактичної медицини Української військово-медичної академії МО України. Глибокі знання та великий практичний досвід роботи дають змогу Миколі Івановичу на високому рівні проводити в Академії педагогічну, методичну та наукову роботу з військової гігієни, епідеміології та екології. Як спеціаліст високої кваліфікації в сфері загальної і військової гігієни та екології, він зробив вагомий внесок у справу збереження і зміцнення здоров'я військовослужбовців, удосконалення системи санітарно-епідеміологічного нагляду в Збройних Силах України.

Наукова діяльність М.І. Хижняка відрізняється виключною багатогранністю. Широкий погляд на методологію вивчення стану здоров'я населення дав йому можливість ще на початку наукової діяльності визначити своє кредо “Навколишнє середовище — здоров'я населення”. Майже всі результати досліджень М.І. Хижняка мають пряме або опосередковане відношення до практики охорони здоров'я і знаходять в ній своє застосування. По праву його можна назвати одним із небагатьох учених-гігієністів, хто протягом своєї наукової діяльності ніколи не зраджував основній власній меті — збереження здоров'я людини.

За період своєї науково-практичної діяльності М.І. Хижняк опублікував понад 650 наукових та навчально-методичних праць з різних проблем

гігієни, епідеміології, екології, соціальної гігієни і організації охорони здоров'я, в тому числі 18 монографій, книг, 5 підручників та 6 навчальних посібників. Навчальний посібник “Здоров'я людини та екологія”, 1995 р. (у співавторстві з проф. А.М. Нагорною) був визнаний одним з кращих серед поданих на конкурс, організований Фондом “Відродження” в рамках Програми “Трансформація гуманітарної освіти в Україні”.

Професором М.І. Хижняком створено наукову школу з соціальної медицини та гігієни, підготовлено 44 докторів і кандидатів медичних наук. Він бере активну участь у громадському житті — є членом Вченої ради Української військово-медичної академії, членом спеціалізованої Вченої ради з присудження наукових ступенів кандидатів і докторів наук зі спеціальної тематики при Українській військово-медичній академії, членом редакційних колегій журналів “Військова медицина України”, збірників наукових праць “Військова охорона здоров'я” та “Сучасні аспекти військової охорони здоров'я” і ряду інших видань.

За самовіддану працю М.І. Хижняку присвоєно Почесне звання “Заслужений діяч науки і техніки України” (2005 р.), він нагороджений медалями (1970, 1982, 1988 рр.), знаками (1973, 1975 рр.), 12 відомчими медалями і знаками та багатьма почесними грамотами.

***Сердечно вітаємо Миколу Івановича Хижняка з ювілеєм, бажаємо йому доброго здоров'я і подальших успіхів у його плідній науковій та педагогічній діяльності.***

*Міністерство охорони здоров'я України  
Міністерство оборони України  
Військово-Медичний Департамент  
Українська військово-медична академія*

*Редакція журналу щиро вітає  
Миколу Івановича з ювілеєм, бажає доброго  
здоров'я, гарного настрою, творчої наснаги  
і довгих років плідної праці!*

УДК 616.9-036.22-061-001.89(477)

А.Б. Хайтович

## НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЗА 40-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УКРАИНСКОЙ ПРОТИВОЧУМНОЙ СТАНЦИИ

ГУ «Украинская противочумная станция» МЗ Украины, Симферополь

**За 40 лет существования учреждения специалисты Украинской противочумной станции сделали значительный научно-практический вклад в эпидемиологию, микробиологию, эпизоотологию, экологию опасных инфекционных заболеваний, особенно холеру, туляремию, лептоспироз и вирусные природно-очаговые инфекции.**

**Ключевые слова.** Украинская противочумная станция, опасные инфекционные заболевания.

Приказом по Министерству здравоохранения СССР от 04.11.1970 № 700 в г. Симферополь была создана Крымская противочумная станция Министерства здравоохранения СССР — одна из последних в противочумной системе. Производственную деятельность Крымская противочумная станция начала с 10 июня 1971 г., когда на должность начальника станции была назначена Мицевич Галина Федоровна, в то время главный государственный санитарный врач Крымской области, опытный организатор санитарно-эпидемиологической службы СССР, России и Украины. Созданию учреждения предшествовали эпидемические проявления холеры в Украине в период 7-ой пандемии в 1970 г., когда в Крыму появилась необходимость в учреждении-координаторе, которое бы оказывало как консультативно-методическую, так и практическую помощь учреждениям Крыма в борьбе с карантинными болезнями (в настоящее время инфекциями, имеющими международное значение, ММСР, 2005).

В профилактической медицине и деятельности станции, в тот период времени, начало развиваться новое направление — санитарная охрана территории от заноса и распространения карантинных инфекций, которое включало эпидемиологический надзор за карантинными инфекциями и повышение уровня противозидемической готовности медучреждений. Это направление стало одним из основных в работе станции. Благодаря высокому профессиональному потенциалу учреждения, в 1976 г. деятельность станции была расширена на

11 административных территорий левобережной Украины, морские порты Севастополь, Керчь, Феодосия, Ялта, Бердянск, Мариуполь, Херсон.

Учитывая опыт работы специалистов противочумной системы в природных очагах чумы и других природно-очаговых инфекций, деятельность станции продолжала расширяться. Кроме исследований на патогенные вибрионы (1971) начали проводиться исследования на природно-очаговые бактериальные инфекции: туляремию, сибирскую язву, лептоспироз, бруцеллез, иерсиниозы (1974), на вирусные природно-очаговые инфекции: клещевой энцефалит, Крым-Конго геморрагическую лихорадку, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, боррелиозы и др. (1986). Следует обратить внимание, что многие исследования для Украины и Крыма проводились впервые и их результатом было выявление ранее неизвестных природных очагов.

За период своего существования учреждение прошло 7 реорганизаций. После распада Советского Союза в 1992 г. станция перешла в подчинение Министерства здравоохранения Украины. Значительные экономические трудности в стране, снижение финансирования учреждения привели к уменьшению объема работ и снижению активности учреждения в проведении профилактических и противозидемических мероприятиях. После реорганизации в 1999 г. деятельность станции активизировалась. В 2008 г. учреждение было переименовано в Государственное учреждение «Украинская противочумная станция» Министерство здравоохранения Украины.

За 40 лет существования основной целью станции являлась и остается до настоящего времени оказание консультативно-методической и практической помощи учреждениям здравоохранения Украины по санитарной охране территории от завоза и распространения особо опасных инфекций, имеющих международное значение. Это направление деятельности в современных условиях является для государства чрезвычайно важным,

© А.Б. Хайтович



поскольку связано с выполнением Конвенции по запрещению бактериологического (биологического) оружия (1973) и появлением реальных угроз биотеррористических актов. За последние годы деятельность противочумной станции получила дальнейшее развитие, что связано с появлением дополнительных функций.

В настоящее время на базе станции функционируют: Центр индикации биологических патогенных агентов — БПА (курируемые территории: АР Крым, г. Севастополь, Запорожская, Херсонская, Днепропетровская области) и Центр идентификации Украины неклассифицированных на предыдущих этапах индикации БПА бактериальной этиологии — холерных и других патогенных вибрионов, легионелл, лептоспир; Референс-лаборатория по диагностике и идентификации холерных и других патогенных вибрионов; Национальная коллекция живых культур холерных и других патогенных вибрионов, которая относится к перечню научных объектов, составляющих национальное достояние; Базовая лаборатория по диагностике птичьего гриппа; Филиал Депозитария патогенных микроорганизмов ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского Национальной академии медицинских наук Украины”.

Для выполнения государственных задач важна высокая квалификация специалистов, повышение которой осуществляется при выполнении научно-практических работ и является одним из направлений деятельности Украинской противочумной станции все эти годы. Научные направления деятельности включали:

- микробиологические, эпидемиологические и экологические исследования патогенных вибрионов (впервые получены фаги холерных вибрионов O2, O22, O57 серогрупп (1980), описан холерный вибрион O57 серогруппы (1981), разработана система мониторинга антибиотикочувствительности *V. cholerae* O1 (1985), получены диагностические препараты для идентификации галофильных вибрионов и набор фагов для их фаготипирования (1996), совместно с Ростовским научно-исследовательским противочумным институтом (РФ), разработана концепция и методические подходы мониторинга за биологической характеристикой возбудителей инфекционных болезней (1997); впервые в СССР разработана упрощенная схема лабораторной диагностики галофильных вибрионов и система тестов для идентификации патогенных микроорганизмов (1983), описаны некоторые виды патогенных

вибрионов — *V. aesturianus*, *V. fluvialis* и др. (1986). Впервые в Украине разработана система организации лабораторных исследований на холеру (1994), проведено определение токс-гена *V. cholerae* O1 (1993), гена пилей адгезии *V. cholerae* O1 (2000), разработана система диагностики *V. cholerae* O1 с помощью двух мультилокусных тест-систем “Скрин” и “Тест” для определения вида *V. cholerae* O1 и основных генов патогенности (2002) совместно Российским институтом эпидемиологии (РФ), разработана методика использования препарата “Гала” для улучшения лабораторной диагностики патогенных вибрионов (2005), предложено 6 штаммов патогенных вибрионов для проверки качества питательных сред в лабораториях Украины (2010);

- эпидемиологические, эпизоотологические и микробиологические исследования по изучению природно-очаговых инфекций (впервые в Украине для исследования полевого материала использованы подвижные лаборатории (1978), установлена циркуляция вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом (1986), выявлена широкая циркуляция возбудителя Конго-Крымской геморрагической лихорадки в природных стациях (1987), выявлена циркуляция возбудителя болезни Лайма (1996). Выявлены и доказано существование природных очагов туляремии, лептоспироза, псевдотуберкулеза, кишечного иерсиниоза, клещевого энцефалита, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, Крым-Конго геморрагической лихорадки (1975–1995); впервые в Крыму выявлено и доказано существование природного очага туляремии на Керченском полуострове (1978), выявлены очаги лептоспироза в районах рисосеянья (1980), выявлены возбудители кишечных иерсиниозов в природе и среди людей (1983), выявлено 4 природных очага клещевого энцефалита (1986), изучены особенности экологии серой крысы в условиях естественных местообитаний и в населенных пунктах (1995); разработана современная концепция для организации системы дератизационных мероприятий в населенных пунктах (борьба с синантропными грызунами на “их территории”) (2003);
- постоянное внедрение современных технологий в лабораторную диагностику и эпидемиологический надзор (впервые использованы лицензионные географические информационные системы для эпидемиологического анализа, эпидемиологической диагностики различных заболеваний

(1999), вперше в Україні використані географічні інформаційні технології для вивчення захворюваності в Україні (на прикладі захворюваності в Автономній республіці Крим) (2000); вперше в Україні введено ДНК-ДНК зондування патогенних збудників (1989), введено полімеразна ланцюгова реакція (електрофоретичний аналіз) (1995) і в реальному часі (2005) для діагностики збудників особливо небезпечних інфекційних захворювань (холера, чума, сибірська язва, легионеллез, лептоспіроз, туляремія, іерсиніоз, борреліоз, пташиний грип і др.);

- удосконалення системи санітарної охорони території України, направленої на зменшення ризику завезення інфекцій, які мають міжнародне значення, організації надзвичайних епідемічних ситуацій по локалізації і ліквідації осередків небезпечних інфекційних захворювань (вперше в портах СРСР, СНГ, України виявлені антитіла до збудника чуми у чорних крыс на транспортно-рефрижераторному судні "Ейський лиман", яке прибуло в морський порт Севастополь (1989); вперше в Україні розроблено концепцію комп'ютерного забезпечення епідеміологічного нагляду за інфекційними захворюваннями для області (регіону) (1996), наукові основи боротьби з надзвичайними епідемічними ситуаціями (2003); вперше запропоновано алгоритм протидії біологічному тероризму (ідентифікація природних і штучних процесів) (2004); вперше в

Україні розроблено інформаційно-аналітичну систему моніторингу за холерою в світі, Європі, Україні, Криму (2007).

Спеціалісти установи виконали понад 30 науково-дослідницьких розробок, з яких — 6 дисертацій, опублікували 7 монографій, понад 600 статей і тезисів доповідей, розробили і затвердили понад 30 методичних рекомендацій, отримали 9 патентів СРСР, Росії і України, брали участь в десятках міжнародних і державних конференціях і з'їздах, де виступили з понад 500 доповідями.

За 40-річне існування Української протичумної станції спеціалісти різних поколінь зробили значущий науковий і практичний внесок в дослідження по епідеміології, мікробіології, епізоотології і екології, локалізацію і ліквідацію осередків особливо небезпечних інфекційних захворювань, профілактику інфекцій, які мають міжнародне значення і особливо небезпечних інфекцій в Україні. Як спеціалізований практичний заклад протиепідемічного профіля, органічно поєднуючи потреби практики і науковий підхід до їх вирішення, Державна наукова установа "Українська протичумна станція" Міністерства охорони здоров'я України може з великою впевненістю поглядати в майбутнє і вносити вагомий внесок в вирішення проблем, пов'язаних з профілактикою і боротьбою з небезпечними інфекційними захворюваннями, які залишаються однією з найбільш актуальних проблем в Україні.

## НАУКОВІ ДОСЯГНЕННЯ ЗА 40-РІЧНИЙ ПЕРІОД ДІЯЛЬНОСТІ УКРАЇНСЬКОЇ ПРОТИЧУМНОЇ СТАНЦІЇ

О.Б. Хайтович

ДЗ "Українська протичумна станція" МОЗ України, Сімферополь

За 40 років існування закладу, фахівці Української протичумної станції зробили значущий науково-практичний внесок в епідеміологію, мікробіологію, епізоотологію, екологію небезпечних інфекційних захворювань, особливо холеру, туляремію, лептоспіроз і вірусні природно-осередкові інфекції.

**Ключові слова:** Українська протичумна станція, небезпечні інфекційні захворювання.

## SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS FOR THE 40-YEARS PERIOD OF ACTIVITY OF UKRAINIAN ANTI-PLAGUE STATION

O. B. Khaytovych

PI "Ukrainian Anti-Plague Station" Ministry of Health of Ukraine, Simferopol

For 40 years of station existence the experts of Ukrainian Anti-Plague Station have made the considerable scientific and practical contribution in epidemiology, microbiology, epizootology, ecology of dangerous infectious diseases, especially cholera, tularemia, leptospirosis and virus natural focal infections.

**Key words:** Ukrainian Anti-Plague Station, dangerous infectious diseases.

А.Г. Салманов

## МОНІТОРИНГ ЗА РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИБІОТИКІВ, ЯК НЕОБХІДНА СКЛАДОВА ЕПІДНАГЛЯДУ ЗА ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Департамент організації санітарно-епідеміологічного нагляду Міністерства охорони здоров'я України, Київ

*Зростаючий рівень уваги щодо прояву резистентності до антибіотиків клінічно значущих патогенів призвів до створення ряду програм моніторингу за цим явищем на місцевому, регіональному і державному рівнях. Незважаючи на те, що деякі програми реалізуються вже багато років, вони є невід'ємною частиною нормативного регулювання в плані розробки нових лікарських препаратів.*

**Ключові слова:** моніторинг за резистентністю до антибіотиків, епідеміологічний нагляд.

Внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ) є актуальною проблемою для закладів охорони здоров'я усіх країн світу, частота виникнення яких не має тенденції до зниження. ВООЗ вважає, що на сьогодні основними проблемами на шляху ефективної боротьби з ВЛІ є мікробна резистентність та нозокоміальні спалахи, викликані стійкими до протимікробних препаратів штамми мікроорганізмів. Кількість інфекцій, викликаних резистентними штамми мікроорганізмів продовжує зростати [1, 2, 17, 43, 45]. За даними літератури, до 70% мікроорганізмів, що спричиняють ВЛІ, нечутливі до дії, щонайменше, одного антибіотика [43]. Спостерігаються значні коливання резистентності до різних груп та класів антимікробних препаратів [4]. Внаслідок недостатніх знань про резистентність мікроорганізмів в середньому 43% антибіотиків у закладах охорони здоров'я використовуються необґрунтовано [18]. Необґрунтована антимікробна профілактика (АМП) складає 15% в США, 72% в Швеції, 58,3% у Франції, 37,4% в Нідерландах та від 47,7% до 98% в Туреччині [8, 10–12, 14, 18, 48, 50, 51]. Необхідність відстежувати, моделювати та прогнозувати появи резистентності до антибіотиків призвело до розробки і використання систем епідеміологічного нагляду (ЕН) на місцевому рівні (головним чином у лікарнях), а також в межах регіонів, країн та на міжнародному рівні [6, 20, 26, 33]. Доступ до своєчасних і достовірних даних про резистентність до антибіотиків також може

допомогти запобіганню помилкової уяви медичних працівників щодо ефективності препарату та стратегії призначення антибіотиків.

На сьогодні в Україні, незважаючи на актуальність проблеми, не розроблена система моніторингу за резистентністю мікроорганізмів до протимікробних препаратів, яка б дієво сприяла боротьбі з ВЛІ.

**Мета дослідження.** Проаналізувати ефективність діючих у розвинених країнах світу програм епідеміологічного нагляду за резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків та визначити шляхи їх оптимального використання у закладах охорони здоров'я.

### Результати та обговорення

Ефективність будь-якого протимікробного препарату для лікування ВЛІ, викликаних конкретними бактеріальними патогенами, повинна визначатися в добре контрольованих дослідженнях. Незалежно від даних ЕН, при визначенні інфекції у пацієнта важливими є фактори, властиві для конкретного пацієнта, антибіотика та патогену, а між факторами існує значна взаємодія. Окремі результати ефективності протимікробного препарату не завжди корелюють з перебігом хвороби, але повинні братися до уваги при лікуванні пацієнтів з підтвердженими або підозрюваними інфекціями [34, 39]. Резистентність може призвести до неефективного лікування, тривалої госпіталізації, ускладнень та навіть смерті. Раніше вже було показано переваги відстеження можливої появи резистентності патогену, зокрема в пацієнтів з серйозними інфекціями або імунною недостатністю [15, 27].

Нагляд за чутливістю до антибіотиків надає медичним працівникам деяку, але не повну інформацію про два (тобто патоген та антибіотик) з трьох факторів, важливих для результату лікування. Для успішного лікування важливе призначення антибіотика на підставі принципів, що прогнозують ефективність, знищення бактерій та запобіганню появи резистентності [7, 14].

З іншого боку, дані про резистентність до антибіотиків є значною рушійною силою для відкриття та розвитку антибіотиків з боку промисловості. Резистентність до антибіотиків може бути ендемічною, яка до певного препарату раніше не зустрічалась (наприклад, ванкоміцин-резистентні стафілококи) або епідемічною, коли вона виникає внаслідок підсилення і поширення раніше відомого фенотипу. Обидва типи резистентності слід брати до уваги та оцінювати при прогнозуванні потреби в антибіотиках майбутнього.

Система ЕН у країнах, де її впровадили показала, що виникнення та розвиток резистентності є нерівномірним для різних мікроорганізмів, а впевнену її кореляцію з використанням препаратів встановити не можна. Наприклад, *S. pneumoniae* та *S. aureus* в США показують високий рівень резистентності до пеніциліну та оксациліну, відповідно. На відміну від них, *S. pyogenes* залишається абсолютно вразливим для пеніциліну, незважаючи на широке використання цього препарату при лікуванні пацієнтів з стрептококовим фарингітом. Отже, постійний моніторинг тенденцій резистентності до антибіотиків залишається потужною рушійною силою за фармацевтичними стратегіями визначення типів новітніх антибіотиків, які будуть потрібними в майбутньому [13, 44].

Стає все більш очевидним, що ефективність протимікробних препаратів, на розробку та впровадження у виробництво кожного з яких витрачається майже 12 років достатньо швидко знижується внаслідок виникнення резистентності у основних патогенів [16]. У бактеріальних збудників виробився широкий спектр механізмів, які надали їм стійкість до великої кількості різних класів антибіотиків. Бактерії можуть набути механізми інактивації антибіотика, зміни його мішені, або активного виводу антибіотика з клітини. У деяких випадках мікроорганізми можуть бути мультирезистентними, що зазвичай визначається як резистентність до трьох або більше класів антибіотиків [41, 49].

Виникнення резистентності до багатьох антибіотиків, таких як бета-лактамі препарати, макроліди, хінолони та глікопептиди, стає важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Однією з найзначніших проблем виявився метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), рівні резистентності якого досягли 60% в Японії [40] та 40% в США [24]. Епідеміологічно значиме зростання поширеності MRSA було вперше помічено системою NNIS, яка повідомила про рівні резистентності 20–40% на початку 1990-х.

Система NNIS була ефективною у визначенні появи резистентності до ванкоміцину, яка зростає з 0,3% в 1989 р. до 7,9% у 1993 р. Зрозуміло, що різноманітні системи нагляду за резистентністю до антибіотиків допомогли фармацевтичній промисловості виявити резистентні грампозитивні патогени як ключову галузь медичної потреби в середині та кінці 1990-х. [25, 29, 36].

За останні десятиріччя було розроблено велику кількість структурно споріднених хімічних класів (терапевтичних аналогів) підвищеної дії або з фармакокінетичними перевагами перед наявними на ринку продуктами (наприклад, бета-лактамі антибіотики, макроліди та фторхінолони новіших поколінь). Внаслідок цього, популяції мікробіологічних організмів було піддано впливу багатьох близько споріднених хімічних аналогів, що далі сприяє виникненню резистентності до багатьох сполук, що належать до одного і того ж хімічного класу. Системи ЕН корисні у моніторингу ефективності структурно споріднених антибіотиків, а отримані в результаті дані використовуються в дослідженнях з метою виявлення нових та покращених препаратів.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розроблені Рекомендації щодо організації спостереження за антибіотикорезистентністю [2], згідно яких для отримання інформації, необхідної для розробки і впровадження ефективних підходів до лікування інфекцій, стримування появи і розповсюдження мікробної резистентності на локальному, регіональному і національному рівнях необхідно налагодити систематичний ЕН за АМР. З метою реалізації рекомендацій ВООЗ у більшості країн світу розроблені Національні програми боротьби з резистентністю. При цьому в кожній країні, з урахуванням її політичних, економічних, соціальних та інших особливостей розроблені свої базові програми ЕН, які адаптовано під умови конкретного закладу охорони здоров'я і можливостей мікробіологічної лабораторії.

Європейська система нагляду і контролю за АМР — EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) створена в 1999 році. Вона є найбільшою системою нагляду і контролю за АМР у всьому світі, що фінансується за державні кошти. EARSS забезпечує обґрунтовані і порівняльні дані щодо АМР стосовно 7 видів бактерій, які є індикаторами розвитку АМР в Європі: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa*.

EARSS не займається розробкою профілактичних заходів і не контролює антимікробну резистентність, але здійснює аналіз тенденцій розвитку цього процесу, що необхідно для більш глибокого розуміння суті проблеми. EARSS фінансується Генеральним директором з питань охорони здоров'я і захисту прав споживачів — DG SANCO (Directorate General for Health and Consumer Protection) Європейської комісії і Міністерством охорони здоров'я, добробуту і спорту Нідерландів. AMP в Європі відстежується мережою національних центрів в 31 країні, які працюють відповідно до стандартних протоколів EARSS, що включають лише ізоляти, виділені з крові або спинномозкової рідини. База даних EARSS в 2008 р. мала інформацію, отриману із 917 лабораторій, які обслуговують 1400 лікарень в цих країнах [45].

Одна з останніх ініціатив Європейських країн це інформаційна система EARSS — ibis (EARSS internet based information system). EARSS-ibis є професійним комунікаційним інструментом на базі Інтернету, яка здійснює швидку передачу між лабораторіями інформації про виділення бактерійних патогенів з антимікробною резистентністю. Це сприяє поліпшенню раннього розпізнавання таких збудників всіма учасниками EARSS. Обмін досвідом між лабораторіями піднімає на більш високий рівень знання і точність діагностики. Дана система спрямована на забезпечення своєчасною інформацією всіх учасників EARSS [5].

Звертає увагу також досвід Німеччини, де створена національна система контролю за нозокоміальними інфекціями — KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance System). Закон про профілактику інфекційних хвороб (Infektionsschutzgesetz), прийнятий німецьким урядом і введений до дії у січні 2001 р., зокрема (параграф № 25), уповноважив лікувальні заклади організувати нагляд за нозокоміальними інфекціями, передусім у місцях з підвищеним ризиком їх виникнення, а також реєструвати небезпечні мультирезистентні шпитальні мікроорганізми. Закон також надав повноваження Інституту Р. Коха координувати та проводити епідеміологічні дослідження нозокоміальних інфекцій на федеральному рівні [3, 21].

При появі мльтирезистентних мікроорганізмів у пацієнтів стаціонарів у KISS — системі, особливо при виникненні спалахів інфекцій, виділені штами від пацієнтів або контактних осіб, від персоналу надсилаються до лабораторії Національного Референс Центру з Госпітальної Гігієни (Nationales Referenzzentrum fur Krankenhaushygiene, NRZ), яка

базується при Берлінському медичному університеті Charite і фінансується Федеральним МОЗ. Лабораторія NRZ проводить епідеміологічне типування штамів з метою визначення джерела інфікування та шляху передачі штамів у стаціонарі. Починаючи з 2003 р. у KISS — системі проводиться облік та типування наступних мікроорганізмів, що становлять особливу небезпеку в умовах стаціонарів: метицилін-резистентний золотистий стафілокок, ванкомицин-резистентний ентерокок, ентеробактерії, що мають  $\beta$ -лактамази широкого спектру дії [3]. Завдяки спільним зусиллям NRZ та Інституту Р. Коха створена національна система контролю за нозокоміальними інфекціями KISS (Krankenhaus-Infektions-Surveillance System).

В США було розроблено програму “Активний епідеміологічний нагляд за основними бактеріальними патогенами / Мережа програм з нових інфекційних хвороб” (Active Bacterial Core Surveillance / Emerging Infections Program Network), що проводиться у співпраці між Центрами з контролю та профілактики захворювань (CDC), декількома департаментами охорони здоров'я штатів і університетами, які беруть участь у Мережі програм з нових інфекційних хвороб. Ця програма призначена для оцінки рівня захворюваності на позалікарняні бактеріальні інфекційні хвороби, зокрема сепсису та менінгіту [50]. Система Активного ЕН за основними бактеріальними патогенами визначає захворюваність відповідними інфекціями, з використанням молекулярних та мікробіологічних методів для характеризування *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis* та *Haemophilus influenzae* [40]. Інші приклади фінансованих урядом США програм включають Національну систему нагляду за нозокоміальними інфекціями (NNIS) та епідеміологічне дослідження резистентності до протимікробних засобів в інтенсивній терапії, що надає дані про поширення резистентності до протимікробних засобів та їх використання в лікарнях США.

Спонсорами досліджень з нагляду за резистентністю до антибіотиків також часто виступають фармацевтичні компанії. До таких багаторічних досліджень відносяться Проект Александер (Alexander Project) [19], MYSTIC [37], SENTRY [38] та TRUST [46, 47]. Інші міжнародні програми нагляду за резистентністю до антибіотиків включають в себе Європейську систему нагляду за резистентністю до протимікробних засобів, Азійську мережу нагляду за резистентними патогенами та Міжнародну

мережу дослідження виникаючої резистентності до протимікробних засобів.

Системи ЕН за резистентністю до антибіотиків надають вченим важливу інформацію про найновіші клінічно важливі фенотипи, які повинні бути чутливими до новостворених препаратів. До переваг крупних наглядових досліджень відноситься ідентифікація рідкісних ізолятів, що служать корисними інструментами для скринінгу антибіотиків. До цінних належать мультирезистентні ізоляти, а також клінічні ізоляти, які показують знижену чутливість до нещодавно випущених препаратів. Також важливі ізоляти з новітніми фенотипами резистентності в дослідженнях з метою визначення механізму (механізмів) резистентності. Існує суттєвий інтерес до стафілококів зі зниженою чутливістю до глікопептидних препаратів, наприклад, ванкомицину [16, 28]. Триваючі програми ЕН, такі, як "Мережа нагляду" (The Surveillance Network, штат Вірджинія, США), грають велику роль в моніторингу таких фенотипів та направленні на їх лабораторне підтвердження. Значна кількість програм ЕН, які ізолюють штами для перевірки в централізованих лабораторіях, також проводять молекулярні дослідження ізолятів зі зниженою чутливістю до наявних на ринку препаратів [22, 23]. Очевидно також, що дані, отримані у великих наглядових дослідженнях, які проводилися протягом багатьох років, стануть цінною частиною прогнозуванні тенденцій резистентності, а також допоможуть підтвердити або спростувати минулі передбачення [30, 32].

В публікації Європейської агенції з оцінки медичних продуктів зазначається, що деякі антибіотики швидко втрачають свою ефективність при поширенні резистентності серед різних бактерій [13]. В нашому огляді розглянуто потребу в системах ЕН для збору надійних даних про поширення резистентності протягом тривалого часу в різних географічних зонах. В США, група з дослідження резистентності до протимікробних засобів Управління з контролю за продуктами харчування і медикаментами (FDA) запропонувала ключові рекомендації, в яких було наголошено на потребу в кращих системах нагляду, а також інтенсивне навчання медичних працівників та широкого загалу про оптимальне використання антибіотиків. В США встановленням критеріїв для інтерпретації чутливості до антибіотиків займаються NCCLS та FDA.

Результати аналізу літературних даних стосовно існуючих на сьогодні у розвинених країнах світу

підходів до ЕН за резистентністю мікроорганізмів до антибіотиків показали ефективність створення відповідних систем моніторингу за цим явищем. Нами описано декілька основних програм ЕН та способів використання даних в різних умовах. В лікарнях дані спостережень використовуються для моніторингу локальної антибіотикорезистентності та визначення стратегій інфекційного контролю і політики використання антибіотиків. В суспільстві дані спостережень використовуються для моніторингу загроз здоров'ю населення, таких, як спалахи інфекційних хвороб, викликаних резистентними патогенами, шляхом відстеження впливу профілактичного використання різних антибіотиків на появу резистентності. Перші програми ЕН спонсорувалися фармацевтичною промисловістю з метою відстеження чутливості клінічних ізолятів до продуктів, що просуваються на ринку. Однак зараз, в часи зростаючої резистентності, велика кількість розробників протимікробних лікарських препаратів вважають дані ЕН корисними для визначення нових стратегій пошуку та розробки препаратів, яким вони допомагають визначити нові медичні потреби, дозволяють моделювати майбутні тенденції резистентності та визначають епідеміологічне значимі клінічні ізоляти для вивчення дії нових препаратів.

Вочевидь, що системи ЕН за резистентністю до антибіотиків залишатимуться важливим джерелом важливих даних для клініцистів, епідеміологів, фармацевтів, мікробіологів та спеціалістів з інфекційного контролю.

Локальний нагляд полягає в постійному спостереженні за тенденціями резистентності до антибіотиків всіх клінічно та епідемічно важливих ізолятів, що досліджується у лікарні, із наданням результатів медичним працівникам та іншим зацікавленим особам шляхом публікації відповідних звітів. Всі клінічні лабораторії з мікробіології, що проводять дослідження на чутливість *in vitro*, повинні поширювати дані нагляду всім місцевим медичним працівникам та, за необхідності, іншим відповідним фахівцям. Для медичних працівників дані нагляду повинні компонуватися у вигляді таблиць [35]. Чутливість до антибіотиків може суттєво коліватися в залежності від демографічної вибірки пацієнтів (наприклад, пацієнти з будинків престарілих, відділень інтенсивної терапії, районних лікарень, навчальних лікарень при університетах тощо), та від ізолятів, що досліджуються. Дані про резистентність також можуть бути пов'язані з дослідницькими програмами з інфекційного контролю

та використання антибіотиків і можуть допомогти у розробці практичних заходів, призначених на боротьбу з поширенням резистентності до них [33]. Система ЕН за резистентністю має бути спрямована на своєчасне попередження, а його ефективність залежить від швидкого поширення отриманої інформації зацікавленим особам для того, щоб вчасно могли бути розпочаті заходи боротьби. Лабораторії клінічної мікробіології повинні своєчасно повідомляти дані про резистентність до антибіотиків медичним працівникам. Місцеві, регіональні, державні та міжнародні програми нагляду обов'язково повинні бути відомі місцевим медичним працівникам, оскільки резистентні мікроорганізми можуть без перешкод поширюватися між лікарнями, країнами та континентами. Особи, задіяні у прийнятті політичних рішень та рішень щодо охорони здоров'я, мають реагувати на зміни в характері резистентності до антибіотиків та підходити до резистентності до антибіотиків як до глобальної проблеми, яка вимагає заходів на місцевому рівні.

В існуючих системах ЕН за резистентністю до антибіотиків часто є організаційні недоліки: велика кількість програм нагляду концентрується лише на одному або декількох організмах та обмеженому наборі антибіотиків, а також не є безперервними. Рівні резистентності, показані централізованими дослідженнями, можуть залежати від обраних організмів та кількості досліджених штамів. Децентралізовані ж дослідження, навпаки, можуть бути схильні до внутрішньолабораторних помилок випробування. Через дуже високу вартість централізованих досліджень, значну частину таких досліджень спонсують підприємства фармацевтичної галузі для спостереження після випуску продуктів на ринок. Але такі дослідження обмежені лише окремими осередками інфекцій та визначеним спектром тестованих антибіотиків [9]. В ідеалі, багатоцентричний нагляд повинний давати репрезентативну картину закладів всіх типів та розмірів; однак на даний час до його уваги частіше за все потрапляють лише великі лікарні, пов'язані з університетами, внаслідок чого він може показувати завищений рівень резистентності через типи пацієнтів, що лікуються у великих лікарнях. Для тлумачення результатів дослідження, включаючи визначення способу, у який результати можуть бути використані для контролю резистентності та спрощення оптимального використання даних медичними працівниками, необхідно брати до

уваги вибірку пацієнтів, включену в будь-яке дослідження [31].

Досвід багатьох розвинених країн світу свідчить, про те, що вирішення проблеми АМР неможливо без розробки, постійного удосконалення і впровадження в практику охорони здоров'я системи ЕН, який базується на результатах мікробіологічного моніторингу. В бактеріологічних лабораторіях лікувальних закладів країн світу накопичений величезний обсяг даних про чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, але систематичне аналізувати їх дуже незручно. За допомогою рутинних мануальних методів не вдається отримати цілісне уявлення про "мікробний пейзаж" стаціонару, чутливості мікрофлори до антибіотиків і намітити можливі шляхи для зниження мікробної резистентності.

ВООЗ надає великого значення рішенням цих проблем, у зв'язку з чим Т. О'Brien і доктор J. Stelling (Бостон, США) розробили спеціальну програму WHONET. Ця програма за рекомендацією ВООЗ використовується в Західній і Східній Європі, США, Канаді, країнах Азії. З 1993 року видається спеціальний бюлетень WHONETnews, який дозволяє клінічним мікробіологам всього світу координувати свою діяльність, обмінюватися досвідом роботи з програмою і містить методичні рекомендації по використуванню WHONET для вирішення окремих мікробіологічних задач. На жаль цією комп'ютерною системою у закладах охорони здоров'я України користуються вкрай обмежено.

На сьогодні антибактеріальні препарати займають одну з важливих частин лікарського арсеналу медичних установ України. Від 25 до 35% всіх госпіталізованих пацієнтів одержують антибіотики за різними показниками. Успіхи розвинених країн щодо контролю за використанням антибіотиків дозволили дещо знизити масштаби розповсюдження резистентних штамів в медичних установах. Цього було досягнуто завдяки зусиллям по створенню сучасної і ефективної служби інфекційного контролю в більшості клінік, яка однак не застосовується в стаціонарах України. Нагальною залишається також проблема дефіциту сучасних мікробіологічних лабораторій, які відсутні в багатьох вітчизняних стаціонарах.

Впровадження програм моніторингу за застосуванням антибіотиків в стаціонарах могло б поліпшити ситуацію з резистентності збудників нозокоміальних інфекцій. Все це неможливо без створення служби інфекційного контролю в системі епідеміологічного нагляду за ВЛІ. Сучасній підхід до розробки та впровадження окремих заходів

щодо попередження виникнення ВЛІ полягає в тому, що ці положення мають базуватися на принципах доказової медицини. Доказова медицина — це медицина, заснована на фактах, на чітко обґрунтованих наукових висновках, зроблених на базі об'ємних досліджень, що включають велику кількість спостережень.

В системі інфекційного контролю важливе місце посідає мікробіологічний моніторинг, впровадження якого в закладах охорони здоров'я дозволить оптимізувати ЕН за резистентністю збудників ВЛІ та звітності за клініко-мікробіологічними показниками, швидко і якісно проводити оперативний і ретроспективний аналізи щодо епідемічної ситуації в окремому стаціонарі та країні в цілому, а також своєчасно розробити адекватні заходи щодо стримування антибіотикорезистентності і, як кінцеве — знизити рівень захворюваності і смертності хірургічних хворих від ВЛІ. Моніторинг резистентності та ЕН повинні бути обов'язковим як у лікарнях, так і амбулаторно-поліклінічних установах.

На сьогодні в Україні визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів здійснюються на підставі методичних вказівок МВ 9.9.5-143-2007, затверджених наказом МОЗ України від 05.04.2007 за № 167. В цьому ж документі викладено основні положення ЕН за резистентністю антимікробних препаратів.

Штами мікроорганізмів, що виділені при групових захворюваннях, спалахах, летальних випадках, резистентні до дії антибіотиків, а також ті, що вперше виділені на даній території або рідко зустрічаються, протягом 1 місяця з моменту виділення направляються для підтвердження до обласних СЕС, які після відповідного контролю виділених штамів, направляють їх до Центральної санітарно-епідеміологічної станції (СЕС) МОЗ України для підтвердження. Подальше вивчення цих штамів має здійснюватись на базі науково-дослідних установ. Однак, у зв'язку з відсутністю чітко налагодженої системи ЕН за резистентністю та недостатньою увагою адміністрації стаціонарів, цей механізм працює не в повній мірі, чому сприяє також відсутність належної співпраці спеціалістів з інфекційного контролю лікарень та лікарів-епідеміологів територіальних СЕС, що пов'язано з їх недостатньою теоретичною підготовкою з питань резистентності до протимікробних препаратів.

З метою реалізації основних положень "Глобальної стратегії ВООЗ з стримування стійкості до антимікробних препаратів", зниження поширеності резистентних до антибіотиків мікроорганізмів в

лікувально-профілактичних закладах, зниження захворюваності і летальності від ВЛІ, викликаних резистентними штамми, удосконалення заходів боротьби з ВЛІ та гармонізації їх з міжнародними вимогами необхідна розробка та впровадження в систему охорони здоров'я України системи ЕН за антибіотикорезистентністю з урахуванням світового досвіду та досягнень медичної науки. Це передбачає створення Національної референс лабораторії на базі профільних науково-дослідних установ.

Ключовим моментом в боротьбі з селекцією резистентних штамів мікроорганізмів повинна стати організація моніторингу збудників гнійно-запальних інфекцій, виділених від хворих, та їх чутливості до антимікробних препаратів на рівні країни, регіонів і окремих стаціонарів, оскільки навіть сучасні та достовірні дані, наведені в літературі, не можуть рівноцінно замінити локальних досліджень.

Дані системи ЕН за резистентністю до антибіотиків можуть використовуватися для: а) визначення тактики емпіричного лікування пацієнтів; б) визначення тенденцій резистентності до антибіотиків; в) оцінки величини нових загроз резистентності; г) відстеження динаміки тенденцій резистентності; г) моніторингу впливу емпіричного призначення антибіотиків; д) моніторингу ефективності втручання інфекційного контролю; е) визначення спалахів ВЛІ, викликаних мікроорганізмами, резистентних до антибіотиків; ж) інформування медичного персоналу про появи та тенденції поширеності резистентності; з) навчання медичного персоналу щодо заходів попередження появи та поширення резистентності клінічне значимих бактерій до антибіотиків.

Отже, у системи ЕН за резистентністю до антибіотиків є декілька важливих цілей. Серед них: визначення, розуміння та прогноз тенденцій резистентності; виявлення нових механізмів резистентності; розробка, впровадження та моніторинг впливу нових рекомендацій щодо емпіричного призначення антибіотиків, інфекційного контролю та громадського здоров'я; визначення спалахів, викликаних резистентними мікроорганізмами; використання для виявлення актів біотероризму; визначення потреби в нових антибіотиках (спрямованої дії та широкого спектру) та потенційних клітинних цілей для нових препаратів; визначення потреби в нових діагностичних дослідженнях; навчання медиків, пацієнтів та широкого загалу начелення; надання даних для заявок на реєстрацію нових препаратів до відповідних державних органів.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Внутрибольничные инфекции. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро, 2006. Электронный ресурс. Режим доступа: [http://www.euro.int/surveillance/cooperation/20050707\\_1](http://www.euro.int/surveillance/cooperation/20050707_1).
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. — 2001. Режим доступа: [http://www.who.int/drugresistance/WHO\\_Global\\_Strategy\\_Russian.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf).
3. Деміховська О.В. Система нагляду за нозокоміальними інфекціями: Європейський вибір / О.В. Деміховська // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 1. — С. 85–92.
4. Салманов А.Г. Антибіотикорезистентність основних збудників гнійно-запальних інфекцій у стаціонарах хірургічного профілю / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, С.І. Доан та інші // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2010. — Том 11, № 1. — С. 106–112.
5. Салманов А.Г. Глобальна проблема сучасної медицини / А.Г. Салманов // СЕС профілактична медицина. — 2006. — № 2. — С. 20–26.
6. American Society for Microbiology. Report of the ASM task force on antibiotic resistance: <http://www.asmta.org/pasrc/pdfs/antibiot.pdf>.
7. Ball P. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence / P. Ball, F. Baquero, O. Cars [et al] // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 49. — P. 31–40.
8. Bailly P. Multicentre study on the appropriateness of surgical antimicrobial prophylaxis / P. Bailly, S. Lallemand, M. Thouverez, D. Talon // J. Hosp. Infect. — 2001. — Vol. 49. — P. 135–138.
9. Bax R. Surveillance of antimicrobial resistance—what, how and whither? // R. Bax, R. Bywater, G. Cornaglia [et al]. // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7. — P. 316–325.
10. Bugnon-Reber A. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. / A. Bugnon-Reber, A. de Torrente, N. Troillet, D. Genne; ETUDAS group. // Swiss Med. Wkly. — 2004. — Vol. 134. — P. 481–485.
11. Buke C. Evaluation of surgical prophylaxis in heart surgery / C. Buke, O.R. Sipahi, M.T. Basoglu [et al] // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — Vol. 11(№ 2). — P. 326–327.
12. Chen Y.S. Use of prophylactic antibiotics in surgery at a medical center in southern Taiwan / Y.S. Chen, Y.H. Li, C.M. Kuo [et al]. // J. Formos. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 101. — P. 741–748.
13. Critchley I.A. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems / I.A. Critchley, J.A. Karlowsky // Clin. Microbiol. Infect. — 2004. — Vol. 10. — P. 502–511.
14. Dagan R. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy / R. Dagan, K.P. Klugman, W.A. Craig, F. Baquero // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47. — P. 129–140.
15. Davidson R. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia / R. Davidson, R. Cavalcanti, J.L. Brunton [et al] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 747–750.
16. Dougherty T.J. Antimicrobial resistance — why do we have it and what can we do about it? / T.J. Dougherty, M.J. Pucci, J.J. Bronson, D.P. Bonner, J.F. Barrett. // Exp. Opin. Invest. Drugs. — 2000. — Vol. 9. — P. 1707–1709.
17. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2008. Режим доступа: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2008.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf).
18. Etiler B.N. Akdeniz Universite Hastanesi'nde uygunsuz antimikrobiyal ilac kullanimin dogrudan maliyeti karsilastirilmasi / B.N. Etiler, R. Saba, F. Gunseren [et al] // Turk. J. Hosp. Infect. — 2000. — Vol. 4. — P. 144–147.
19. Felmingham D. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections / D. Felmingham // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 45. — P. 191–203.
20. Goldmann D.A. Strategies to prevent and control the emergence of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership / D.A. Goldmann, R.A. Weinstein, R.P. Wenzel [et al] // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — P. 234–240.
21. Gastmeier P. Surveillance von Krankenhausinfektionen und das neue Infektionsschutzgesetz / Gastmeier P., Geffer C., Hansen S. [et al]. // Klinikart. — 2001. — Vol. 30 (№ 7–8). — P. 69–93.
22. Jones M.E. Prevalence of gyrA, gyrB, parC and parE mutations in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from worldwide surveillance studies during the 1997–1998 respiratory season / M.E. Jones, D.F. Sahn, N. Martin [et al] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44. — P. 462–466.
23. Jones M.E. In vitro activities of novel non-fluorinated quinolones PGE 926932 and PGE 950924 against clinical isolates of Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae with defined mutations in DNA gyrase and topoisomerase IV. / M.E. Jones, I.A. Critchley, J.A. Karlowsky [et al]. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46(9). — P. 1651–1657.
24. Jones M.E. Prevalence of oxacillin resistance in Staphylococcus aureus among inpatients and outpatients in the United States during 2000 / M.E. Jones, D.C. Mayfield, C. Thornsberry [et al]. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46(9). — P. 3104–3105.
25. Johnson A.P. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: what's current, what's expected? / A.P. Johnson, D.M. Livermore, G.S. Tillotson // J. Hosp. Infect. — 2001. — Vol. 49(suppl A). — S. 3–11.
26. Karlowsky J.A. Antibiotic resistance — is resistance detected by surveillance relevant to predicting resistance in the

- clinical setting? / J.A. Karlowsky, D.F. Sahn // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 2(5). — P. 487–492.
27. *Kelley M.A.* Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin / M.A. Kelley, D.J. Weber, P. Gilligan, M.S. Cohen // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 1008–1011.
  28. *Lipsitch M.* Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective / M. Lipsitch, M.H. Samore // *Emerg. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 347–354.
  29. *Linden P.K.* Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections / P.K. Linden // *Drugs.* — 2002. — Vol. 62. — P. 425–441.
  30. Lee NY Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a national surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / N.Y. Lee, J.H. Song, S. Kim [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 1463–1469.
  31. *Lewis D.* Antimicrobial resistance surveillance methods will depend upon objectives / D. Lewis // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Vol. 49. — P. 3–5.
  32. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings 2006. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>.
  33. *Masterton R.G.* Surveillance studies: how can they help the management of infection? / R.G. Masterton // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. — Vol. 46(Topic T2). — P. 53–58.
  34. *Metlay J.P.* Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia / J.P. Metlay, J. Hofmann, M.S. Cetron [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30. — P. 520–528.
  35. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Proposed guideline MP39-P. Wayne, PA: NCCLS. — 2000.
  36. *Patterson J.E.* New Gram-positive agents in nosocomial infection / J.E. Patterson // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 13. — P. 593–598.
  37. Pfaller MA, MYSTIC Program Study Group (USA). Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA) / M.A. Pfaller, R.N. Jones, D.J. Biedenbach // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 41. — P. 177–182.
  38. *Pfaller M.A.* Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997–1998 / M.A. Pfaller, R.N. Jones, G.V. Doern [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 747–751.
  39. *Raz R.* Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. / R. Raz, B. Chazan, Y. Kenes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 34. — P. 1165–1169.
  40. *Schuchat A.* Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network / A. Schuchat, T. Hilger, E. Zell [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 7. — P. 92–99.
  41. *Sahn D.F.* Need for annual surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2-year longitudinal analysis / D.F. Sahn, J.A. Karlowsky, L.J. Kelly [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 1037–1042.
  42. *Sefton AM.* Mechanisms of antibiotic resistance: their clinical relevance in the new millennium / A.M. Sefton // *Drugs.* — 2002. — Vol. 62. — P. 557–566.
  43. *Siegel J.D.* Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings 2006 / J.D. Siegel, E. Rhinehart, M. Jackson [et al.] Электронний ресурс : <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>
  44. *Spellberg B.* The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America / B. Spellberg, R. Guidos, D. Gilbert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46. — P. 155–164.
  45. *Stamm W.E.* Urinary tract infections: disease panorama and challenges / W.E. Stamm and S.R. Norrby // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 183(Suppl. 1). — S. 1–4.
  46. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007. Режим доступа: [http://www.rivm.nl/earss/images/EARSS%202007\\_FINAL\\_tcm61-55933.pdf](http://www.rivm.nl/earss/images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf).
  47. *Thornsberry C.* Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997–1998. / C. Thornsberry, M.E. Jones, M.L. Hickey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 44. — P. 749–759.
  48. *Thornsberry C.* Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST surveillance program, 1999–2000 / C. Thornsberry, D.F. Sahn, L.J. Kelly [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 34(№ 1). — S. 4–16.
  49. *Tunger O.* Rational antibiotic use / O. Tunger, G. Dinc, C.B. Cetin [et al.] // *J. Infect. Developing countries.* — 2009. — Vol. 3(2). — P. 88–93.
  50. Whitney CG Increasing prevalence of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States / C.G. Whitney, M.M. Farley, J. Hadler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343 (26). — P. 1917–1924.
  51. *Willemsen I.* Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys / I. Willemsen, A. Groenhuijzen, D. Bogaers, A. Stuurman, P. van Keulen, J. Kluytmans // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51(№ 3). — P. 864–867.
  52. Surgical antibiotic prophylaxis in a Turkish university hospital / A.N. Yalcin, S. Serin, E. Gurses, M. Zencir // *J. Chemother.* — 2002. — Vol. 14. — P. 373–377.

## МОНИТОРИНГ ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ, КАК НЕОБХОДИМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЭПИДНАДЗОРА ЗА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

А.Г. Салманов

Департамент организации санитарно-эпидемиологического надзора  
Министерства здравоохранения Украины, Киев

Растущий уровень внимания относительно проявления резистентности к антибиотикам клинически значимых патогенов привел к созданию ряда программ мониторинга за этим явлением на местном, региональном и государственном уровнях. Несмотря на то, что некоторые программы реализуются уже много лет, они представляют неотъемлемую часть нормативной регуляции в плане разработки новых лекарственных препаратов

**Ключевые слова:** мониторинг за резистентностью к антибиотикам, эпидемиологический надзор

## MONITORING FOR RESISTANCE OF MICROORGANISMS TO ANTIBIOTICS, AS A NECESSARY COMPONENT SURVEILLANCE CARE-ASSOCIATED INFECTION

A.G. Salmanov

Department of organization sanitary-epidemiological surveillance. The Ministry of Health of Ukraine, Kiev  
The growing level of attention with respect to manifestations of antibiotic resistance in clinically important pathogens has led to a number of monitoring programs for this phenomenon at the local, regional and national levels. Despite the fact that some programs are being implemented for many years, they are an integral part of regulatory control in terms of developing new drugs

**Key words:** Monitoring of antibiotic resistance, surveillance.

*Рецензент: д. мед. н., профессор О.І. Поліщук*

УДК 616.36-002:616-036.22(477)

**А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагинян, О.Н. Рубан**

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГЕПАТИТАМИ В И С

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

*Рассматривается современная концепция эпидемиологического надзора (ЭН) за гепатитами В и С. Представлены характеристики и содержание подсистем ЭН — информационной, диагностической и эпидемиологического контроля. Подчеркивается, что информационная и диагностическая подсистемы являются основой разработки и реализации профилактических и противозидемических мероприятий в рамках подсистемы эпидемиологического контроля.*

**Ключевые слова:** система и подсистемы эпидемиологического надзора, гепатиты В и С, эпидемический и инфекционный процесс, эпидемиологический контроль.

В 60–70-е годы прошлого столетия благодаря достижениям эпидемиологической науки стало возможным теоретическое обоснование и практи-

ческая реализация новых форм организации профилактики и борьбы с инфекционными болезнями. Речь идет об изменении подхода к этой проблеме — от обследования и ликвидации отдельных эпидемических очагов к определению причин, условий и механизмов инфицирования населения, воздействия на них путем реализации научно обоснованных систем эпидемиологического надзора (ЭН).

В 1965 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) организовала штаб-квартиру ЭН и рекомендовала национальным органам здравоохранения проводить разработку и внедрение программ ЭН как наиболее прогрессивную и эффективную форму противоэпидемической деятельности, научно организованную основу управления эпидемическим процессом (ЭП) при инфекционных болезнях. В 1968 г. на XXI сессии Всемирной ас-

© А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагинян, О.Н. Рубан

самблеи здравоохранения ЭН был определен как “динамический процесс, включающий исследование экологии возбудителя инфекции, его хозяев, резервуаров и переносчиков, а также комплексных механизмов распространения инфекции и формирования степени этого распространения” [11, 13, 21, 28]. Указанная концепция ЭН предусматривала непрерывный сбор и накопление данных об инфекционной заболеваемости, обобщение и анализ этих материалов, распространение полученной информации. Обращает на себя внимание то, что представленное понятие ЭН не включало в себя систему борьбы и профилактики инфекционных болезней.

В последующие годы в рекомендациях ВОЗ по стандартам и оценке систем ЭН были внесены изменения в их формулировку и содержание. Более того, появились такие понятия как “активный”, “пассивный”, “усиленный”, “дозорный”, “лабораторный” ЭН и др. Отправной точкой для получения информации, необходимой для проведения большинства из указанных форм рассматривается “рутинный” ЭН, как “систематический сбор конкретных данных для мониторинга состояния с заболеванием или событием, связанным со здоровьем” [27, 29]. С нашей точки зрения, такой подход выхолащивает определение и саму суть ЭН, затрудняет получение необходимой и достаточной информации о параметрах и детерминирующих факторах ЭП, разработку адекватной системы эпидемиологического контроля инфекционных болезней.

Анализ данных мировой литературы дает основание говорить о достижениях и приоритете исследователей стран бывшего СССР в разработке научных и прикладных аспектов проблемы ЭН. Теоретической основой ЭН является учение об ЭП, механизме передачи возбудителей инфекции, созданное Л.В. Громашевским [10] и получившее дальнейшее развитие в трудах В.Д. Белякова [2] и Б.Л. Черкасского [21].

Впервые научное определение ЭН было дано В.Д. Беляковым [1], согласно которому “это динамическая оценка состояния и тенденций развития эпидемического (и эпизоотического — при зоонозах) процесса в пространстве (по территории и среди различных возрастных групп населения) и времени, обеспечивающая своевременное вмешательство в его ход с целью предупреждения инфекционных заболеваний, снижения инфекционной заболеваемости и ликвидации отдельных инфекций, и проводимая совокупностью сил и средств, организованных в систему, на основе

теоретических, методических и организационных принципов современной эпидемиологии”. В приведенном определении ЭН рассматривается не только как система оценки состояния и тенденций развития ЭП, слежения за его детерминантами, но и как система организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий. С таких же позиций рассматривает основные задачи и функции ЭН Б.Л. Черкасский [21], который определяет его как систему “постоянного динамического и многоаспектного слежения за эпидемическим процессом конкретной инфекционной (паразитарной) болезни или за эпидемиологической ситуацией в целом на определенной территории в конкретный период времени в целях рационализации и повышения эффективности профилактических мероприятий”. Подчеркивается, что разработка ЭН должна проводиться с учетом эпидемиологических закономерностей, особенностей клинического течения, биологических свойств возбудителей инфекции, социальных и природных факторов, “детерминирующих проявления ЭП каждой инфекционной болезни”.

По современным представлениям, ЭП — сложная многоуровневая система, что, в свою очередь, определило необходимость системного подхода к проблеме управления этим процессом путем реализации ЭН и явилось основанием для выделения в его составе самостоятельных, но, в то же время, взаимосвязанных и взаимозависимых компонентов (подсистем), отражающих его содержание. По мнению В.И. Покровского [14], основной целью ЭН является “информационное обслуживание системы профилактики и борьбы с инфекционными болезнями”. Б.Л. Черкасский [21] также рассматривал ЭН как систему обеспечения информацией, необходимой для принятия управленческих решений при планировании и проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий в рамках системы эпидемиологического контроля. Подчеркивается, что системы ЭН и эпидемиологического контроля являются компонентами общей системы управления ЭП.

В соответствии с основными положениями теории и практики ЭН, функциональная структура системы управления ЭП состоит из 3-х последовательных, взаимодействующих подсистем: информационной, диагностической и управленческой [1, 3, 11]. Информационная подсистема обеспечивает сбор, обобщение и анализ данных о проявлениях ЭП, его интенсивности, истинном уровне распространенности некоторых инфекционных болезней, динамике, распределении заболевае-

мости во времени, по территориям, среди различных социально-возрастных групп населения, а также о других количественных и качественных параметрах, характеризующих ЭП. Эта подсистема должна включать информацию о паразитарной системе и ее компонентах (популяции паразита и хозяина); о природных и социальных факторах, влияющих на формирование инфекционной заболеваемости; о качестве и эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий и т.д. Диагностическая подсистема (или эпидемиологическая диагностика) является методологией распознавания конкретных проявлений ЭП, причин и условий риска инфицирования и заболевания населения. Теоретической основой этой подсистемы являются современные представления о причинно-следственных связях, позволяющих оценить эпидемиологическую ситуацию не только на основании информации о проявлениях заболеваемости, но и по данным о детерминантах ЭП (биологических, социальных, природных); определить факторы, влияющие на уровень заболеваемости и распространенности; наметить соответствующий комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. Контрольная (управленческая) подсистема ЭН, которую можно определить как подсистему эпидемиологического контроля, обеспечивает принятие управленческих решений по планированию, разработке и осуществлению программ противоэпидемических и профилактических мероприятий, адекватных сложившейся эпидемической ситуации, и контроль эффективности этих мероприятий, при необходимости — их корректировку [3, 4, 11, 12, 18].

Таким образом, в современных условиях ЭН является теоретической и научно-практической

основой борьбы с инфекционными болезнями. После включения ЭН в сферу интересов ВОЗ (1965 г.) и последующих научных исследований по указанной проблеме были разработаны основные положения, содержание и структура этой системы управления ЭП. Вышеизложенное определяет необходимость проведения исследований, направленных на конкретизацию общих положений теории и практики ЭН применительно к отдельным инфекционным болезням.

Обобщение и анализ мировой литературы, материалов многолетних собственных исследований и наблюдений позволили нам сформулировать и обосновать систему и структуру ЭН за гепатитами В и С (ГВ и ГС) с учетом сложности и многофакторности эпидемического и инфекционного процессов при этих инфекциях, их социальной обусловленности. ЭН за ГВ и ГС — система динамической оценки состояния, количественных и качественных параметров ЭП, факторов (биологических, социальных, природных), определяющих его развитие в пространстве, времени, среди отдельных групп населения с целью разработки, проведения и корректировки научно-обоснованных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Целостная система ЭН за ГВ и ГС состоит из трех подсистем: информационной, диагностической, эпидемиологического контроля [12, 19].

Информационная подсистема является базовым элементом целостной системы ЭН за ГВ и ГС. Структура этой подсистемы включает в себя объекты надзора, регистрируемые показатели (параметры, признаки), маркеры инфицирования, методы регистрации и их обеспечение, обследуемые контингенты, учреждения-исполнители регистрации (рис. 1).



Рисунок 1. Структура информационной подсистемы эпидемиологического надзора за парентеральными вирусными гепатитами

Объектами ЭН за ГВ и ГС являются лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) инфекционного и неинфекционного профиля различных министерств и ведомств (в том числе служба крови, кожно-венерологические диспансеры, роддома, наркологические диспансеры и др.), специализированные детские и прочие учреждения, в которых могут создаваться условия для реализации парентерального механизма передачи возбудителей инфекции, семейные очаги и т.д.

Регистрируемые показатели могут быть количественными (характеризуют интенсивность, темп, длительность ЭП) и качественными (характеризуют взаимоотношения и взаимосвязи). Количественные показатели ЭП — это уровни заболеваемости, пораженности, болезненности, смертности, летальности, распространенности, утраты трудоспособности и некоторые другие, а также характер динамики этих показателей. Качественные параметры отображают распределение больных, вирусоносителей и умерших лиц по территории, социальным, возрастным, гендерным, профессиональным и другим группам [9, 12, 22].

Необходимо остановиться на “традиционных” количественных параметрах ЭП, в первую очередь на заболеваемости — частотном показателе, который отображает уровень (или частоту) регистрации болезни среди населения в целом или в отдельных группах. Этот показатель рассчитывается на определенное количество населения за отдельный период времени (как правило, на 100 тыс. населения за год).

Заболеваемость ГВ в Украине регистрируется с 1970 г., ГС — с 2003 г. Вплоть до 2010 г. материалы официальной статистики основывались на учете клинически манифестных, преимущественно желтушных форм острых ГВ и ГС. Вместе с тем, многочисленные исследования и наблюдения свидетельствуют о том, что ЭП ГВ и ГС характеризуется ведущей ролью скрытого компонента, материальной основой которого является превалирование не выявленных больных с безжелтушными, субклиническими формами острого, но преимущественно хронического инфекционного процесса [6, 7, 15, 20]. Поэтому регистрация лишь острых форм этих инфекций искажает действительную картину заболеваемости, усложняет оценку истинной интенсивности ЭП, что негативно влияет на планирование и проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий.

В 2009 г. приказом МЗ Украины № 378 (02.06.2009 г.) было регламентировано внедре-

ние официальной регистрации заболеваемости хроническими ГВ и ГС (ХГВ и ХГС). При этом, к сожалению, остался нерешенным вопрос о критериях определения случаев ХГВ и ХГС (case definition), подлежащих регистрации. Учитывая изложенное, а также опыт других стран, считаем необходимым внедрить регистрацию заболеваемости всеми формами острого и хронического инфекционного процесса ГВ и ГС, включая случаи хронического вирусоносительства, цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), внепеченочных проявлений, этиологически связанных с возбудителями этих инфекций. Требуют отображения в статистической отчетности случаи микст-гепатитов вирусной природы. Регистрацию показателей смертности, летальности, инвалидности, связанных с инфицированием вирусами ГВ и ГС (HBV и HCV), также необходимо проводить с учетом всех вариантов клинического течения, поскольку они существенно отличаются при острых и хронических формах инфекционного процесса.

При определении регистрируемых признаков необходимо уточнить отдельные понятия, необходимые для характеристики скрыто протекающего ЭП ГВ и ГС. Прежде всего, это касается хронических форм инфекционного процесса указанных болезней (ХГВ и ХГС). В связи с эпидемическим распространением ХГВ и ХГС, их выраженной социальной значимостью возникла необходимость в дополнении и упорядочении некоторых понятий, характеризующих интенсивность ЭП [24]. В частности, показатель заболеваемости при ХГВ и ХГС не может отображать частоту случаев заражения HBV и HCV в пределах колебаний инкубационного периода. Это относится и к другим интервальным показателям, которые не позволяют получить представление о реальной картине в отношении ХГВ и ХГС. Поэтому необходимо использовать моментные показатели, такие как болезненность, уровень распространения инфекции, пораженность и некоторые другие.

Показатель болезненности позволяет оценить потенциал инфекций на ближайшие годы, поскольку он представляет собой число случаев болезни, диагностированных всеми доступными методами, на определенный (“контактный”) день года [15, 24] и, в определенной степени, частоту “встречаемости” больных, которые депонировали возбудителей инфекции на значительное время, следовательно — потенциал HBV и HCV-инфекции на ближайшие годы.

Интегральная оценка интенсивности ЭП парентеральных вирусных гепатитов, с учетом хронических вариантов инфекционного процесса, не может быть полной без информации о пораженности (или превалентности) — частотного моментного показателя, отображающего истинный уровень распространения инфекции среди населения. Этот показатель традиционно рассчитывается как суммарная совокупность случаев клинически выраженных форм болезни и носительства возбудителей инфекции среди населения определенной территории за отдельный промежуток времени. Определение данного показателя целесообразно также при вспышках, эпидемическом росте заболеваемости [23, 26]. С другой стороны, пораженность отображает уровень распространения ГВ и ГС среди населения, который определяется на день завершения диагностических исследований у лиц с активно выявленными случаями острых и хронических форм инфекции путем суммации находившихся на учете ранее и вновь выявленных больных. Из традиционных интенсивных эпидемиологических показателей наиболее близким к показателю пораженности является распространенность.

Таким образом, четкое определение регистрируемых параметров позволит нам максимально приблизиться к установлению истинной интенсивности ЭП ГВ и ГС, оценивать экономический ущерб, необходимые финансовые и кадровые затраты на нужды различных звеньев здравоохранения, в том числе на проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Важной составляющей информационной подсистемы ЭН являются маркеры инфицирования, выявление которых помогает в решении целого ряда клинико-эпидемиологических задач: установлении диагноза, контроле эффективности терапии, определении фоновых показателей инфицированности населения, оценке эффективности профилактических мероприятий и т.п. Выделяют клинические, серологические, биохимические, морфологические, молекулярно-биологические и ряд других маркеров. Для ЭН важное значение имеют серологические и молекулярно-биологические маркеры инфицирования HBV и HCV, определение которых, в частности, позволяет проводить сероэпидемиологические исследования. Такие исследования базируются на систематическом обследовании лиц из различных социальных, гендерных, возрастных групп населения. По современным представлениям, определение серологических маркеров ГВ (HBsAg, анти-HBc и др.)

и ГС (анти-HCV) в рамках сероэпидемиологических исследований позволяет судить об уровнях инфицированности той или иной группы населения, популяции в целом, выявлять группы повышенного риска инфицирования, оценивать масштабы циркуляции возбудителей и т.д. [5, 19]. Важное значение имеет также сероэпидемиологический контроль территорий, необходимый для оперативной оценки эпидемической ситуации, раннего обнаружения ее изменений и прогнозирования последствий [5, 12].

Функции регистрации эпидемиологических признаков должны выполнять клиническое наблюдение в сочетании с клинико-лабораторными исследованиями (серологическими, молекулярно-биологическими, биохимическими и др.) и статистическим учетом.

Обследуемые контингенты, как правило, формируются в соответствии с целью исследований. С нашей точки зрения, исследования условно можно разделить на диагностические (этот термин наиболее полно отражает клинические показания), по эпидемическим показаниям и профилактические [12, 16, 17]. Диагностические исследования направлены на установление и/или верификацию диагноза; их необходимо осуществлять при подозрении (или с целью исключения) острого или хронического инфекционного процесса ГВ и ГС. Обследования по эпидемическим показаниям направлены на расследование вспышек, оценку эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий, проводятся с целью сероэпидемиологических исследований. Эпидемическими показаниями также являются: возникновение единичных или групповых заболеваний в ЛПУ, детских дошкольных, специализированных заведениях, других организованных коллективах, в семейных очагах инфекции, в окружении больных острыми или хроническими вирусными гепатитами, вирусоносителей; при возможном профессиональном инфицировании и в ряде других случаев. Профилактические обследования должны распространяться на определенные группы лиц, к числу которых относятся: доноры крови, костного мозга, органов и тканей; беременные; медицинские работники и целый ряд других контингентов, которые, в зависимости от конкретных условий, могут подлежать обследованию с диагностической и профилактической целью, а также по эпидемическим показаниям (табл. 1).

Отдельно в структуре информационной подсистемы ЭН выделяются так называемые целевые

**Таблица 1.** Контингенты обследуемых лиц в зависимости от цели исследования

Контингенты / цели			
Диагностические	Эпидемические показания	Профилактические*	Целевые (дозорные)
Больные с патологией гепатобилиарной системы; Дети, рожденные инфицированными матерями; Лица с патологией, которая может указывать на внепеченочные проявления ГВ и ГС и др.	При вспышках, единичных или групповых заболеваниях в объектах ЭН; Лица, которые были в окружении больных острыми и хроническими ГВ и ГС, вирусоносителей.	Доноры; Беременные	Выборочные группы населения; Лица из групп повышенного социального и поведенческого риска инфицирования
	Доноры и реципиенты инфицированной крови; Медицинские работники; Дети и персонал специализированных учреждений; Лица, подвергающиеся высокому медицинскому риску инфицирования; Персонал и спецконтингенты учреждений пенитенциарной системы.		

Больные, госпитализированные в отделения гемодиализа; пациенты, подвергающиеся частым трансфузиям крови и/или ее препаратов, курсам инъекционной терапии; длительно и часто болеющие; Пациенты с врожденными или приобретенными иммунодефицитами; Пациенты кожно-венерологических диспансеров; Больные туберкулезом, онкологическими заболеваниями, с хроническими поражениями различных органов и систем и др.

*Примечание:* \* — Профилактическую направленность имеют серологические обследования с целью определения напряженности противовирусного иммунитета у привитых против ГВ лиц.

серологические обследования, направленные на обеспечение потребностей дозорного ЭН (ДЭН), который основывается на систематическом сборе и анализе данных об особенностях развития ЭП в выборочных группах населения (дозорных, целевых, фокусных). Это делается для раннего выявления случаев заболевания в группах риска или же для получения индикаторных показателей в отношении тенденций развития ЭП в конкретных популяциях [8, 27]. ДЭН широко используют в системе надзора за ВИЧ-инфекцией. Дозорные группы подбирают с таким расчетом, чтобы можно было оценить и проследить характерные социальные и поведенческие особенности обследуемых контингентов лиц и сопоставить их с результатами обследований в других регионах. Полученные в ходе ДЭН данные позволяют наиболее полно оценить моментную распространенность инфекции в отдельных популяциях. Целевые обследования можно планировать с учетом одновременного определения маркеров инфицирования HBV, HCV и ВИЧ, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем и др.

Диагностическая подсистема, которую, с нашей точки зрения, можно также определить

как подсистему эпидемиологической диагностики (рис. 2). Цель этой подсистемы состоит в количественной интегральной оценке эпидемиологической ситуации в отношении ГВ и ГС, причин и условий ее возникновения (осложнения, улучшение); выявление закономерностей распространения этих инфекций во времени, по территории и среди различных социально-возрастных групп населения. Способом для реализации целей этой подсистемы является проведение оперативного, ретроспективного, проспективного эпидемиологического анализа и эпидемиологического наблюдения [12, 22].

Оперативный эпидемиологический анализ должен обеспечивать современную и быструю оценку эпидемической ситуации и особенностей развития ЭП за короткий промежуток времени или на определенный момент. Основной целью оперативного эпидемиологического анализа является своевременное выявление и оценка изменений в течении ЭП, определение причин, способствующих его активации, разработка мероприятий по их устранению. При ГВ и ГС, в отличие от других инфекций, такой анализ не может дать исчерпывающей информации в отношении интенсивности



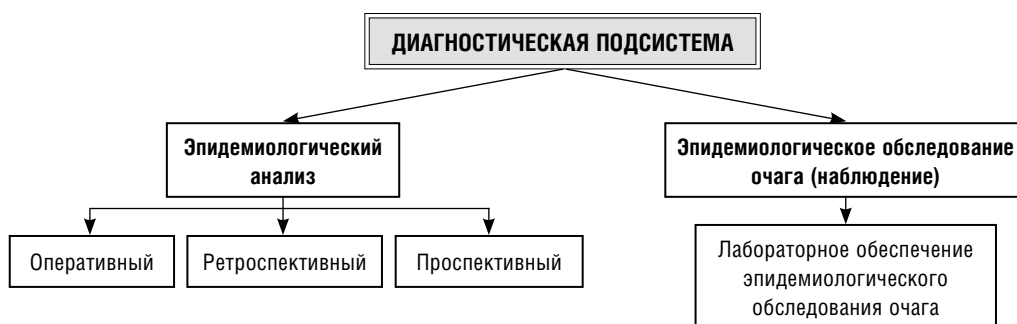


Рисунок 2. Структурная схема подсистемы эпидемиологической диагностики

эпидемического процесса за короткий промежуток времени (месяц, декада), за исключением вспышек. Это связано с клинико-эпидемиологическими особенностями данных инфекций — отсутствием сезонности, длительным инкубационным периодом, полиморфизмом клинических проявлений и т.д. К тому же динамике формирования хронических форм ГВ и ГС присуща определенная инертность, выражающаяся в длительной регистрации высоких показателей после снижения уровней заболеваемости острыми формами инфекционного процесса. По данным литературы, между динамикой регистрации острых и хронических вариантов ГВ наблюдается корреляционная зависимость со сдвигом на 5 лет [15]. При ГС указанные взаимоотношения более сложны и растянуты во времени.

Ретроспективный эпидемиологический анализ позволяет определить уровни заболеваемости и тенденции развития ЭП за более значительный период по сравнению с оперативным анализом (не менее года). Конечной целью такого анализа является оценка эффективности, корректировка профилактических и противоэпидемических мероприятий, прогнозирование будущей эпидемической ситуации. Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа служат источником прогностической информации и точкой отсчета для оперативного анализа. Необходимо учитывать многолетнюю годовую динамику заболеваемости всего населения и отдельных социальных, возрастных, профессиональных групп, а также анализ заболеваемости в пространстве и в соответствии с рядом параметров (факторы риска, охват профилактическими прививками и т.д.). Для полной и объективной оценки ЭП ГВ и ГС, прогноза заболеваемости и эпидемической ситуации в рамках ретроспективного эпидемиологического анализа следует использовать комплекс показателей, представляемых информационной подсистемой ЭН: заболеваемости, болезненности, распространен-

ности, пораженности, смертности, летальности. Для интегральной оценки истинной интенсивности ЭП в комплексе исследований необходимо применять методы экстраполяции с учетом количества населения, обследуемого на маркеры инфицирования, и частотные показатели выявления серологических маркеров ГВ и ГС в различных группах населения (так же, как и при оперативном эпидемиологическом анализе). Таким образом, результаты ретроспективного эпидемиологического анализа дают информацию об интенсивности ЭП, его динамике, пространственно-временных характеристиках, т.е. позволяют определить территорию, время, группы, коллективы риска и т.д. Все это помогает непосредственно приблизиться к установлению и оценке основных движущих сил ЭП.

При проспективном эпидемиологическом анализе оценивают те же показатели, что и при ретроспективном, но с учетом не только пораженного, но и здорового восприимчивого населения. Принципиальная разница заключается в том, что при ретроспективном исследовании исходным пунктом является факт заболевания, а конечным — его причина. При проспективном анализе, наоборот, исходят от причины к заболеванию [22]. Такой подход дает возможность подтвердить или опровергнуть возможность участия конкретного фактора в формировании заболеваемости или другого эпидемиологического признака (т.е. четко разграничить понятия “после того” и “вследствие того”).

Традиционно при проведении проспективного эпидемиологического анализа используют методологию когортных, “поперечных” и “продольных” исследований [8, 22]. При когортных исследованиях определенная группа населения (когорты) прослеживается во времени с целью установления степени влияния отдельного фактора на характеристики здоровья популяции. “Поперечное” исследование позволяет оценить эпидеми-

ческую ситуацию в конкретный момент времени (моментную распространенность), “продольное” (longitudinal study) — изменения эпидемической ситуации в динамике в сравнении с другими периодами. Одной из разновидностей поперечного исследования является кросс-секционное (cross-sectional study), по результатам которого судят о моментной распространенности инфекций среди отдельных групп населения (повышенного риска инфицирования, профессиональных и т.д.) в определенный промежуток времени. При этом те или иные маркеры инфицирования можно выявлять либо у каждого лица из обследуемой популяции, или же в репрезентативной выборке. Результаты “поперечных” исследований позволяют судить о распространенности болезни, что особенно актуально в случае ГВ и ГС.

При проспективном эпидемиологическом анализе необходимо не только сопоставление данных, но и математическое моделирование ЭП, разработка подходов к прогнозированию уровней заболеваемости, распространенности и т.д. В комплексе исследований необходимо широко использовать методы экстраполяции с учетом численности населения, обследованного на маркеры инфицирования вирусами ГВ и ГС, и частотные показатели HBs-антигемии и циркуляции анти-HCV в различных группах населения. Указанный подход позволит обеспечить максимально полную расшифровку структуры ЭП ГВ и ГС, что является необходимой предпосылкой для планирования целенаправленных профилактических и противоэпидемических мероприятий, определения объемов лечебной работы на будущий период, материальных затрат.

Эпидемиологическое обследование очага, эпидемиологическое наблюдение. Важным разделом эпидемиологической диагностики является эпидемиологическое обследование очага инфекционного заболевания. Таким очагом может быть любой объект информационной подсистемы ЭН (см. рис. 1). Согласно Приказу МЗ Украины № 133 от 19.07.1995 г. “Про затвердження Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб” вирусные гепатиты отнесены к опасным инфекциям, поэтому каждый очаг ГВ и ГС должен подлежать обязательному эпидемиологическому обследованию. Цель обследования очага заключается в установлении причин их возникновения и условий распространения. Необходимо выявить источник возбудителя инфекции, пути и факторы его передачи, очертить пределы (границы) оча-

га; провести мероприятия, направленные на его ликвидацию [9]. При эпидемиологическом обследовании очагов ГВ и ГС следует учитывать многообразие вариантов инфекционного процесса — манифестных и бессимптомных форм острых, хронических, микст-гепатитов, хронических поражений печени (ЦП и ГЦК) и внепеченочных проявлений, индуцированных HBV и HCV.

Эпидемиологическое обследование должно включать тщательный осмотр и санитарное обследование очага, изучение медицинской и другой документации, лабораторное обследование не только больного, но и контактных лиц. В связи с этим, при ГВ и ГС особое значение приобретает лабораторное обеспечение эпидемиологического обследования очагов инфекций. Необходимо также уделять внимание тем моментам, которые позволяют установить, возможна ли реализация парентерального механизма передачи HBV и HCV. В ряде очагов может возникнуть потребность в более детальном санитарно-вирусологическом обследовании оборудования и предметов окружающей среды (в частности, на наличие следов скрытой крови). Необходима проверка отчетной документации, которая позволяет оценить соблюдение санитарно-противоэпидемического режима в указанных учреждениях (рис. 3).

Эпидемиологическое обследование очагов ГВ и ГС имеет свои особенности, поскольку оно часто завершается длительным клинико-эпидемиологическим наблюдением с использованием современных методов специфической диагностики с целью выявления безжелтушных, субклинических, других неманифестированных вариантов инфекционного процесса и контроля состояния здоровья лиц, которые общались с больными.

Подсистема эпидемиологического контроля, которую можно также назвать контрольно-организационной подсистемой. Влияние ЭН на ЭП зависит от результатов и эффективности функционирования информационной и диагностической подсистем, которые будут использоваться для разработки научно обоснованных мер борьбы и профилактики ГВ и ГС. Исходя из этого, специфическими функциями подсистемы эпидемиологического контроля являются планирование, разработка и внедрение программ противоэпидемических и профилактических мероприятий, адекватных сложившейся эпидемической ситуации, при необходимости — их корректировка, а также оценка их эффективности. Деятельность подсистемы эпидемиологического контроля должна быть направлена на все три звена

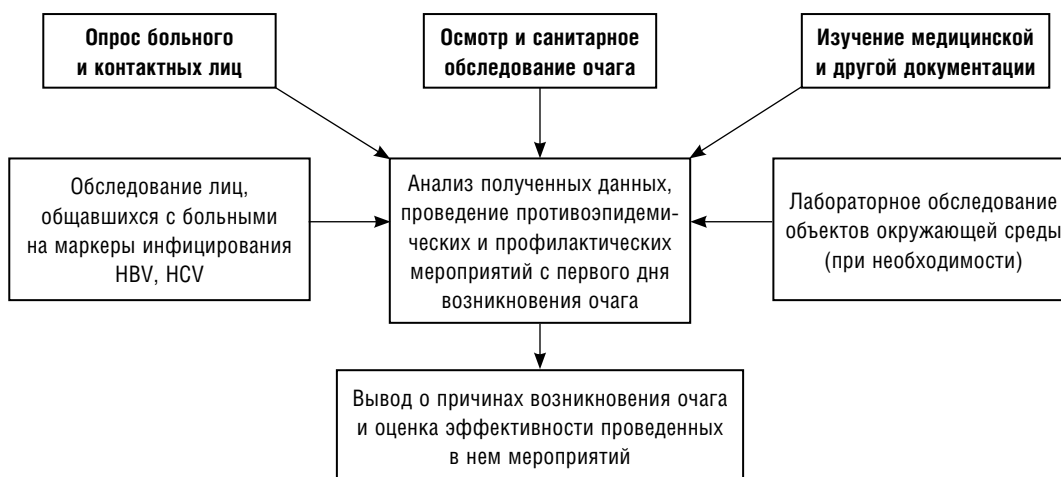


Рисунок 3. Методика эпидемиологического обследования очага

ЭП: источник возбудителя инфекции, механизм передачи, восприимчивый организм.

Мероприятия, направленные на источник возбудителя инфекции. Многочисленными исследованиями показано, что основными источниками инфекции при ГВ и ГС, которые поддерживают широкую циркуляцию возбудителей и высокую интенсивность ЭП, являются больные с субклиническими, безжелтушными формами острого, но главным образом, хронического инфекционного процесса, хронические вирусоносители. Следовательно, активное выявление таких больных, понимание их роли как источников возбудителей инфекции с последующими лечебными и противоэпидемическими мероприятиями является мощным фактором воздействия на интенсивность ЭП, в том числе его скрытого компонента. Важнейшую роль при этом играют профилактические обследования. Выявление специфических маркеров инфицирования HBV и HCV, даже при отсутствии клинических проявлений болезни, являются показанием для углубленного клинико-лабораторного обследования, при необходимости — лечения и последующего диспансерного наблюдения у врача-инфекциониста. Реализация указанного направления предусматривает внедрения современных, в том числе молекулярно-биологических, методов диагностики на всех уровнях практического здравоохранения.

Разрыв естественного и искусственного парентерального механизма передачи возбудителей инфекции предусматривает следующие основные группы мероприятий, каждое из которых требует самостоятельного рассмотрения:

- Предупреждения посттрансфузионных и посттрансплантационных ГВ и ГС путем внедрения конкретных мероприятий по повышению инфекционной безопасности донорской крови, ее компонентов, препаратов, органов и тканей;
- Пресечение механизма искусственного парентерального механизма передачи HBV и HCV в ЛПУ при проведении лечебно-диагностических и профилактических инвазивных вмешательств (не связанных с трансфузиями или трансплантациями) и профилактика внутрибольничного распространения парентеральных вирусных гепатитов среди пациентов и персонала медицинских учреждений; внедрение универсальных мер профилактики профессиональных заражений медицинских работников;
- Разработка и внедрение медико-социальных программ профилактики инфицирования HBV и HCV при инъекционном введении наркотиков;
- Профилактика естественных путей передачи HBV и HCV — полового, перинатального, в условиях бытовых гемоперкутаных контактов;
- Предупреждение инфицирования HBV и HCV при немедицинских парентеральных вмешательствах (нанесении татуировок, проколах мочки уха, пирсинге, маникюре/педикюре и др.).

Что касается влияния на восприимчивое к HBV и HCV население, то в плане специфической защиты пока можно говорить лишь о вакцинопрофилактике ГВ, поскольку вакцина против ГС все еще не разработана.

### Выводы.

В современных условиях снижение заболеваемости и распространенности парентеральных

вирусных гепатитов и, прежде всего ГВ и ГС, в Украине в целом и на отдельных территориях возможно лишь на основе внедрения научно обоснованной системы ЭН. При этом необходимо учитывать истинную интенсивность, проявления, тенденцию и движущие силы ЭП на современном этапе его развития с учетом клинико-эпидемиологических особенностей ГВ и ГС, многофакторности развития

ЭП, достижений современной эпидемиологической науки, диагностики и профилактики.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с продолжением изучения закономерностей и современных тенденций развития ЭП ГВ и ГС, с разработкой методических рекомендаций по ЭН за этими инфекциями и соответствующих нормативно-правовых актов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков В.Д.* Эпидемиологический надзор — основа современной организации противозидемической работы / В.Д. Беляков // Журн. микробиол. — 1985. — № 5. — С. 53–58.
2. *Беляков В.Д.* Эпидемиология: учебник / Виталий Дмитриевич Беляков, Рауэль Хасанянович Яфаев. — М.: “Медицина”, 1989. — 416 с.
3. *Брико Н.И.* Стратегия и тактика эпидемиологического надзора за стрептококковой инфекцией / Н.И. Брико // Журн. микробиол. — 2009. — № 2. — С. 103–107.
4. *Брико Н.И.* Эпидемиологический надзор — инструмент выявления новых нозологических форм болезней / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 1. — С. 4–7.
5. *Васильева В.И.* Серозидемиологический контроль в системе эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями / В.И. Васильева // Проблемы инфектологии. — М.: “Медицина”, 1991. — С. 306–314.
6. Влияние социальных факторов на развитие эпидемического процесса в современных условиях (на модели гепатита В) / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // Вченя Л.В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу. — Київ, 2007. — С. 29–36.
7. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // Сучасні інфекції. — 2008. — № 1. — С. 53–63.
8. *Гисеке Й.* Современная эпидемиология инфекционных болезней / Йохан Гисеке; [пер. с английского И. Созина, Н. Чайка]. — [2-е изд.]. — Бишкек, 2004. — 290 с.
9. *Гоц Ю.Д.* Епідеміологічний метод дослідження. Епідеміологічна діагностика (Навчально-методичний посібник) / Ю.Д. Гоц, О.Б. Попович, Н.О. Павлова — К.: МОЗ України, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра епідеміології, 2003. — 52 с.
10. *Громашевский Л.В.* Теоретические вопросы эпидемиологии: избранные труды / Лев Васильевич Громашевский. — К.: “Здоров’я”, 1987. — Т. 2. — 360 с.
11. *Долматов В.В.* Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг в системе управления здоровьем населения / В.В. Долматов, Т.М. Обухова, В.Л. Стасенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 2. — С. 34–38.
12. Организация эпидемиологического надзора за гепатитом В (Методические рекомендации) / [Фролов А.Ф., Оргель М.Я., Гураль А.Л. и др.]. — К., 1990. — 22 с.
13. Официальные документы ВОЗ. — М., 1981. — С. 174–175.
14. *Покровский В.И.* Пути оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в стране / В.И. Покровский // Журн. микробиол. — 1986. — № 11. — С. 3–7.
15. Пути совершенствования эпидемиологической диагностики вирусных гепатитов В и С / Л.И. Шляхтенко, С.Л. Мукомолов, Л.Г. Сулягина Л.Г. [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2006. — № 1. — С. 2–10.
16. *Сергеева Т.А.* Серологічна діагностика гепатиту С: підходи до досліджень в залежності від мети і завдань / Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, В.Г. Манько // Лабораторна діагностика. — 2004. — № 4. — С. 11–17.
17. *Сергеева Т.А.* Серологічні маркери інфікування вірусами гепатитів В і С та їх значення в епідеміологічних дослідженнях / Т.А. Сергеева // Лаб. діагностика. — 2008. — № 3 (45). — С. 7–18.
18. *Фельдблюм И.В.* Эпидемиологический надзор за инфекционными заболеваниями: теория и практика / И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 3. — С. 46–49.
19. *Фролов А.Ф.* Информационная подсистема эпидемиологического надзора за гепатитом В / А.Ф. Фролов, М.Я. Оргель, А.Л. Гураль, Н.В. Тычинский // Журн. микробиол. — 1991. — № 7. — С. 46–48.
20. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // Профілактична медицина. — 2011. — № 1 (13). — С. 9–17.
21. *Черкасский Б.Л.* Руководство по общей эпидемиологии / Бениамин Лазаревич Черкасский. — М.: “Медицина”, 2001. — 560 с.
22. *Черкасский Б.Л.* Эпидемиологический диагноз / Бениамин Лазаревич Черкасский. — Ленинград: “Медицина”, 1990. — 208 с.
23. *Черкасский Б.Л.* Эпидемиологический словарь / Бениамин Лазаревич Черкасский. — М., 2001. — 84 с.
24. *Шляхтенко Л.И.* Принципы и методы оценки интенсивности эпидемического процесса инфекций с хроническим и преимущественно скрытым течением / Л.И. Шляхтенко // I Российская научно-практическая конференция по вопросам ВИЧ-инфекции, СПИД и парентеральных гепатитов, 13–15 ноября 2001 г. : мат. конф. — Суздаль, 2001. — С. 78–81.
25. Guidelines for Second Generation HIV Surveillance [Электронный ресурс] // WHO/CDS/CSR/EDC/2000.5 UNAIDS/00.03R. — 40 p. — Режим доступа: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EDC\\_2000.5.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSR_EDC_2000.5.pdf).
26. Prevalence and incidence // Bull. World Health Organ. — 1966. — Vol. 35, № 5. — P. 383–384.
27. Protocol for the Assessment of National Communicable Disease Surveillance and Response Systems. Guidelines for Assessment Teams [Электронный ресурс] // WHO/CDS/CSR/ISR/2001.2. — Режим доступа: [http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ISR\\_2001\\_2\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_CSR_ISR_2001_2_EN/en/).

28. Raska K. National and international surveillance of communicable diseases / Karel Raska // WHO chron. — 1966. — Vol. 20, № 9. — P. 315–321.
29. WHO recommended surveillance standards, Second edition

[Электронный ресурс] // WHO/CDS/CSR/ISR/99/2/EN. — Режим доступа: [http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ISR\\_99\\_2\\_EN/en/#](http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_CDS_CSR_ISR_99_2_EN/en/#).

### ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ ОСНОВИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГЕПАТИТАМИ В І С

А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, О.М. Рубан

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, Київ  
Розглядається сучасна концепція епідеміологічного нагляду (ЕН) за гепатитами В і С. Наведені характеристики та зміст підсистем ЕН — інформаційної, діагностичної і епідеміологічного контролю. Підкреслюється, що інформаційна та діагностична підсистеми є основою розробки та реалізації профілактичних та протиепідемічних заходів у рамках підсистеми епідеміологічного контролю.

**Ключові слова:** система та підсистеми епідеміологічного нагляду, гепатити В і С, епідемічний та інфекційний процес, епідеміологічний контроль.

### THEORETICAL AND PRACTICAL BASES OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF HEPATITIS B AND C

A.L. Gural, V.F. Marievskiy, T.A. Sergeeva, V.R. Shaginian, O.M. Ruban

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine”, Kyiv  
The present-day conception of epidemiological surveillance (ES) for hepatitis B and C is considered. The characteristics and content of the ES subsystems — information, diagnostics and epidemiological control are shown. It is emphasized that the information and diagnostic subsystems are the foundation of development and the realization of preventive measures in epidemiological control subsystem.

**Key words:** system and subsystems of epidemiological surveillance, hepatitis B and C, epidemic and infection process, epidemiological control.

**Рецензент: д. мед. н., професор А.М. Зарицький**

---

Н.В. Іванська

## ЗНАЧЕННЯ АНТИГЕННОЇ МІМІКРІЇ ПРИ ВИЯВЛЕННІ АНТИТІЛ ДО ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ У СИРОВАТКАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

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

*У статті наведені дані про можливість отримання хибно-позитивних результатів при визначенні антитіл до ВІЛ у хворих на цукровий діабет за рахунок антигенної мімікрії.*

**Ключові слова:** антигенна мімікрія, антитіла до ВІЛ, хибно-позитивні результати, цукровий діабет.

Цукровий діабет (ЦД) — одна з найпоширеніших хвороб у сучасному світі. Частота самого лише ЦД типу 1 (ЦД-1), виникнення якого пов'язують з деструкцією бета-клітин, протягом останнього десятиріччя щороку підвищувалась на 3% [1, 4]. Щодо ЦД другого типу (ЦД-2), то число осіб з таким діагнозом становить 85–90% від загальної кількості хворих на ЦД, для яких характерне поступове зниження секреції інсуліну на тлі інсулінорезистентності.

За сучасними уявленнями, важливу роль у виникненні ЦД відіграють збудники інфекційних захворювань [9, 11, 14, 18]. Протягом останніх 20 років все частіше повідомляли про те, що багато осіб стають пацієнтами діабетологів після перенесених інфекційних недуг. Збудники багатьох інфекційних захворювань не розмножуються в тканинах підшлункової залози та не могли, здавалося б, прямо пошкоджувати й руйнувати β-клітини острівців Лангерганса. Роль таких збудників, очевидно, опосередкована і багато в чому визначається участю імунної системи макроорганізму.

Встановлено, що на виникнення ЦД-1 впливають віруси Коксакі В4 та В5, екховірус типу 11 (EV11), поліовірус типу 1, гексоновий білок аденовірусу та синтетичний ентеровірусний пептидний антиген (KEVPALTA VETGAT-C), який виявився спільним епітопом декількох ентеровірусів [17, 19, 20].

На відміну від згаданих вище патогенів, такі збудники, як вірус червонички (краснухи, RV) та цитомегаловірус (ЦМВ) іншим чином пов'язані з розвитком ЦД-1, оскільки встановлено кореляцію між часом виникнення ЦД-1 та довготривалим виявленням названих вірусів у крові [12]. Щоб

встановити взаємозв'язки поміж захворюванням та збудником червонички, працювали з набором моноклональних антитіл (МКАТ), що впізнають капсидний білок RV. Як виявилось, ці МКАТ приєднуються до певної капсидної ділянки RV і здатні реагувати також з екстрактами острівцевих β-клітин. Аутоантитіла проти острівцевих клітин у людини описано також після захворювання на інфекційний паротит. Іноді до виникнення ЦД-1 бувають причетні такі патогени, як вірус Епштейна-Барр та вірус вітряної віспи людини [5, 9].

В аутоімунних реакціях важлива роль належить антигенам (АГ) людських лейкоцитів (HLA), молекулам класів I та II основного комплексу гістосумісності (МНС). Як і інші антигени МНС, вони можуть бути учасниками аутоімунних реакцій, в яких провідну роль відіграє антигенна мімікрія різних за походженням білків. Приклади такого явища — анкілозний спондиліт, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та аутоімунні реакції при виникненні та розвитку різних типів ЦД [15].

Існують інші дані відносно причетності мімікрії вірусів та АГ підшлункової залози до виникнення ЦД. Ротавіруси (RoV) містять пептидні послідовності, подібні до аутоантигенів GAD та IA-2. Це передбачає можливість запуску процесу аутоімунітету, направлено на руйнування острівцевих клітин під впливом RoV. Виявлено специфічний виражений взаємозв'язок поміж сероконверсією RoV та наявністю антитіл (АТ) до власних АГ у крові хворих на ЦД: у 86% випадків проти IA-2, у 62% обстежених осіб — проти інсуліну та у половини їх — проти GAD. Під впливом RoV починають синтезуватися АТ до цих АГ або підвищуються їхні рівні [3]. Крім того показано, що до виникнення ЦД-1 можуть бути причетні певні токсини бактерій, зокрема, бафіломіцин А1, продукований *Streptomyces spp.*, які здатні ушкоджувати острівцеві клітини, що втрачають здатність синтезувати інсулін [13].

Щодо діабету типу 2 (ЦД-2), то досі отримано менше даних про причетність вірусів до його виникнення. Встановлено чіткий взаємозв'язок поміж

хронічно присутнім в організмі вірусом гепатиту С (ВГС) та розвитком різноманітних численних недуг [8, 10, 16]. Епідеміологічні дослідження доводять, що, на відміну від гепатиту В, захворюваність на гепатит С асоціюється з підвищеною частотою ЦД-2: існує якась сполучна ланка (чи ланки) поміж носійством вірусного гепатиту С (ВГС) та АТ проти нього з появою ЦД-2. Показано, що зараження ВГС, а також вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), викликає розвиток численних порушень імунних механізмів, які призводять до кріоглобулінемії, гломерулонефриту, тиреоїдиту та синдрому Шегрена. З погляду виникнення ЦД-2 цікаво, що присутність ВГС (зокрема, генотипів 3а та 1b) в організмі підвищує резистентність клітин до інсуліну [9], причому основна роль у даному процесі належить серцевинному (core) вірусному білкові ВГС, який заважає передачі сигналу до інсулінового рецептора.

Таким чином, реакція організму на інфекційний чинник може визначатися клітинами імунної пам'яті, які виникли при попередньому зараженні далеким, неспорідненим, гетерологічним патогеном і, у певному випадку, може стати причиною хибно-позитивної відповіді при діагностуванні вірусних інфекцій серологічними методами.

**Метою даної роботи** було визначення ролі антигенної мімікрії при отриманні хибно-позитивних результатів при виявленні антитіл проти ВІЛ у хворих на цукровий діабет.

### Матеріали і методи

**Сироватки.** Досліджено 115 сироваток крові, отриманих від неінфікованих ВІЛ хворих на цукровий діабет першого (ЦД-1) та другого типів (ЦД-2). Всі зразки досліджували на наявність АТ до ВІЛ в трьох імуноферментних тест-системах різних конфігурацій.

**Тест-системи:** тест-система “New Lav Blot I” (BioRad, Франція) — для підтвердження наявності АТ до ВІЛ методом імунного блоту (ІБ); тест-система імуноферментна “GENSCREEN PLUS HIV Ag-Ab” для одночасного виявлення антигену р24 ВІЛ-1 та антитіл до ВІЛ-1 і ВІЛ-2; тест-система “GENSCREEN HIV 1/2, Version 2” для визначення АТ до ВІЛ 1 і ВІЛ 2 в сироватці чи плазмі крові методом ІФА (BioRad, Франція); тест-система імуноферментна “DIA-HIV 1/2” для визначення АТ до вірусу імунодефіциту людини першого і другого типів (НБК “Діапроф-Мед”, Україна).

**Рекомбінантні білки *Env* і *Gag*** — аналоги оболонкових поліпептидів *gp120* і *gp41* та внут-

рішніх білків *p24* і *p17* ВІЛ, виробництва АТЗТ НБК “Діапроф-Мед”.

**Олігопептиди**, тотожні послідовностям варіабельних ділянок *gp120* актуальних в Україні субтипів А (KSVHIGPGQAFYATG), В (KSIHIGPGRAFYTGG) та С (ESVRIGPGQTFYATN) ВІЛ-1 отримано з Лабораторії синтезу олігопептидів Інституту особливо чистих біопрепаратів (С.-Петербург, РФ).

**Мімікрини.** Мімікрини — продукти метаболізму мікроорганізмів, виділені з культурального середовища після вирощування бактерій, перещеплюваних культур клітин; а також з лейкоцитарної маси, отриманої із крові людини 1-ї та 2-ї групи та дифтерійного і стафілококового токсинів. Мімікрин № 1 — з дифтерійного токсину; № 2 — з стафілококового токсину; № 3 — із *S. aureus*; № 4 — із *M. tuberculosis*; № 5 — із *C. albicans*; № 6 — із *B. subtilis*; № 7 — із лейкоцитів 1-ї групи крові; № 8 — із лейкоцитів 2-ї групи крові; № 9 — із перещеплюваної культури клітин *Jurkat*; № 10 — із перещеплюваної культури клітин *Raji*.

Мімікрини отримували трикратним осадженням етанолом з подальшим кип'ятінням протягом 10 хв. [3] і очищенням на колонці Sephadex G200 методом гель-фільтрації. Чистоту мімікринів контролювали на кожному етапі виділення методом електрофорезу в поліакриламідному гелі (ПААГ) та аніонообмінної високо роздільної хроматографії на колонках HPLC типу TSK SW.

**Імуноферментний аналіз.** В лунки планшетів Maxisorp фірми Nunc (Данія) вносили антигени по 2 мкг/мл в карбонатному буфері (рН 9,6). Після інкубації при 4°C протягом 16–18 год. і блокування вільних зв'язків на планшеті знежиреним молоком в лунки вносили досліджувані сироватки. Інкубували протягом 1 год., відмивали лунки 4 рази промивним буфером і вносили кон'югат. Інкубували 30 хв. при 37°C, відмивали 6 разів і вносили в лунки проявник хромоген ТМБ і розчин перекису водню в цитратному буфері (рН 5,0). Реакцію через 30 хв. зупиняли 2 М розчином сірчаної кислоти і реєстрували оптичну густину (ОГ) зразка за допомогою фотометра  $E_{\lambda}800$  (BioRad) у двохвильовому режимі (450/630 нм). Результати тестування сироваток вважали позитивними або негативними по відношенню до граничного значення (ГЗ). ГЗ визначали як ОГ негативного контролю (К-) + 0,12. При співвідношенні ОГ зразку / ГЗ  $\geq 1$  сироватку розцінювали як позитивну.

**Статистична обробка результатів досліджень.** Для встановлення значимості отриманих показників і визначення достовірних відмінностей між ними

використано значення середньої арифметичної ОГ трьох повторів зразків сироваток крові при дослідженні методом ІФА, стандартної похибки та середньоквадратичного відхилення [2].

### Результати та їх обговорення

Проблеми ЦД всебічно досліджуються із застосуванням найрізноманітніших методологічних підходів, опрацьованих у процесі загального стрімкого розвитку біологічних та медичних галузей знань, завдяки чому отримано багато нових даних. Деякі з висновків, що ґрунтуються на отриманих результатах, стали достатньо несподіваними для медичного загалу. Принаймні, протягом останнього десятиліття багато в чому доповнилися та змінилися уявлення про походження та механізми виникнення ЦД. Широке розповсюдження аутоімунної патології в людських популяціях та антигенна мімікрія у ряді випадків пояснюють несподівані перехресні реакції

з вірусними і мікробними АГ антитіл сироваток, отриманих від хворих на ЦД.

З метою визначення ролі антигенної мімікрії при серологічній діагностиці нами були досліджені 115 сироваток крові хворих на ЦД-1 і ЦД-2 в тест-системах для виявлення антитіл до ВІЛ. Використовуючи тест-систему “DIA-HIV 1/2” ми відібрали із 115 зразків сироваток хворих на ЦД 18 зразків первинно реактивних в даній тест-системі, які в подальшому проаналізували в ІФА на трьох альтернативних тест-системах для підтвердження наявності АТ до ВІЛ (табл. 1). Позитивні результати визначали за співвідношенням ОГ/ГЗ, а методом ІБ — за взаємодією АТ сироваток з білками ВІЛ-1, нанесеними на нітроцелюлозні стрипи. При застосуванні трьох тест-систем з 18 первинно реактивних сироваток в “GENSCREEN V.2” підтверджено як повторно реактивні 13 зразків, з них 11

**Таблиця 1.** Результати дослідження первинно реактивних сироваток методом імуноферментного аналізу і імуного блоту

№ зразка	Отримані результати (значення ОГ/ГЗ)			
	ІФА тест-системи			ІБ (виявлені АТ до АГ ВІЛ-1)
	GENSCREEN V.2	GENSCREEN Plus Ag/At	DIA-HIV 1/2	
	M±m	M±m	M±m	
1	2,0±0,06	2,2±0,07	2,5±0,08	gp160
2	2,0±0,06	0,7±0,02	1,3±0,04	p24
3	1,0±0,03	0,3±0,01	2,7±0,08	p68
4	2,1±0,06	0,6±0,02	1,0±0,03	p55
5	3,8±0,12	1,9±0,06	3,8±0,12	p55
6	2,1±0,06	0,6±0,02	1,2±0,04	p24
7	3,3±0,1	1,0±0,03	8,3±0,24	не виявлено
8	2,4±0,07	0,7±0,02	2,1±0,06	gp120
9	1,6±0,05	0,5±0,02	1,2±0,04	p24
10	2,1±0,06	2,6±0,08	2,2±0,57	p41
11	0,5±0,05	1,4±0,04	4,4±0,13	p24
12	0,9±0,03	3,9±0,12	4,1±0,12	p24
13	0,6±0,02	1,4±0,04	2,2±0,07	p17
14	1,1±0,32	0,4±0,01	2,6±0,08	p17
15	0,6±0,02	1,8±0,05	1,5± 0,04	gp160, p55
16	1,8±0,05	1,7±0,05	6,2±0,18	gp120, p17
17	0,4±0,01	0,9±0,03	2,5±0,06	не виявлено
18	2,9±0,08	1,7±0,05	1,6±0,04	не виявлено



зразків були зі значеннями ОГ/ГЗ від 1,0 до 3,0 і 2 — з показниками ОГ/ГЗ 3,3 і 3,8, відповідно. В тест-системі “GENSCREEN Plus Ag/At” виявлені як повторно реактивні 10 сироваток, з них 9 — з показниками ОГ/ГЗ від 1,0 до 3,0 й один зразок — 3,8. В тест-системі “DIA-HIV 1/2” підтверджено повторну реактивність 18 зразків, з них 13 — низькотитражні зразки (ОГ/ГЗ від 1,0 до 3,0) і 5 — високотитражні (ОГ/ГЗ від 3,8 до 8,2).

Відповідно до рекомендацій ВООЗ [6], позитивність сироватки методом ІБ визначається за присутністю антитіл до двох з трьох антигенів Env (*gp160*, *gp120*, *gp41*) за наявності або відсутності антитіл до протеїнів ділянок Gag (*p55*, *p24/25*, *p17*) та Pol (*p68*, *p52*, *p34*) ВІЛ-1. Методом ІБ встановлено, що з 18 досліджуваних сироваток 13 реагували тільки з одним білком Env або Gag ВІЛ-1; 2 зразки реагували з одним білком Env і одним білком із області Gag та 2 зразки — не реагували з жодним АГ ВІЛ-1.

В таблиці 2 наведені дані щодо пацієнтів з повторно реактивними результатами визначення

антитіл до ВІЛ-1 та значення ОГ/ГЗ при виявленні антитіл до інсуліну в їх сироватках.

Із 18 досліджених сироваток, представлених в табл. 2, 8 зразків були отримані від хворих на ЦД-1 і 10 зразків — від хворих на ЦД-2. АТ проти інсуліну виявлені у сироватках 8 осіб, з яких 1 зразок був з низьким рівнем АТ проти інсуліну (ОГ/ГЗ – 2,0), а 7 — з високими значеннями ОГ/ГЗ від 3,8 до 12,7. 10 зразках сироваток АТ до інсуліну не були виявлені.

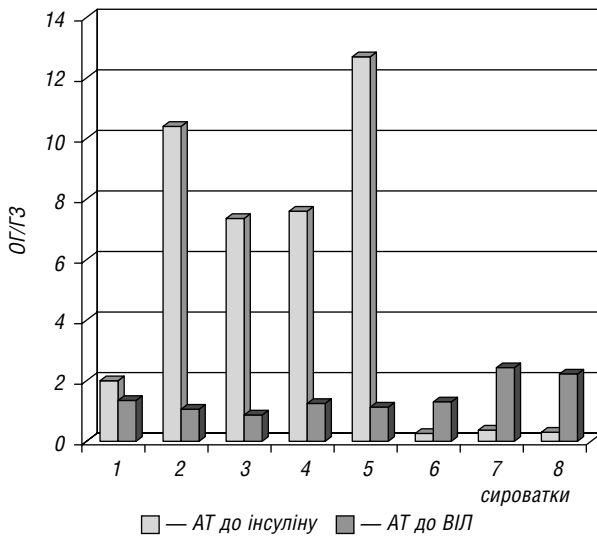
Перехресне реагування з білками ВІЛ-1 виявлено в зразках осіб як з ЦД-1 (рис. 1), так і ЦД-2, незалежно від наявності або відсутності в їхніх сироватках антитіл до інсуліну. Але чим довше пацієнти хворіли на цукровий діабет, тим вище були показники співвідношення ОГ/ГЗ при визначенні антитіл до ВІЛ.

У хворих на ЦД-2 (рис. 2) було більше перехресно реагуючих антитіл до ВІЛ та вищим співвідношення ОГ/ГЗ, ніж у хворих на ЦД-1.

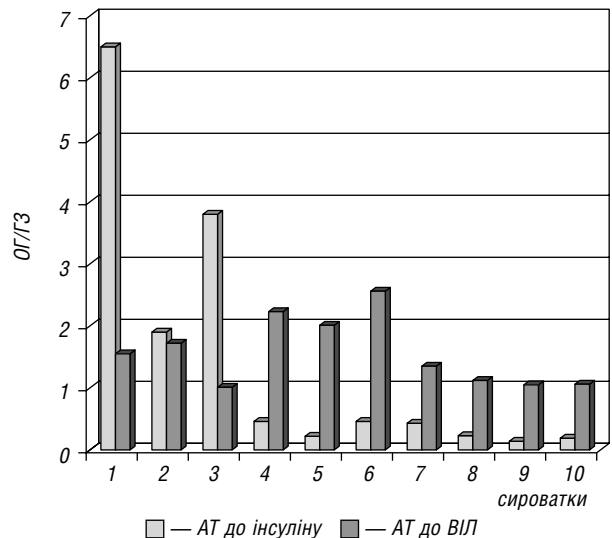
Далі було проаналізовано, з якими саме білками ВІЛ взаємодіяли АТ хворих на ЦД. Для

**Таблиця 2.** Характеристика пацієнтів з повторно реактивними результатами ІФА при виявленні антитіл до ВІЛ-1 та значення ОГ/ГЗ сироваток

№ сироватки	Вік, стать обстежених	Тип ЦД	Тривалість хвороби, роки	АТ до інсуліну	АТ до ВІЛ
				M±m	M±m
1	42-ж	2	2	6,5±0,2	2,55±0,008
2	32-ч	1	9	2,0±0,06	1,35±0,04
3	58-ж	2	6	1,9±0,06	2,72±0,08
4	28-ж	1	9	10,4±0,31	1,06±0,03
5	31-ж	1	18	7,36±0,22	3,87±0,012
6	55-ж	1	15	7,6±0,23	1,25±0,04
7	32-ж	1	26	12,7±0,38	8,13±0,24
8	68-ж	2	4	3,8±0,09	2,01±0,06
9	23-ч	1	12	0,26±0,07	1,28±0,04
10	71-ч	2	20	0,46±0,014	2,23±0,057
11	27-ж	1	27	0,37±0,01	4,43±0,13
12	69-ч	2	22	0,22±0,007	4,01±0,12
13	44-ж	1	7	0,30±0,01	2,22±0,07
14	67-ж	2	11	0,46±0,01	2,56±0,08
15	67-ч	2	10	0,43±0,01	1,35±0,04
16	53-ж	2	18	0,23±0,007	6,12±0,18
17	67-ж	2	6	0,14±0,004	2,05±0,06
18	46-ж	2	1	0,19±0,005	1,06±0,03



**Рис. 1.** Розподіл антитіл до інсуліну і ВІЛ у сироватках хворих на ЦД-1



**Рис. 2.** Розподіл антитіл до інсуліну і ВІЛ у сироватках хворих на ЦД-2

цього використовували олігопептиди субтипів А, В і С ВІЛ-1, рекомбінантні поліпептиди *Env* і *Gag* ВІЛ, а також суміш цих білків. Дані, наведені в табл. 3, свідчать, що АТ в досліджуваних сироватках хворих на ЦД-1 взаємодіють тільки з білком *Gag* ВІЛ-1 (співвідношення ОД/ГЗ коливається від 1,3 до 3,4) і не взаємодіють з олігопептидами і рекомбінантними поліпептидами — аналогами оболонкових білків *gp160* і *Env*.

В сироватках хворих на ЦД-2 присутні АТ, які взаємодіють як з оболонковими білками *Env* ВІЛ, так і з *Gag* (табл. 4).

Сироватки 1 і 3 хворих на ЦД-2 мають антитіла до інсуліну, а також до оболонкових білків *gp 160* і *Env* ВІЛ; в сироватці 8 — крім вищезазначених

ще і АТ до олігопептиду В ВІЛ; у сироватках 14 і 18 — тільки до білків *Gag* ВІЛ. У сироватках 12 і 15 виявлені АТ до *gp160* і *Gag*, а у сироватках 16 і 17 — до *Env* і *Gag*. Згідно з отриманими даними, ми віднесли 18 досліджуваних сироваток до хибно-позитивних (ХПС) щодо наявності АТ до ВІЛ-1.

Для визначення ролі антигенної мімікрії в отриманні хибно-позитивних результатів при виявленні АТ до ВІЛ нами використано вуглеводвмісні біополімери — мімікрини.

Оскільки цукровий діабет відносять до аутоімунних захворювань, була перевірена здатність виділених нами мімікринів реагувати з антитілами ХПС хворих на діабет. Аутоантитіла можуть перехресно реагувати з різними антигенами макро-

**Таблиця 3.** Вивчення взаємодії антитіл із сироваток хворих на ЦД-1 з олігопептидами і рекомбінантними білками ВІЛ (ОД/ГЗ)

№ сироватки	Анти-інсулінові АТ	Олігопептиди ВІЛ			Рекомбінантні білки ВІЛ		
		А	В	С	<i>gp160</i>	<i>Env</i>	<i>Gag</i>
	М±m	М±m	М±m	М±m	М±m	М±m	М±m
2	2,0±0,06	0,4±0,01	0,5±0,01	0,6±0,01	0,5±0,01	0,6±0,01	1,9±0,06
4	10,4±0,6	0,5±0,02	0,8±0,02	0,7±0,02	0,8±0,02	0,4±0,01	1,6±0,05
5	7,4±0,22	0,3±0,01	0,6±0,01	0,9±0,03	0,2±0,001	0,9±0,03	3,4±0,09
6	7,6±0,23	0,9±0,03	0,8±0,02	0,5±0,02	0,5±0,01	0,6±0,01	2,8±0,08
7	12,7±0,34	0,7±0,02	0,5±0,01	0,2±0,001	0,4±0,01	0,9±0,03	2,5±0,08
9	0,6±0,12	0,4±0,01	0,4±0,01	0,6±0,01	0,8±0,02	0,9±0,03	2,6±0,08
11	0,7±0,02	0,5±0,01	0,8±0,02	0,4±0,01	0,6±0,01	0,9±0,03	1,6±0,05
13	0,3±0,01	0,8±0,02	0,9±0,03	0,7±0,02	0,5±0,01	0,7±0,02	1,3±0,04

**Таблиця 4.** Вивчення взаємодії антитіл із сироваток хворих на ЦД-2 з олігопептидами і рекомбінантними білками ВІЛ (ОГ/ГЗ)

№ сироватки	Анти-інсулінові АТ	Олігопептиди ВІЛ			Рекомбінантні білки ВІЛ		
		А	В	С	<i>gp160</i>	<i>Env</i>	<i>Gag</i>
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
1	6,5±0,19	0,4±0,01	0,5±0,02	0,6±0,02	1,5±0,05	1,6±0,05	0,9±0,03
3	10,4±0,3	0,5±0,02	0,8±0,02	0,7±0,02	0,8±0,02	1,4±0,04	0,6±0,02
8	3,8±0,1	0,3±0,01	1,6±0,05	0,9±0,03	1,2±0,04	1,9±0,06	0,4±0,01
10	0,4±0,01	0,9±0,03	0,8±0,02	0,5±0,02	0,5±0,02	1,6±0,05	0,8±0,02
12	0,2±0,01	0,7±0,02	0,5±0,02	0,2±0,01	1,4±0,04	0,9±0,03	2,5±0,08
14	0,4±0,01	0,4±0,01	0,4±0,01	0,6±0,02	0,8±0,02	0,9±0,03	2,6±0,08
15	0,4±0,01	0,5±0,02	0,8±0,02	0,4±0,01	1,6±0,05	0,9±0,03	1,6±0,05
16	0,2±0,01	0,8±0,02	0,9±0,03	0,7±0,02	0,5±0,02	1,7±0,05	1,3±0,04
17	0,1±0,003	0,9±0,03	1,2±0,04	0,6±0,02	0,4±0,01	1,5±0,05	2,6±0,08
18	0,1±0,003	0,5±0,02	0,6±0,02	0,9±0,03	0,9±0,03	0,6±0,02	4,2±0,13

організму, а також вірусами та бактеріями. Як свідчать отримані дані, АТ ХПС хворих на цукровий діабет реагували з мімікринами із дифтерійного і стафілококового токсинів (по 7 зразків — 39%); з бактеріальними мімікринами № 3 із *S. aureus*, № 4 — із *M. tuberculosis*, № 6 — із *B. subtilis* взаємодіяли 12 (67%), 14 (78%) і 9 (50%) ХПС, відповідно. З мімікрином із *C. albicans* прореагували 9 (50%) зразків; з мімікринами із лімфоцитів 1-ї та 2-ї груп крові людини взаємодіяли 7 (39%) і 5 (27%) сироваток, а з мімікрином із клітин *Jurkat* — 7 (39%) зразків.

Антигенна мімікрія, як було показано вище, найчастіше пов'язана з подібністю лінійної або конформаційної структури вірусних або бактеріальних антигенів і клітин макроорганізму, в результаті чого АТ сироваток крові перехресно з

ними взаємодіють, що призводить до виникнення хибних результатів при проведенні досліджень серологічними методами.

### Висновки.

У хворих на цукровий діабет можуть бути отримані хибно-позитивні результати при виявленні антитіл до ВІЛ за рахунок антигенної мімікрії. Ці дані свідчать про необхідність брати до уваги якомога більше даних з анамнезу хворого при оцінці результатів ІФА та постановці діагнозу, враховуючи відомості про перенесені захворювання.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в урахуванні антигенної мімікрії при розробці нових тест-систем для досліджень методом імуноферментного аналізу з метою підвищення їх діагностичної специфічності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет / И. Дедов, М. Шестакова. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.
2. Монцевичюте-Эрингене Е.И. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е. И. Монцевичюте-Эрингене // Патол. физиол. экспер. терапии. — 1964. — № 4. — С. 71–78.
3. Рыбалко С.Л. Ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, изолированный из золотистого стафилококка / С.Л. Рыбалко, Л.Д. Варбанец, Н.И. Захарова [и др.] // Микробиол. журн. — 1985. — № 3. — С. 84–87.
4. Тронько М.Д. Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень / М. Тронько, В. Корпачев. — К.: Книга плюс, 2004. — 103 с.
5. Autoimmune diseases: the invasion of the body. Режим доступу: [http://www.drshradler.com/autoimmune\\_diseases.htm](http://www.drshradler.com/autoimmune_diseases.htm).
6. Centers for diseases control and prevention: Interpretive criteria used to report Western blot results for HIV-1 antibody testing United States // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. — 1991. — Vol. 40. — P. 692–695.
7. Dunlop D.C. Antigenic mimicry of the HIV envelope by AIDS-associated pathogens / D.C. Dunlop, U.A. Appelmek., B.J. Burton [et al.] // AIDS. — 2008. — Vol. 22 (16). — P. 2214–2217.
8. Huang J.F. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication /

- J.F. Huang, C.Y. Dai, S.J. Hwang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, № 6. — P. 1237–1243.
9. *Jaekel E.* Viruses and diabetes / E. Jaekel, M. Manns, M. von Herrath // Ann. New York Acad. Sci. — 2002. — Vol. 958. — P. 7–25.
  10. *Jones D.B.* Coxsackie virus and diabetes revisited / D.B. Jones, N.W. Armstrong // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 284.
  11. *Judkowski V.A.* Peptides from common viral and bacterial pathogens can efficiently activate diabetogenic T-cells / V.A. Judkowski, G.M. Allicotti, N. Sarvetnick // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2301–2309.
  12. *Karounos D.G.* Monoclonal antibody to rubella virus capsid protein recognizes a beta-cell antigen / D.G. Karounos, J.S. Wolinsky, J.W. Thomas // J. Immunol. — 1993. — Vol. 150, № 7. — P. 3080–3085.
  13. *Lammi N.* Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? / N. Lammi, M. Karvonen, J. Tuomilehto // Med. Sci. Mon. — 2005. — Vol. 11, № 3. — P. 3–9.
  14. *Notkins A.L.* Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes / A.L. Notkins // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, № 46. — P. 43545–43548.
  15. *Oldstone M.B.A.* Molecular mimicry and immune-mediated diseases / M.B.A. Oldstone // FASEB J. — 1998. — Vol. 12. — P. 1255–1265.
  16. *Pazienza V.* The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms / V. Pazienza, S. Clément, P. Pugnale [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 45, № 5. — P. 1164–1171.
  17. *Sadeharju K.* Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children / K. Sadeharju, M. Lönnrot, T. Kimpimäki [et al.] // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 818–823.
  18. *Van der Werf N.* Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes / N. Van der Werf, F.G. Kroese, J. Rozing [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2007. — Vol. 23, № 3. — P. 169–183.
  19. *Winter E.W.* Type 1 diabetes islet autoimmunology markers / E.W. Winter, N. Harris, D. Schatz // Diabetes Technol. Therapeut. — 2002. — Vol. 4, № 6. — P. 817–839.
  20. *Yoon J.W.* Viruses as a triggering factor of type 1 diabetes and genetic markers related to the susceptibility to the virus-associated diabetes / J.W. Yoon, S.H. Ihm, K.W. Kim // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1989. — Vol. 7, (1). — P. 47–58.

### ЗНАЧЕННЯ АНТИГЕННОЇ МИМІКРІЇ ПРИ ВЬЯВЛЕННІ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ІМУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА В СЫВОРОТКАХ КРОВІ БОЛЬНИХ САХАРНИМ ДІАБЕТОМ

Н.В. Иванская

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

В статье приведены данные о возможности получения ложно-положительных результатов при определении антител к ВИЧ у больных сахарным диабетом за счет антигенной мимикрии

**Ключевые слова:** антигенная мимикрия, антитела к ВИЧ, ложноположительные результаты, сахарный диабет.

### SIGNIFICANCE OF ANTIGENIC MIMICRY WHEN DETERMINING ANTIBODIES TO HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN SERA OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N.V. Ivanskaya

SI “L. V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. AMS of Ukraine”

The article presents the data on possibility of false-positive results in HIV antibodies determination due to antigenic mimicry for patients with diabetes mellitus.

**Key words:** antigenic mimicry, false-positive results, antibodies to HIV, diabetes mellitus

**Рецензент:** д. мед. н. В.Р. Шагіня

УДК 616.98.578.825:351.774.7+616-051[049]

В.Ф. Мариевский<sup>1</sup>, В.Р. Шагинян<sup>1</sup>, А.Л. Гураль<sup>1</sup>, Т.А. Сергеева<sup>1</sup>, А.Б. Садкова<sup>2</sup>, В.И. Лисецкая<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

<sup>1</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев<sup>2</sup>Областная санитарно-эпидемиологическая станция, г. Одесса

*В работе представлены результаты изучения напряженности иммунитета у медицинских работников (МР), вакцинированных против гепатита В (ГВ). Антитела в защитных титрах выявлены у 77,27% обследованных. Отсутствие антител в протективном титре у привитых МР не было связано со сроками, прошедшими после вакцинации. Среди МР, не имеющих защитного уровня антител, с наибольшей частотой встречались лица старше 50 лет. Не установлено зависимости между наличием маркера инфицированности вирусом ГВ (анти-НВс) и отсутствием иммунного ответа на вакцину у привитых.*

**Ключевые слова:** гепатит В, вакцинация, медицинские работники, иммунный ответ.

Медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений является группой повышенного риска заражения вирусами, передающимися с кровью [1, 3]. По расчетным данным ВОЗ, ежегодно в среднем 5,9% медицинских работников (МР) могут инфицироваться вирусом гепатита В (HBV) в результате профессиональных контактов. Для вируса гепатита С (HCV) этот показатель ниже и составляет 2,6%, для ВИЧ — 0,9%. Более 3 млн. МР (1 из 10) в мире ежегодно травмируются инструментами, контаминированными HBV, HCV или ВИЧ. При этом именно с HBV связана наибольшая угроза заражения — 18–30%, в то время как для HCV она составляет 0,5%, для ВИЧ — менее 0,3% [8]. Стратегия профилактики профессиональных заражений МР предусматривает: предупреждение уколов и повреждений, вакцинацию против ГВ, проведение постконтактной профилактики [3]. Проведение вакцинации против ГВ всем МР было рекомендовано CDC в 1997 г. [7].

Наличие поствакцинального иммунитета у привитых против ГВ оценивают по уровню антител к HBsAg (анти-НВс). Защитным считается титр анти-НВс, превышающий 10 мМЕ/мл [13]. Сниженный иммунный ответ на вакцину у взрослых может быть связан с возрастом, курением, полом и некоторыми

генетическими факторами [5, 9]. По обобщенным данным, удельный вес рефрактерных лиц в мире оценивается в 12–21% [4]. В собственном исследовании, проведенном авторами указанной работы, показано, что отсутствие иммунного ответа среди вакцинированных МР достоверно чаще отмечалось у мужчин по сравнению с женщинами и у лиц, в возрасте 39–45 и старше 50 лет (у 26 и 63% соответственно). Сходные данные были получены Yen Y.H. и соавт. [11], которые показали отсутствие иммунного ответа на вакцину у лиц, позитивных в отношении анти-НВс, что авторы объясняют наличием у большинства из них оккультного ГВ.

**Цель работы:** изучить факторы, влияющие на формирование иммунного ответа у МР, привитых против ГВ.

### Материалы и методы

Обследовано 176 МР, прошедших полный курс вакцинации против ГВ по стандартной схеме (0–1–6 мес.) в двух многопрофильных стационарах г. Одессы (ОКБ и ОДКБ) на наличие анти-НВс методом ИФА с количественным определением уровня антител. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с использованием коммерческих тест-систем “ДС-ИФА-АНТИ-НВс”, производства НПО “Диагностические системы”, Россия. Концентрация (титры, уровень) анти-НВс определялась в мМЕ/мл с помощью построения калибровочной кривой в соответствии с рекомендациями производителя тест-систем. В зависимости от концентрации анти-НВс в сыворотке крови, обследованные МР были разделены на группы: 1) не имеющие защитного титра антител (анти-НВс < 10 мМЕ/мл); 2) с титрами анти-НВс от 10 до 100 мМЕ/мл; 3) с титрами анти-НВс от 100 до 150 мМЕ/мл; 4) с титрами анти-НВс > 150 мМЕ/мл. Вакцинация МР была проведена рекомбинантными вакцинами, зарегистрированными в Украине. Обследование МР в больницах было проведено в различные сроки после законченной вакцинации. Распределение обследованных МР по возрастным

© В.Ф. Мариевский, В.Р. Шагинян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева, А.Б. Садкова, В.И. Лисецкая

групам и полу представлено в табл. 1, от сроков между вакцинацией и обследованием — в табл. 2.

### Результаты и их обсуждение

Антитела в протективном титре ( $\geq 10$  мМЕ/мл) были обнаружены у 136 (77,27%) обследованных МР. Не имели защитного уровня анти-НВс 40 (22,73%) привитых МР. Удельный вес МР, не имеющих протективного уровня антител, среди персонала изучаемых стационаров статистически не различался; в ОКБ он составил —  $(24,14 \pm 4,59)\%$ , в ОДКБ —  $(21,35 \pm 4,34)\%$ . В то же время, среди привитых МР ОДКБ достоверно чаще ( $t > 3$ ) встречались лица с высокими (более 150 мМЕ/мл) титрами анти-НВс (рис. 1). Указанный факт можно объяснить тем, что среди персонала ОДКБ 51,68% МР были привиты за 1–2 года до обследования, а в ОКБ — 57,47% МР вакцинированы 5–10 лет назад. Среди МР с титром анти-НВс меньше 10 мМЕ/мл, как и в целом среди обследованных, большую часть составили лица, привитые менее чем 5 лет назад (60,0 и 65,9% соответственно). При этом среди МР с отсутствием антител в защитном титре в равных долях (по 30%) были представлены лица, привитые за 1–2 и 3–5 лет до обследования. Можно предположить, что отсутствие антител в протективном титре у МР, скорее всего, было связано не с давностью проведенной вакцинации, а обусловлено другими причинами, например рефрактерностью к вакцине.

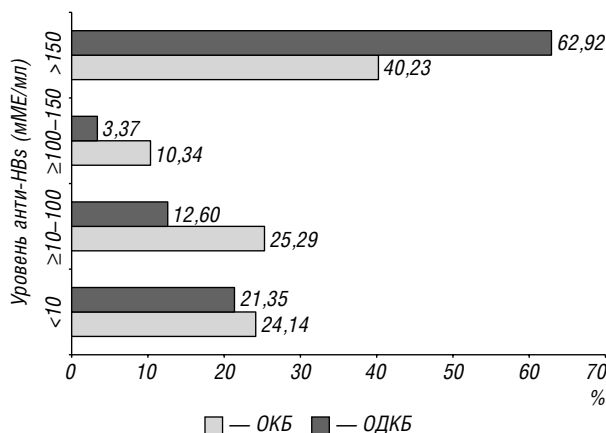


Рисунок 1. Удельный вес лиц с различными титрами антител среди персонала изучаемых стационаров

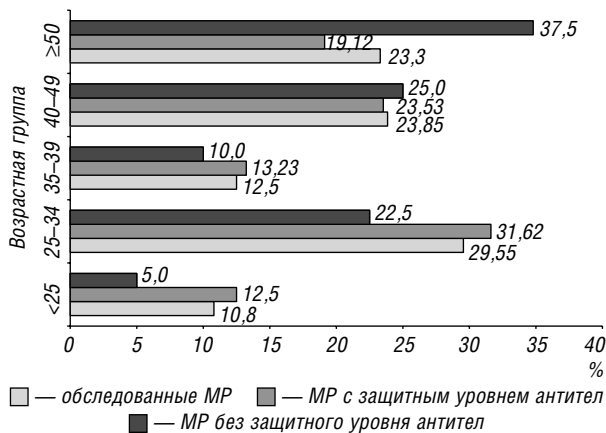
Распределение МР с различным уровнем иммунного ответа на вакцинацию по возрастным группам представлено на рис. 2. В целом среди обследованных МР лица младше 25 лет составляли 10,8%, среди лиц с протективным уровнем антител их удельный вес был 12,5%, а среди незащищенных — всего 5,0%. В то же время, среди МР не имеющих защитного уровня анти-НВс, доля лиц старше 50 лет была наибольшей — 37,5%, среди МР с титрами антител больше 10 мМЕ/мл — лишь 19,1% ( $t > 2$ ). В целом среди обследованных МР лица старше 50 лет составляли 23,3%. Таким образом, среди МР не ответивших на вакцинацию выработкой защитного уровня антител преобладали лица старше 50 лет.

Таблица 1. Возрастная и половая структура обследованных МР

Группа	ОКБ (%)	ОДКБ (%)	Всего (%)
До 25 лет	3 (3,45)	16 (18,0)	19 (10,80)
25–34 года	17 (19,45)	35 (39,33)	52 (29,55)
35–39 лет	10 (11,49)	12 (13,48)	22 (12,50)
40–49 лет	28 (32,18)	14 (15,73)	42 (23,85)
Старше 50 лет	29 (33,33)	12 (13,48)	41 (23,30)
Мужчины	4 (4,60)	12 (13,48)	16 (9,09)
Женщины	83 (95,40)	77 (86,52)	160 (90,91)

Таблица 2. Распределение обследованных МР в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации

Период вакцинация — обследование	ОКБ (%)	ОДКБ (%)	Всего (%)
1–2 года	5 (5,75)	46 (51,68)	51 (28,98)
3–5 лет	32 (36,78)	33 (37,08)	65 (36,93)
5–10 лет	50 (57,47)	10 (11,24)	60 (34,09)



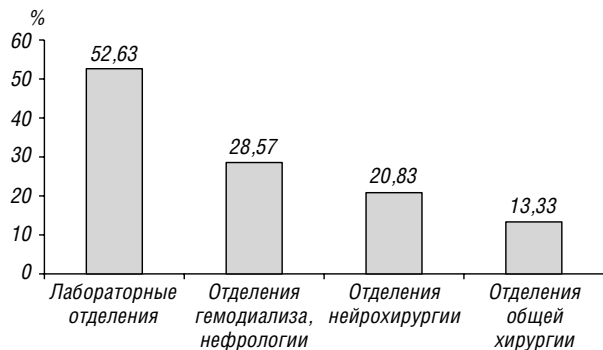
**Рисунок 2.** Розподілення осіб з різним імунним відкликом по віковим групам

Зависимость формирования протективного иммунитета от возраста вакцинированных подтверждает и средний возраст МР с титром анти-НВс ниже 10 мМЕ/мл. Средний возраст МР, не имеющих защитного уровня антител был выше, чем этот показатель среди лиц с защитным уровнем антител и составил в ОКБ 41,95 и 34,93 года, в ОДКБ — 48,14 и 42,74 соответственно.

В исследованиях, посвященных изучению напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ, было показано, что одним из факторов риска для формирования полноценного иммунного ответа на вакцинацию является мужской пол [14]. По нашим данным, среди МР с уровнем анти-НВс менее 10 мМЕ/мл доля мужчин составила 12,5%, а среди лиц с защитным уровнем антител — 8,1%. Однако статистически достоверных различий между показателями не установлено, что может быть связано с небольшим представительством мужчин в обследованной группе (9,1%).

Наибольший удельный вес лиц с титром анти-НВс менее 10 мМЕ/мл был среди вакцинированных врачей — (41,2±8,4)%, среди младшего медицинского персонала он составил (31,8±7,0)%, среди медицинских сестер — (11,6±3,3)%. Однако и в данном случае нельзя исключить влияния на формирование полноценного иммунного ответа не только профессиональной принадлежности, но и возраста.

Представляют интерес данные о распределении лиц с недостаточной напряженностью иммунитета против ГВ в зависимости от профиля отделения. Наибольшее число лиц, не имевших защитного титра анти-НВс зарегистрировано в лабораторных отделениях, наименьшее — в отделениях хирургического профиля (рис. 3). Статистически достоверные различия получены между



**Рисунок 3.** Удельный вес МР с титрами анти-НВс менее 10 мМЕ/мл в отделениях различного профиля

удельным весом лиц с недостаточным иммунным ответом на вакцину среди работников лаборатории и персоналом отделения нейрохирургии ( $t > 2$ ), лаборатории и отделениями хирургии общего профиля ( $t > 3$ ). Средний возраст персонала лабораторий на момент вакцинации составлял 44,1 года, хирургических отделений — 38,5 лет. Можно предположить, что на уровень иммунного ответа рассматриваемых групп МР оказала влияние разница в возрасте. Вместе с тем нельзя исключить того, что фактором, обусловившим отсутствие протективного иммунитета у вакцинированных МР, явилась текущая НВV-инфекция.

В связи с изложенным выше, были проанализированы результаты обследования вакцинированных МР на маркеры ГВ (НВsAg и анти-НВс). Ни у одного из привитых МР на протяжении 2008–2010 гг. НВsAg выявлен не был. Наличие анти-НВс при обследовании в 2010 г. было установлено у 25 МР. Удельный вес лиц с отсутствием протективного уровня антител среди анти-НВс позитивных и анти-НВс негативных МР статистически не различался (табл. 3). Таким образом, в данном исследовании не было подтверждено влияние скрытой НВV-инфекции на напряженность иммунного ответа у МР, вакцинированных против ГВ. Не были также установлены достоверные различия между частотой выявления анти-НВс у МР с защитными титрами антител (22,72%) и лиц с титрами анти-НВс меньше 10 мМЕ/мл (18,50%).

Среди МР, позитивных в отношении анти-НВс, преобладали лица старше 50 лет — 36,0%. Возрастная группа 40–49 лет составила 28,0%, 30–39 лет — 24,0%, до 30 лет — 12,0%. Распределение по профессиональной принадлежности показало преобладание среди МР, у которых были выявлены анти-НВс, среднего персонала — 64,0%, младший персонал составил 24,0%, врачи — 12,0%. Подавляющее большинство позитивных в отношении

**Таблиця 3.** Титри анти-НВс у МР с наличием и отсутствием анти-НВс

Группы МР (n)	МР с различными титрами анти-НВс	
	> 10 мМЕ/мл n (%±m <sub>p</sub> )	< 10 мМЕ/мл n (%±m <sub>p</sub> )
Анти-НВс “+” (26)	20 (76,92±7,73)	5 (19,23±7,73)
Анти-НВс “-” (91)	69 (75,82±4,49)	22 (24,18±4,49)

анти-НВс МР работали в хирургических отделениях или отделении гемодиализа (60,0 и 28,0%). В целом среди обследованных МР частота выявления анти-НВс составила 20,8%; в том числе у сотрудников лабораторий — 14,3%, персонала хирургических отделений — 21,2%, отделения нейрохирургии — 25,0%, отделения гемодиализа и нефрологии — 26,67%. По данным исследования, проведенного В.Ф. Мариевским [2] до начала массовой вакцинации МР, частота выявления анти-НВс в этой профессиональной группе в целом составляла 26,8%, в том числе у персонала отделений гемодиализа — 68,2%, хирургического профиля — 41,7%, сотрудников клинично-диагностических лабораторий — 39,1%. НВсAg был выявлен у 5,4% МР. Сравнение результатов обследования МР в “довакцинальный” период с полученными нами данными дает основание говорить о позитивном влиянии вакцинации на распространенность HBV-инфекции у медицинских работников, которое проявляется в отсутствии случаев носительства НВсAg и уменьшении частоты выявления уни-

версального маркера инфицирования — анти-НВс. В то же время следует отметить, что как и в “довакцинальный” период лидирующее место по частоте выявления анти-НВс занимает персонал хирургических отделений.

### Выводы

Результаты проведенного исследования и их анализ позволяют говорить о позитивном влиянии вакцинации МР на распространенность HBV-инфекции среди данной категории населения. Защитный титр антител после вакцинации был отмечен у 77,27% привитых МР, что в целом совпадает с результатами, полученными в аналогичных исследованиях [6, 10, 12]. Удельный вес лиц с отсутствием иммунного ответа на вакцину не зависел от сроков, прошедших после вакцинации. Среди МР, не имеющих защитного уровня анти-НВс, с наибольшей частотой встречались лица старше 50 лет. Отсутствие протективного титра антител чаще отмечалось у сотрудников лабораторий, в то же время в этой группе МР показатель распространенности HBV-инфекции (наличие анти-НВс) был невысоким. Не была установлена зависимость между наличием маркера инфицированности HBV (анти-НВс) и уровнем иммунного ответа на вакцину против ГВ.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с изучением вопросов формирования иммунного ответа на вакцины против ГВ и распространенностью HBV-инфекции у привитых с использованием серологических и молекулярно-биологических методов исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г. Вирусный гепатит В как профессиональное заболевание медицинского персонала [Электронный ресурс] / В.Г. Акимкин // Терра Медика Нова. — 1997. — № 3 Режим доступа: <http://medi.ru/doc/8770302.htm>.
2. Марієвський В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття ступеня докт. мед. наук: спец. 14.02.02. “Епідеміологія” / В.Ф. Марієвський. — К., 2006. — 35 с.
3. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis b virus and hepatitis c virus / V. Puro, G. De Carli, S. Cicalini [et al.] // Euro Surveill. — 2005. — Vol. 10, issue 10. — P. 260–263.
4. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study / M. Zeeshan, K. Jabeen, A. Nausheen [et al.] // BMC Infectious Diseases — 2007. — 7(120) Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/120>.
5. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel / A.J. Roome, S.J. Walsh, M.L. Catter [et al.] // JAMA — 1993. — Vol. 270. — P. 2931–2934.
6. Hepatitis B virus infection in hospital staff: epidemiology and persistence of vaccine-induced antibodies / P. Dentico, A. Zavoiani, A. Volpe [et al.] // Vaccine. — 1991, Jun. — № 9(6). — P. 438–442.
7. Immunization of Health care workers. Recommendation of advisory committee on immunization practice (ACIP) and the Hospital Infection Control Practice Advisory committee (HICPAC) / MMWR, Recommendation and report. — 1997. — Vol. 46. — № RR 18.
8. Prüss-Üstün A. Sharps injuries: global burden of disease from sharps injuries to health-care workers [Электронный ресурс] / A. Prüss-Üstün, E. Rapiti, Y. Hutin // World Health Organization, Geneva. — 2003. — № 3. Режим доступа: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/sharps.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/sharps.pdf).
9. Risk factor for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota Health care workers [Электронный ресурс] / R.C. Wood, K.L. MacDonald, K.E. White [et al.] // JAMA — 1993. — Vol. 270. — P. 2935–2939.
10. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers / C Barash, M.I. Conn, D.A.J. Jr iMarino [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159(13). — P. 1481–1483.



11. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan) / Y.H. Yen, C.H. Chen, J.H. Wang [et al.] // *Liver Int.* — 2005, Dec. — Vol. 25(6). — P. 1162–1168.
12. Survey of the level of anti-HBs antibody titer in vaccinated Iranian general dentists / S.M. Alavian, M Izadi, A.A. Zare [et al.] // *Spec. Care Dentist.* — 2008, Nov-Dec. — Vol. 28(6). — P. 265–270.
13. What level of hepatitis B antibody is protective? / A.D. Jack, A.J. Hall, N. Maine, [et.al.] // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179. — P. 489–492.
14. Yu A.S. Hepatitis B vaccines / A.S. Yu, R.C. Cheung, E.B. Keeffe // *Clin Liver Dis.* — 2004, May. — Vol. 8(2). — P. 283–300.

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНАЦІЇ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В

В.Ф. Марієвський<sup>1</sup>, В.Р. Шагінян<sup>1</sup>, А.Л. Гураль<sup>1</sup>, Т.А. Сергеева<sup>1</sup>, А.Б. Садкова<sup>2</sup>, В.І. Лисецька<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Обласна санітарно-епідеміологічна станція, Одеса

У роботі представлені результати вивчення напруженості імунітету у медичних працівників (МП), вакцинованих проти гепатиту В (ГВ). Антитіла в захисних титрах виявлені у 77,27% обстежених. Відсутність антитіл у протективному титрі у щеплених МП не було пов'язане з термінами після вакцинації. Серед МП, які не мали захисного рівня антитіл, з найбільшою частотою зустрічались особи старші 50 лет. Не встановлено залежності між наявністю маркера інфікування вірусом ГВ (анти-НВс) та відсутністю імунної відповіді на вакцину у щеплених.

**Ключові слова:** гепатит В, вакцинація, медичні працівники, імунна відповідь.

### EVALUATION OF HEPATITIS B VACCINATION IN HEALTH CARE WORKERS

V.F. Marievsky<sup>1</sup>, V.R. Shaginian<sup>1</sup>, A.L. Gural<sup>1</sup>, T.A. Sergeyeva<sup>1</sup>, A.B. Sadkova<sup>2</sup>, V.I. Lisetskaya<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Regional sanitary epidemiology station, Odesa

The results of the study of the immunity in health care workers (HCW) who were vaccinated against hepatitis B (HB) are presents. Antibodies in protective titers were detected in 77.27% of the HCW. The absence of antibodies in protective titers in vaccinated HCW was not associated with time since vaccination. Among HCW do not have protective antibody levels, with the greatest frequency met a person over 50 years. Not established the relationship between the presence of the marker of HB-infection (anti-HBc) and absence of immune response to the vaccine in the vaccinated HCW.

**Key words:** hepatitis B, vaccination, health care workers, the immune response.

*Рецензент: к. мед. н. І.Л. Маричев*

УДК 616.931:575.2–576.16

**С.И. Доан<sup>1</sup>, А.И. Савчук<sup>2</sup>, Е.А. Гладкая<sup>3</sup>, Е.И. Мотыка<sup>4</sup>, Ж.Н. Манина<sup>4</sup>, В.Р. Гайдей<sup>4</sup>**

## RAPD-АНАЛИЗ В ИЗУЧЕНИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

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

<sup>2</sup>Одесский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МЗ Украины

<sup>4</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

Методом полимеразной цепной реакции с универсальным праймером № 45 (RAPD-ПЦР) изучен генетический полиморфизм 76 культур *Corynebacterium diphtheriae*, выделенных в разных регионах Украины в период 1998–2009 гг. Установлено, что исследуемые культуры

принадлежали к 5 генетически обособленным типам, частота встречаемости которых составила 68,4%, 6,6%, 11,8%, 5,3%, 2,6% соответственно. Ещё 5,3% культур биоваров *mitis* и *belfanti* принадлежали к генетически обособленным атипичным амплификатам.

**Ключевые слова:** *Corynebacterium diphtheriae*, RAPD-ПЦР, генетический полиморфизм.

© С.И. Доан, А.И. Савчук, Е.А. Гладкая, Е.И. Мотыка, Ж.Н. Манина, В.Р. Гайдей

Одной из задач микробиологического мониторинга как важной составляющей системы эпидемиологического надзора за дифтерийной инфекцией является изучение структуры популяции *C. diphtheriae* в динамике эпидемического процесса с целью раскрытия механизмов формирования и распространения эпидемических штаммов возбудителя, а также его сохранения в межэпидемический период [2, 7]. Современные молекулярно-генетические методы внутривидового типирования микроорганизмов (мультилокусный энзимный электрофорез, риботипирование, пульс-электрофорез, RAPD-анализ, SSCP-типирование) позволяют выявлять эпидемически значимые штаммы и наблюдать за их распространением [6].

RAPD-анализ (random amplification of polymorphic DNA PCR), или ПЦР с универсальными праймерами основывается на использовании праймеров с произвольной последовательностью нуклеотидов. По наборам продуктов реакции — RAPD-спектрам, — представляющим собой фрагменты ДНК разной длины, можно регистрировать различия между геномами близкородственных микроорганизмов [8].

Использование RAPD-анализа в изучении геномного полиморфизма *C. diphtheriae* показало его высокую информативность, простоту выполнения и надежность при анализе эпидемических вспышек. Это может быть использовано для выявления источника инфекции и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий [9, 11, 12]. Для оценки риска индигенного формирования эпидемического варианта *C. diphtheriae* особый интерес представляет изучение культур, циркулирующих в Украине в межэпидемический период.

**Цель работы:** изучение геномного полиморфизма культур *C. diphtheriae* методом RAPD-анализа, которые были выделены в разных регионах Украины в период снижения заболеваемости дифтерией.

## Материалы и методы

Исследовано 76 культур *C. diphtheriae*, выделенных в разных регионах Украины (табл.). В качестве контроля использовались эталонный штамм NCTC 10648 *gravis* tox+ и производственный штамм PW-8.

Пробы для ПЦР готовили следующим образом. Одну колонию суточной чистой культуры исследуемого микроорганизма снимали с агар стерильной петлей и помещали в пластиковую пробирку емкостью 1,5 мл, заполненную 50° этиловым спиртом. Крышку пробирки закрывали и многократным встряхиванием тщательно суспендировали имеющуюся в пробирке колонию. Таким образом, достигалась гибель микроорганизмов и возможность последующей работы с культурой без соблюдения специальных мер предосторожности. Приготовленный таким способом материал сохранялся до 1 недели при комнатной температуре или 6 месяцев — при температуре минус 12°C [1]. В дальнейшем для выделения хромосомной ДНК использовался коммерческий набор “ДНК-экспресс” фирмы “Литех” (Россия). В работе использовался олигонуклеотидный праймер № 45 (5'-GGATCCA-AAACGACGGCCAGT-3') [4].

ПЦР проводилась с использованием методики по Saiki et al. [10] в объеме 25 мкл на программируемом амплификаторе “Терцик” (“ДНК-технология”, Россия). Реакционная смесь имела следующий состав: 10 mM Tris HCl (pH 8,3), 10 mM KCl, 1,5 mM Mg<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,2 mM dNTP, 1ед Tag-полимеразы (“Ампли Сенс”, Россия), 30 пмоль праймера, 10 мкл ДНК. После начальной денатурации 92°C 3 мин проводили 35 циклов ПЦР при следующих условиях: 92°C — 50 с, 5°C — 60 с, 70°C — 60 с, завершающий синтез в течение 3 мин. при температуре 70°C. Анализ ПЦР-продуктов проводили в 2% агарозном геле, окрашенном 1% раствором бромистого этидия с последующим просмотром в

**Таблица.** Территориальное распределение, количества исследованных культур *C. diphtheriae*, выделенных от больных дифтерией и бактерионосителей за период в 1998–2009 гг.

№ п/п	Регион	Исследованные культуры <i>C. diphtheriae</i>			
		Всего	<i>gravis</i>	<i>mitis</i>	<i>belfanti</i>
1.	Западный (Львовская обл.)	42	14	27	1
2.	Восточный (Харьковская обл.)	22	15	6	1
3.	Южный (Одесская и Николаевская обл.)	12	3	9	—
	Всего	76	32	42	2

проходящем ультрафиолетовом свете трансиллюминатора. Для оценки молекулярной массы продуктов амплификации использовался маркер молекулярного веса фирмы "Bio-line" (США). Степень сходства между профилями ампликонов оценивали по формуле:

$$2 N_{xy} / (N_x + N_y),$$

где  $N_{xy}$  — число совпадающих полос на спектрах обоих образцов;  $N_x$  и  $N_y$  — общее число фрагментов образцов  $x$  и  $y$  [ 5 ].

Культуры относились к одному генотипу при уровне гомологии геномов 70–100%.

### Результаты и их обсуждение

Среди культур варианта *gravis* можно выделить 2 профиля RAPD-спектров: с наличием высокомолекулярных фрагментов массой 1600 п.н. и 1400 п.н. (рис. 1, дорожки № 2 — 9) и без этих фрагментов. В пределах первого ПЦР-типа степень подобия RAPD-спектров колебалась от 73,7% до 100%, в пределах второго — от 71,4% до 77,0%. При сравнении, между собой RAPD-спектров разных типов степень сходства составила 48,3 %, что свидетельствует о их значительном генетическом отличии. Идентичность RAPD-спектров отмечалась у нескольких культур (рис. 1, дорожки № 4–9), выделенных на территории Харьковской области в 2006 г., что указывает на единый источник распространения.

Профиль коллекционного штамма *C. diphtheriae* NCTC 10648 вариант *gravis* tox+ состоял из фрагментов размером 1600, 1400, 1000, 900, 700, 600 и 250 п.н. (рис. 2, дорожка 1). При сравнении отмечалось определенное генетическое родство с профилями культур первого типа (75,5% подобия) и низкая степень родства с профилями культур второго типа (35,5%).

Культуры варианта *mitis* отличались большей генетической гетерогенностью, причем изменения

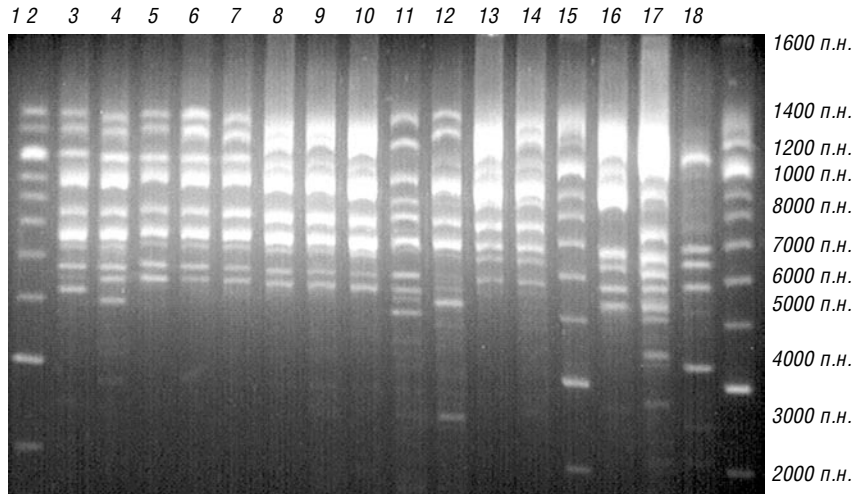


Рис. 1. Амплификационные профили ДНК культур *C. diphtheriae* вариантов *gravis*, *mitis*, *belfanti*: дорожки 1, 14, 18 — маркер молекулярного веса; дорожки 2–13 — профили культур *C. diphtheriae* варианта *gravis*; дорожки 15–16 — профили культур *C. diphtheriae* варианта *mitis*; дорожка 18 — профиль культуры *C. diphtheriae* варианта *belfanti*

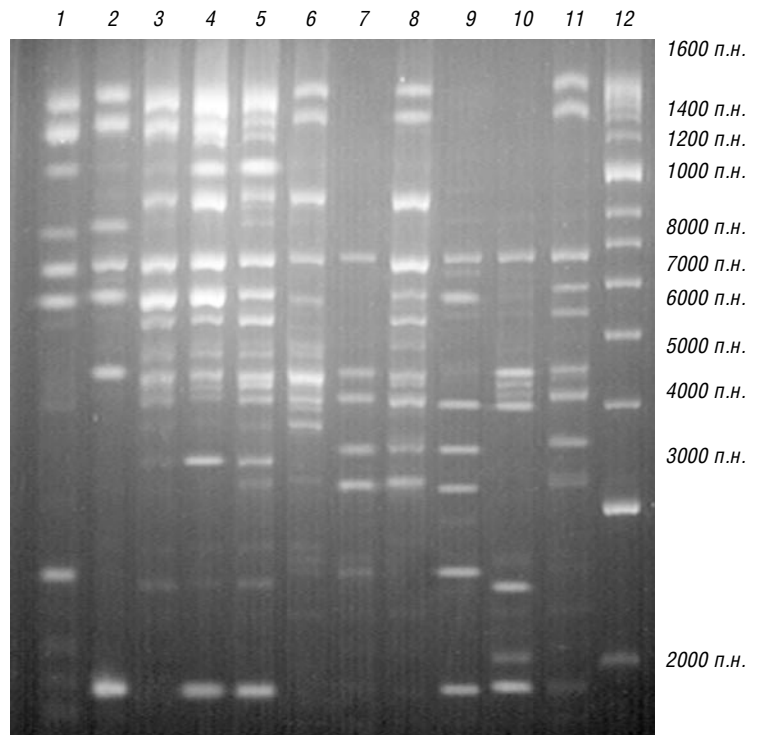
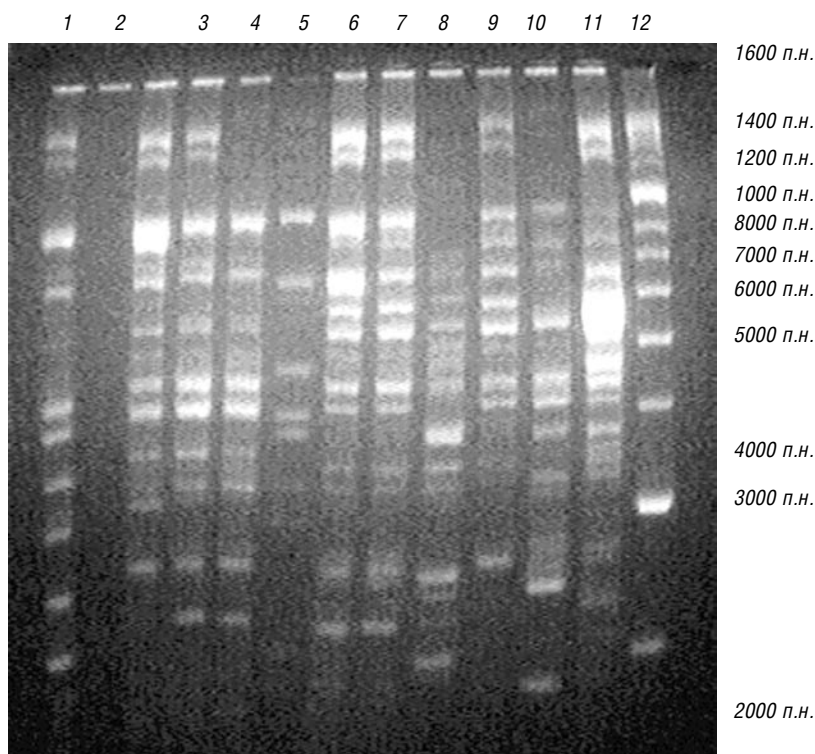


Рис. 2. Амплификационные профили ДНК культур *C. diphtheriae* вариантов *gravis*, *mitis*: дорожка 1 — профиль эталонного штамма *C. diphtheriae* NCTC 10648 вариант *gravis* токсигенный; дорожки 2–5 — профили культур *C. diphtheriae* варианта *gravis*; дорожки 6–11 — профили культур *C. diphtheriae* варианта *mitis*; дорожка 12 — маркер молекулярного веса

локализовались преимущественно в низкомолекулярной части спектра, в сравнении с профилями варианта *gravis*. Так, наличие низкомолекулярных ампликонов отмечалось у 90% культур варианта *mitis* и у 45,5% культур варианта *gravis* (рис. 3).



**Рис. 3.** Амплификационные профили ДНК культур *C. diphtheriae* вариантов *mitis* и *belfanti*: дорожки 1–7, 9–11 — профили культур *C. diphtheriae* варианта *mitis*; дорожка 8 — профиль культуры *C. diphtheriae* вариант *belfanti*; дорожка 12 — маркер молекулярного веса

RAPD-спектры культур биовара *mitis*, так же, как и описанные ранее спектры биовара *gravis*, можно было разделить на 2 варианта: с высокомолекулярными ампликонами 1600 п.н. и 1400 п.н. и без них. Среди культур с высокомолекулярными фрагментами степень подобия составила 78,0–100%. При сравнении со спектрами культур варианта *gravis*, степень подобия составила — 84,2%, что позволило говорить о их генетическом родстве и объединить культуры с высокомолекулярными фрагментами в RAPD-спектре в единый тип.

Таким образом, первый ПЦР-тип охватывал 68,4% изученных культур, независимо от биовара (78,1% культур варианта *gravis* и 64,3% культур варианта *mitis*). Он характеризовался наличием в спектре высокомолекулярных фрагментов массой 1600 п.н. и 1400 п.н., а также единичными низкомолекулярными фрагментами (меньше 400 п.н.). При сравнении культур варианта *gravis*, которые составили второй тип, с культурами варианта *mitis* степень подобия составила  $\approx 56,8\%$ , что позволило говорить об их генетическом отличии и выделить в отдельный тип со спектром 900, 600, 450, 400 и 350 п.н. Удельный вес культур второго генотипа

составил 6,6% всех изученных культур (12,5% культур варианта *gravis*). Следует отметить, что культуры второго генотипа были выделены преимущественно в западном регионе и не выделялись на юге.

При сравнении RAPD-спектров культур варианта *mitis*, у которых отсутствовали фрагменты 1600 п.н. и 1400 п.н., показали достаточно высокую степень соответствия  $\approx 82,3\%$  (рис. 3, дорожки № 4, 10). При сравнении этих профилей со спектрами культур первого и второго генотипов, степень подобия составила  $\approx 54,1\%$  и  $57,9\%$  соответственно. Это позволило выделить третий генотип, включавший культуры варианта *mitis* со спектром ампликонов 900, 700, 550, 450, 400, 350, 300, 250 и 200 п.н. Общее количество культур третьего генотипа составило 21,4% среди культур варианта *mitis* и 11,8% среди всех изученных культур.

Ещё 10 культур по характеру профилей ампликонов не относились ни к одному из 3 основных генотипов. Из них 2 культуры относились к варианту *gravis*, 6 — к варианту *mitis* и 2 — к варианту *belfanti*. В RAPD-спектрах атипичных изолятов варианта *gravis* и 2 изолятов варианта *mitis* отмечались фрагменты молекулярной массой 1200 п.н. и 1000 п.н., а также отсутствие низкомолекулярных фрагментов (меньше 400 п.н.) (рис. 4). При сравнении профилей этих культур между собой степень подобия составила от 71,0% до 93,3%, а при сравнении с другими генотипами степень подобия колебалась:  $\approx 66,7\%$  — первый тип;  $\approx 58\%$  — второй тип и  $\approx 63,2\%$  — третий тип. Это позволило говорить о генетической обособленности этих культур и выделить их в отдельный четвертый генотип. Удельный вес культур четвертого генотипа составила 5,3% от общего числа исследований и они были выделены на территории Харьковской области в 2006 г. (1 культура) и 2009 г. (3 культуры).

Анализ атипичных изолятов варианта *mitis* выявил генетическое родство у 2 из них: степень подобия составила 80,0%. При сравнении RAPD-

спектров этих культур с генотипами, выделенными ранее, степень подобия колебалась и составила  $\approx 14,2\%$  — первый тип,  $\approx 40,0\%$  — второй тип,  $\approx 66,7\%$  — третий тип,  $\approx 50,0\%$  — четвертый тип. Таким образом, эти культуры были отнесены к отдельному пятому генотипу (см. рис. 2, дорожка № 7). Ещё у 2 изолятов варианта *mitis* при сравнении между собой степень подобия составила  $50,0\%$ , с вариантом *belfanti*  $\approx 40,0\%$ , а с уже проанализированными профилями — менее  $50,0\%$ . Сравнение культур варианта *belfanti* между собой, а также с другими культурами выявило относительно низкую степень подобия — менее  $40,0\%$ . То есть, эти культуры представляли генетически обособленные изоляты и составляли  $5,3\%$  всех изученных культур.

### Выводы

На территории Украины в межэпидемическом периоде циркулируют генетически разнородные изоляты *C. diphtheriae*. Использование RAPD-анализа позволило условно выделить 5 генотипов, в пределах которых наблюдалось достаточно высокое сходство амплификационных профилей ДНК. Первый генотип охватывал  $68,4\%$  всех изученных культур биоваров *gravis* и *mitis*. Отличительной особенностью этого генотипа было присутствие в

RAPD-спектрах высокомолекулярных фрагментов 1600 п.н. и 1400 п.н. Культуры второго и третьего генотипов составляли  $6,6\%$  и  $11,8\%$  всех исследованных образцов. Второй генотип составляли культуры варианта *gravis*, а третий — варианта *mitis*. Четвертый генотип характеризовался наличием в RAPD-спектрах фрагментов молекулярной массой 1200 п.н. и 1000 п.н. и включал культуры вариантов как *gravis*, так и *mitis*. Этот генотип составил  $5,3\%$  всех исследованных образцов. Пятый генотип составлял  $2,6\%$  всех изученных образцов и состоял из культур варианта *mitis*. Еще 4 культуры принадлежали к генетически обособленным “атипичным” амплификатам.

Следует отметить генетическую неоднородность культур, которые циркулируют на территории Украины в межэпидемическом периоде. Так первый и третий генотипы выделялись во всех регионах, второй — преимущественно в западном регионе, четвертый — в восточном. Это еще раз подтверждает разнообразие культур, циркулировавших на разных территориях при разной интенсивности эпидемического процесса [3, 4].

**Перспектива дальнейших исследований** предусматривает изучение культур, циркулировавших в разных регионах Украины во время последней эпидемии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бажора Ю.И. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ю.И. Бажора, В.И. Кресюн, В.Н. Запорожан [и др.] — К.: Здоров'я, 1996. — 207 с.
2. Колодкина В.Л. Изменения в популяции *Corynebacterium diphtheriae* на этапе снижения заболеваемости в Беларуси / В.Л. Колодкина, Т.П. Шарапа, Л.П. Титов [и др.] // Здравоохранение. — 2004. — № 10. — С. 18–20.
3. Комбарова С.Ю. Микробиологический и молекулярно-генетический мониторинг возбудителя дифтерийной инфекции: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук. — 2007. — 36 с.
4. Мокроусов И.В. Генетическое типирование штаммов *Corynebacterium diphtheriae* методом полимеразной цепной реакции с универсальными праймерами / И.В. Мокроусов, О.В. Нарвская, Г.Я. Ценева // Журн. микробиологии. — 1996. — № 5. — С. 73–75.
5. Потапов С.Г. Молекулярно-генетическое маркирование геномов представителей рода *Rhodopus* / С.Г. Потапов, В.А. Васильев, О.П. Самарина, А.П. Рысков // Генетика. — 1994. — Т. 30, № 5. — С. 615–621.
6. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций / И.А. Шагинян // Клин. микробиол. и антимикробн. химиотер. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 82–95.
7. Харсеева Г.Г. Изменения в популяции *Corynebacterium diphtheriae*, циркулирующих в г. Ростов-на-Дону и Ростовской области в межэпидемический период / Г.Г. Харсеева, Е.П. Москаленко, А.Л. Трухачев [и др.] // Журн. микробиол. — 2006. — № 6. — С. 6–9.
8. De Zoysa A.S. PCR typing of *Corynebacterium diphtheriae* by random amplification of polymorphic DNA / A.S. De Zoysa, A. Efstratiou // J. Med. Microbiol. — 1999. — Vol. 48, № 4. — P. 335–340.
9. Nakao H. Use of random amplified polymorphic DNA for rapid molecular subtyping of *Corynebacterium diphtheriae* / H. Nakao, T. Popovic // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 30 (3) — P. 167–172.
10. Saiki R.K. Primer-detected enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase / R.K. Saiki, D.N. Gelfand, S. Stoffel [et al.] // Science. — 1988. — Vol. 239. — P. 487–491.
11. Sulakvelidze A. Diphtheria in the Republic of Georgia: use of molecular typing techniques for characterization of *Corynebacterium diphtheriae* strains / A. Sulakvelidze, M. Kekelidze, T. Gomelauri // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 3265–3270.
12. Use of random amplified polymorphic DNA for rapid molecular subtyping of *Corynebacterium diphtheriae* / S. Kombarova, K. Chung, V. Melnikov [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 7, № 1. — P. 133–136.

**RAPD-АНАЛІЗ У ВИВЧЕННІ ГЕНЕТИЧНОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE**С.І. Доан<sup>1</sup>, А.І. Савчук<sup>2</sup>, О.А. Гладка<sup>3</sup>, О.І. Мотика<sup>4</sup>, Ж.М. Маніна<sup>4</sup>, В.Р. Гайдей<sup>4</sup><sup>1</sup>ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України"<sup>2</sup>Одеський державний медичний університет<sup>3</sup>Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України<sup>4</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено молекулярно-генетичне типування полімеразною ланцюговою реакцією з універсальним праймером № 45 (RAPD-ПЛР) 76 культур *C. diphtheriae*, які були виділені в різних регіонах України протягом 1998–2009 рр. від хворих на дифтерію та бактеріоносіїв. Встановлено, що досліджувані культури належали до 5 генетично відокремлених типів, питома вага яких складала 68,4%, 6,6%, 11,8%, 5,3% та 2,6% відповідно. Ще 5,3% культур біоварів *mitis* та *belfanti* належали до генетично відокремлених атипичних ампліфікатів.

**Ключові слова:** *Corynebacterium diphtheriae*, ПЛР, універсальні праймери.

**RAPD-PCR IN INVESTIGATION OF CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE STRAINS GENETIC HETEROGENEITY**S.I. Doan<sup>1</sup>, A.I. Sauchuk<sup>2</sup>, O.A. Gladka<sup>3</sup>, O.I. Motyka<sup>4</sup>, G.N. Manina<sup>4</sup>, V.R. Gaidei<sup>4</sup><sup>1</sup>SI "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. L. Gromashevsky NAMN Ukraine"<sup>2</sup>Odessa State Medical university<sup>3</sup>Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene Health Ukraine<sup>4</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate osvity

Genetic polymorphism of 76 bacterial cultures of *Corynebacterium diphtheriae* was conducted by polymerase chain reaction with arbitrary primers (random amplification of polymorphic DNA PCR). The bacterial cultures were isolated from different regions of Ukraine in 1998–2009. It was determined that these cultures belong to 5 genetic isolated types, which was found with frequency 68,4%, 6,6%, 11,8%, 5,3% and 2,6% accordingly, still 5,3% of all bacterial cultures belonged to genetic isolated "atypical" amplifcats, which accordingly to *mitis* and *belfanti*.

**Key words:** *Corynebacterium diphtheriae*, random amplification of polymorphic DNA PCR.

Рецензент: д. мед. н. С.Л. Рибалко

УДК [616.36–002:616.98]- 085.281

**В.О. Коршенко, Т.С. Кириченко**

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Полтавський обласний Центр профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІД

Представлені результати лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію препаратами AZT/3ТС EFV у порівнянні з результатами лікування хворих на ХГС. Стійка вірусологічна відповідь на специфічну терапію ХГС була досягнута у 83,3% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, та 72,4% хворих на ХГС без ВІЛ-інфекції. У ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ГС, частіше реєструвались такі побічні ефекти, як депресія, схуднення, м'язовий біль,

кашель, анемія, лейкопенія, що потребує індивідуальних підходів до їх лікування.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, противірусне лікування, ВІЛ-інфекція, АРТ.

Поширеність вірусних гепатитів, перш за все гепатиту С (ГС) серед людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) у Європейському регіоні, за оцінками ВОЗ, становить 40–90%. Серед всіх ВІЛ-інфікованих осіб у Європі, Австралії, США, як мінімум один з чотирьох інфікований вірусом ГС (ВГС) [9].

© В.О. Коршенко, Т.С. Кириченко

За сучасними даними, у 82,4% ВІЛ-інфікованих виявляються антитіла до ВГС (анти-ВГС) [7].

Розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації ВГС, що потребує постійного контролю за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та ВГС [1]. Активність хронічного процесу у печінці зростає відповідно клінічної стадії ВІЛ-інфекції [3]. ВІЛ-інфекція обтяжує перебіг хронічного ГС (ХГС) та прискорює його прогресування до цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1, 3, 6, 7].

Сьогодні, в умовах розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ), яка суттєво подовжує тривалість життя ЛЖВ, захворювання печінки виходять на провідні місця серед інших причин смерті ВІЛ-інфікованих [2, 7]. Противірусна терапія при ХГС спрямована на досягнення стійкої вірусологічної відповіді, попередження прогресування та зворотній розвиток ураження печінки [7, 10]. Це, у свою чергу, покращує прогноз, якість життя і здоров'я ВІЛ-інфікованих пацієнтів. За даними Н.Д. Ющук та співав. [8], наявність ВІЛ-інфекції не впливає на досягнення стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію у хворих на ХГС.

Сучасні рекомендації передбачають проведення противірусної терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів перед призначенням АРТ, якщо кількість СД-4 клітин перевищує 350 кл/мл, а для пацієнтів, які отримують АРТ, за можливості, заміну зидовудину, невірапіну, ефавірензу на інші препарати відповідних класів [4, 5, 7, 10]. Але, враховуючи обмеженість відповідних ресурсів, така заміна не завжди можлива.

**Мета дослідження** — удосконалити лікувальну тактику ХГС на підставі з'ясування особливостей клінічного перебігу, гематологічних, біохімічних, імунологічних показників у осіб, інфікованих ВІЛ та ВГС, які знаходяться на АРТ у схемі зидовудин/ламівудин ефавіренз (AZT/3TC EFV).

### Матеріали і методи

Було обстежено дві групи хворих: ВІЛ-інфекція+ХГС (I група) — 12 осіб (чоловіків — 7, жінок — 5) віком від 30 до 38 років; ХГС-моноінфекція (II група) — 29 осіб (чоловіків — 15, жінок — 14) віком від 20 до 48 років. У пацієнтів I групи були різні клінічні стадії ВІЛ-інфекції: I та II стадії діагностовано у 2 (16,7%) осіб, III — у 6 (50,0%), IV — у 4 (33,3%).

За генотипом та тривалістю інфікування ВГС групи були рівноцінними. Діагнози ХГС та ВІЛ-інфекція лабораторно підтверджені виявленням антитіл до ВІЛ та ВГС методом ІФА; РНК HCV

методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням генотипу вірусу та вірусного навантаження.

Вірусне навантаження ВІЛ визначали методом ЗТ-ПЛР (Real Time HIV-1 фірми Abbott). Для оцінки стану клітинного імунітету визначали загальну кількість лейкоцитів, відносний вміст лімфоцитів та їх субпопуляцій CD3+, CD4+, CD45+ на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur за допомогою програми MultiSET V1.1.2 Software.

Всім хворим проведено загальноклінічне обстеження, біохімічні дослідження, які включали визначення активності аланін- (АлАТ) і аспартамінотрансфераз (АсАТ), проаналізовані дані амбулаторних карт. Для лікування ХГС призначався пегінтерферон  $\alpha$ -2b у дозі 1,5 мкг/кг/тиждень підшкірно у комбінації з рибавіріном (ребетолом) в залежності від маси тіла протягом 24–48 тижнів. На момент призначення противірусного лікування ХГС 11 пацієнтів I групи (91,7%) знаходились на АРТ у схемі AZT/3TC/EFV.

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували методи описової статистики — t-критерій Стьюдента. У випадках, коли результати мали дискретний характер розподілу, їх аналізували із застосуванням непараметричного методу — критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів на початку призначення противірусної терапії ХГС реєструвались такі клінічні симптоми та синдроми: астеноневротичний у 3 (25,0%), з проявами загальної слабкості, швидкої втомлюваності, больовий — у 8 (66,7%), що характеризувався важкістю та болем в правому підребр'ї, диспепсичний — у 3 (25%), лімфаденопатія — у 3 (25,0%), гепатомегалія — у 11 (91,7%), спленомегалія — у 2 (16,7%). У табл. 1 наведені лабораторні показники у хворих I та II груп, що визначались на початку лікування.

У всіх хворих I групи відмічалось високе вірусне навантаження ВГС, у хворих II групи — у 11 (37,9%), а також вища активність АлАт (у 91,7% і 58,6% відповідно), що може свідчить про посилення реплікативної активності ВГС вірусом імунодефіциту людини.

Результати обстеження хворих I та II груп в процесі лікування на 4, 12 та 24–48 тижнях (закінчення лікування) наведені в табл. 2. На 4 тижні лікування показники АлАт відповідали нормі у 8 (66,7%) пацієнтів I та у 22 (76,0%) пацієнтів II групи,

**Таблиця 1.** Характеристика груп хворих на початку лікування ХГС

Показник	I група	II група
АлАт більше 40 од/л (%)	11 (91,7)*	17 (58,6)
РНК ВГС > 600 000 МО/мл (%)	12 (100)*	11 (37,9)
1-й генотип ВГС (%)	10 (83,3)	17 (58,6)
Гемоглобін, г/л	143,4±16,4	153,9±12,4
Тромбоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	231,4±46,9	230,0±62,2
Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л	5,5±1,7	6,4±1,8

Примітка. \* — при  $p < 0,05$  — різниця статистично вірогідна.

**Таблиця 2.** Динаміка лабораторних показників у пацієнтів I та II груп в окремі терміни лікування

Показник	4 тиждень лікування абс. к-ть (%)		12 тиждень лікування абс. к-ть (%)		Закінчення лікування абс. к-ть (%)	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Кількість хворих	12	29	12	29	10	22
АлАт менше 40 од/л	8 (66,7)	22 (76,0)	10 (83,3)	24 (82,8)	10 (100)	22 (100)
РНК ВГС не виявляється	8 (66,7)	16 (55,2)	10 (83,3)	22 (75,8)	10 (100)	21 (95,4)
Анемія, гемоглобін менше 120	8 (66,7)*	6 (20,6)	7 (58,3)*	3 (10,3)	4 (40,0)*	0
Тромбоцитопенія, тромбоцити менше 150,0×10 <sup>9</sup> /л	4 (33,3)	10 (34,5)	2 (16,7)	6 (20,6)	2 (20,0)	4 (18,2)
Лейкопенія, лейкоцити менше 4,0×10 <sup>9</sup> /л	9 (75)*	9 (31,0)	11 (91,7)*	4 (13,7)	7 (70,0)*	1 (4,5)

Примітка. \* — при  $p < 0,05$  — різниця статистично вірогідна.

на 12 тижні — у 10 (83,3%) та 24 (82,8%) відповідно. На момент закінчення лікування у хворих обох груп показники АлАт були у межах норми.

В цілому ефективність проведеної противірусної терапії виявилася високою в обох групах. Так, уже на 4 тижні ШВВ спостерігалася у 8 (66,7%) пацієнтів I та у 16 (55,2%) хворих II групи, на 12 тижні лікування РНК ВГС не виявлялась — у 10 (83,3%) пацієнтів I та 22 (75,8%) II групи. Стійка вірусологічна відповідь на лікування була отримана у 83,3% (10 пацієнтів) I групи та 72,4% (21 пацієнт) II групи.

Серед побічних ефектів противірусної терапії достовірно частіше у хворих I групи мала місце анемія. У процесі противірусного лікування ХГС з рибавірином, розвиток анемії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що знаходились на АРТ з зидовудиним, була зумовлена посиленням мієлотоксичності останнього. Корекція анемії у пацієнтів I групи проводилась епрексом 4000 Од 1 р. в 4 дні п/ш, зменшенням дози рибавірину до 600 мг/добу, а у 2-х пацієнтів, незважаючи на ці заходи, необхідно

було замінити зидовудин на тенофовір. У пацієнтів II групи необхідності в корекції доз рибавірину та призначенні препаратів еритропоєтину не було. Лейкопенія була зареєстрована у 9 (75%) пацієнтів I та 9 (31%) II групи на 4 тижні лікування, у 11 (91,7%) пацієнтів I та 4 (13,7%) пацієнтів II групи на 12 тижні лікування, та у 7 (70%) пацієнтів I та 1 (4,5%) II групи на 24–48 тижнях лікування. Але, необхідності у відміні пег-інтрону не було.

У процесі лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ХГС спостерігалось зниження кількості СД-4 лімфоцитів, проте клінічних ознак прогресування ВІЛ-інфекції відмічено не було. Зменшення абсолютної кількості СД- лімфоцитів було пов'язано зі зменшенням загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів у крові.

Клінічні прояви побічної дії противірусної терапії достовірно частіше реєстрували у ко-інфікованих пацієнтів (табл. 3) та супроводжувались проявами псевдогрипозного синдрому у 66,7% хворих, порушенням настрою — у 63,6%, зниженням маси тіла — у 41,7%, порушенням сну —



Таблиця 3. Реєстрація небажаних проявів лікування у хворих різних груп

Небажані прояви	I група		II група	
	абс.	%	абс.	%
Псевдогрипозний синдром	8	66,7	22	75,8
Порушення настрою	7	63,6*	2	6,8
Зниження маси тіла	5	41,7*	3	10,3
Порушенням сну	5	45,5*	3	10,3
М'язово-суглобові болі	4	33,3*	5	17,2
Кашель	2	16,7	2	6,8
Еритема в місці ін'єкції	2	16,7	5	17,2
Випадіння волосся	1	8,3	2	6,8

Примітка. \* — при  $p < 0,05$  — різниця статистично вірогідна.

у 45,5%, м'язово-суглобовими болями у 33,3%, кашлю у 16,7%.

Враховуючи те, що досліджувана група пацієнтів знаходилась на АРТ у схемі з ефавіренцом, це пояснює великий відсоток порушення настрою, сну, розвиток депресії, через небажану взаємодію останнього з пег-інтроном. Для корекції цього явища ми призначали сертралюкс по 50 мг щоденно, це сприяло покращенню настрою, нормалізації сну у більшості хворих.

Протягом лікування з високою частотою реєструвались астеноневротичний (8,66,7%), больовий (5,41,7%), диспепсичний синдроми (6,50%), прояви яких усували призначенням гептралу 400,0 в/в.

### Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих, хворих на ХГС, достовірно частіше, ніж у хворих на ХГС-моноінфекцію спостерігалось високе вірусне навантаження РНК ВГС, а також вища активність АлАт, що свідчить

про посилення реплікативної активності ВГС при ко-інфекції ВІЛ/ВГС.

2. Ефективність протівірусної терапії з досягненням стійкої вірусологічної та біохімічної відповіді у ВІЛ-інфікованих хворих на ХГС (83,3%) суттєво не відрізнялась від результатів лікування хворих на ХГС без ВІЛ-інфекції (72,4%).

3. Побічні ефекти протівірусної терапії достовірно частіше реєструвались у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС та проявлялись порушенням настрою та сну, зниженням маси тіла, м'язово-суглобовими болями, кашлю, а також гематологічними змінами (анемією, лейкопенією), що обумовлює необхідність індивідуальних підходів до їх корекції.

**Перспектива подальших досліджень** полягають у вивченні безпечності та ефективності застосування препаратів протівірусного лікування ХГС у пацієнтів, які вже знаходяться на АРТ з небажаними схемами, та запропонувати шляхи корекції побічних дій препаратів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Н.О. Бабій, А.М. Щербінська // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 2. — С. 23–26.
2. Голобородько Н.В. Пораження печени у ВІС-інфікованих пацієнтів. Посібник для практичних лікарів / Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева, І.В. Петрович [и др.]. — Минск, 2004. — 66 с.
3. Грижак І.Г. Особливості уражень печінки у ВІЛ-інфікованих осіб / І.Г. Грижак, Б.М. Дикий, В.Ф. Пюрик // Інфекційні хвороби. — 2005. — № 3. — С. 36–38.
4. Кириченко П.Д. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-коінфекцію / П.Д. Кириченко // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 1. — С. 9–13.
5. Кузнецова А.В. Клинико-иммунологические особенности течения хронической HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков / А.В. Кузнецова, А.И. Жердева, О.Н. Мисак [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 37–39.
6. Малий В.П. ВИЧ/СПИД: новейший медицинский справочник / В.П. Малий. — М.: Эксмо, 2009. — 672 с.
7. Марієвський В.Ф. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію / В.Ф. Марієвський, А.О. Боброва, С.М. Антоняк [та ін.]. — Київ, 2009. — 41 с.
8. Ющук Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией

- HCV / Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова [и др.] // РЖГГК. — 2009. — № 1. — С. 35–42.
9. *Rockstroh J.K.* HIV and HCV coinfection/ J.K. Rockstroh, U. Spengler // *Lancet Infect. Dis.* — 2004. — № 4. — P. 437–444.
10. *Rockstroh J.K.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults / J.K. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou [et al.] // *HIV Med.* — 2008. — № 9. — P. 82–88.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В.А. Коршенко, Т.С. Кириченко

Полтавский областной Центр профилактики ВИЧ-инфекции и борьбы со СПИДом  
Представлены результаты лечения хронического гепатита С (ХГС) у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию препаратами AZT/3TC EFV в сравнении с результатами лечения больных с моноинфекцией ХГС. Устойчивый вирусологический ответ на специфическую терапию ХГС был получен у 83,3% ВИЧ-инфицированных пациентов и у 72,4% больных ХГС без ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных, больных ХГС, чаще регистрировались такие побочные эффекты, как депрессия, похудание, мышечная боль, кашель, анемия, лейкопения, что требует индивидуального подхода к их лечению.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусное лечение, ВИЧ-инфекция, АРТ.

### EFFICIENCY AND SAFETY RESEARCH OF CHRONIC HEPATITIS C ANTIVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PATIENTS

V.A. Korshenko, T.S. Kyrychenko

Poltava Regional Center for the Prevention of HIV infection and AIDS

The article presents the results of treatment of chronic hepatitis C (CHC) in HIV-infected patients receiving high activity antiretroviral therapy (AZT/3TC EFV) compared with results of treating patients with CHC-monoinfection. Stable virological response to specific therapy of CHC was obtained in 83.3% of HIV-infected patients and in 72.4% of HCV patients without HIV infection. Adverse events of treatment, such as depression, a weight loss, muscular pains, cough, an anaemia, leukopenia, occurred in HIVinfected patients more often, which requires an individual approach to their treatment.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, HIV-infection, ART.

**Рецензент:** д. м. н. В.Р. Шагінян

---

УДК 616.98–036.2:578.828ВІЛ(477.52)

А.І. Піддубна, М.Д. Чемич

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ НА СУМЩИНІ

Сумський державний університет, медичний інститут

*У статті викладені дані щодо поширення ВІЛ-інфекції серед різних груп населення Сумської області. Найбільшу кількість осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції у регіоні склали чоловіки віком 18–29 років. Встановлено, що Сумщина є територією з низькими темпами поширення епідемії. Зафіксована тенденція втягнення в епідемічний процес жінок, що свідчить про збільшення значимості статевого шляху передачі інфекції. Визначені високі показники інфікування ВІЛ серед осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі. Проте споживачі ін'єкційних наркотиків залишаються групою найвищого ризику інфікування ВІЛ.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, епідемічний процес, Сумська область.

ВІЛ-інфекція є однією з найбільших соціальних та медичних проблем у всіх країнах світу, у тому числі і в Україні [5, 6], де масштаби епідемії продовжують зростати з кожним роком [7]. Розробка та впровадження заходів протидії ВІЛ-інфекції стало одним з найважливіших завдань охорони здоров'я в країні [1, 4]. В останні роки епідемічна ситуація з ВІЛ/СНІД у Сумській області набуває все загрозливіших масштабів. Станом на 01.01.2010 р. у регіоні під диспансерним наглядом знаходилось 813 ВІЛ-інфікованих, з них 134 особи — хворі на СНІД. Показник поширеності ВІЛ-інфекції склав 69,4 на 100 тис. населення, поширеності СНІДу — 11,4. У порівнянні з 2005 р. кількість офіційно зареєстрованих осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція у 2009 р. збільшилася у 2,3 рази і склала 214 осіб (18,2 на 100 тис. населення). Показник захворюваності на СНІД також зріс від 4,3 на 100 тис. населення у 2008 р. до 5,5 у 2009 р. (температура приросту +27,7%). У 2009 р. 22 мешканця області померли від захворювань, обумовлених СНІД, показник склав 1,9 на 100 тис. населення (температура приросту +87,3%) [2, 3].

Незважаючи на те, що у 2008 р. підсумковий ранг Сумської області за територіальною рейтинговою оцінкою покращився (2006 р. — 9-й ранг, 2007 р. — 11-й, 2008 р. — 4-й), у 2009 р.

епідемічна ситуація змінилася, і область посіла 8-е рангове місце.

За темпами приросту показника захворюваності на ВІЛ-інфекцію серед інших регіонів України у 2009 р. Сумщина зайняла 21-е рангове місце, 25-е місце — за темпами приросту захворюваності на СНІД, 20-е місце — за темпами приросту показника інфікованості ВІЛ вагітних, що свідчить про активне залучення населення в епідемічний процес [3].

**Мета роботи** — вивчити поширеність ВІЛ серед різних груп населення Сумщини, виявити тенденції розвитку епідемії на сучасному етапі.

### Матеріали і методи

Робота виконана з використанням епідеміологічних, серологічних та статистичних методів дослідження на базі Сумського обласного центру з профілактики і боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Проведений ретроспективний аналіз статистичних матеріалів щодо поширення ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН); осіб, у яких виявлені хвороби, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ); осіб, що мали численні незахищені сексуальні контакти (ЧНСК); донорів крові; вагітних жінок; осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі; хворих, які обстежені за клінічними показаннями (ОЗКП). Для оцінки епідемічної ситуації вивчено показник вперше виявлених ВІЛ-інфікованих у досліджених групах у розрахунку на 100 тис. населення регіону, кореляційний зв'язок між показником вперше виявлених ВІЛ-інфікованих та кількістю проведених скринінгових досліджень, достовірність різниці між регіональними показниками та середньонаціональними даними.

### Результати досліджень та їх обговорення

За період спостереження 2001–2009 рр. показник поширення ВІЛ-інфекції серед СІН у Сумській області був нижчим за середньонаціональний (табл. 1), що може вказувати на більш сприятливу епідемічну ситуацію щодо ВІЛ-інфекції серед цієї

© А.І. Піддубна, М.Д. Чемич

групи ризику. У 2009 р. кількість вперше виявлених ВІЛ-інфікованих СІН на 100 тис. населення на теренах області була у 4,4 разу менша, ніж аналогічний показник в Україні.

Зафіксована тенденція до зниження кількості СІН з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція, що свідчить про зменшення епідемічного значення парентерального шляху передачі збудника внаслідок ін'єкційного вживання наркотичних речовин. Як бачимо з таблиці 2, після 2001 р., коли у Сумській області було зареєстровано максимальну кількість СІН з антитілами до ВІЛ1/2, спостерігається зниження питомої ваги даного шляху передачі ВІЛ-інфекції — з 62,6% у 2001 р. до 19,34% у 2009 р. Це може бути обумовлено зменшенням загального об'єму тестувань у регіоні — від 83,71 на 100 тис. населення у 2001 р. до 70,46 у 2009 р., оскільки кількість проведених досліджень значною мірою визначає і кількість виявлених інфікованих осіб.

Незважаючи на те, що серед осіб з ЗПСШ у регіоні протягом 2003–2008 рр. кількість проведених досліджень достовірно перевищувала середню в Україні у 1,1–1,6 разу ( $t > 3$ , СВБП > 99%), показники осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції за всі роки були нижчими за середньонаціональні (табл. 1), що може вказувати на низький рівень поширення ВІЛ-інфекції серед даного контингенту на території області.

У 2009 р. кількість вперше виявлених ВІЛ-інфікованих з ЗПСШ на 100 тис. населення на Сумщині була у 5,4 разу менша, ніж середня в Україні. В останні роки ситуацію щодо поширення інфекції серед цієї групи можна охарактеризувати як відносно стабільну: так за період з 2005 по 2008 рр. питома вага осіб з антитілами до ВІЛ 1/2 у групі з ЗПСШ серед загальної кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб знаходилася на одному рівні і коливалася в межах 2,04–2,7% (табл. 2).

**Таблиця 1.** Показники ВІЛ-інфікованих серед різних груп населення Сумської області у розрахунку на 100 тис. населення

Рік	СІН	ЗПСШ	ЧНСК	Ув'язнені	Донори	Вагітні	ОЗКП
2001	6,28*	0,15*	0,23	1,38	0,31*	0,46*	1,23*
2002	4,58*	0,47*	1,01*	1,32*	0,23*	0,86*	1,32*
2003	3,78*	0,71*	0,95*	1,66*	0,08*	1,42*	0,39*
2004	2,79*	0,4*	0,56	2,64*	0,08*	1,2*	0,64*
2005	5,51*	0,24*	0,24	1,78*	0,41*	1,22*	1,46*
2006	4,6*	0,25*	1,32	1,97*	0,25*	1,32*	2,38*
2007	3,82*	0,33*	0,42	2,5*	0,42*	2,25*	3,58*
2008	2,52*	0,34*	0,59*	2,78*	0,34*	2,27*	3,62*
2009	2,28*	0,33*	0,33*	2,46*	0,5*	2,11*	3,38*

Примітка. \* — достовірно нижчий показник на Сумщині у порівнянні з даними в Україні;  $t > 2$ , СВБП > 95%.

**Таблиця 2.** Питома вага осіб з антитілами до ВІЛ1/2 досліджуваних груп у загальній структурі виявлених ВІЛ-позитивних осіб

Група	Рік								
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
СІН	62,6	46,83*	42,11	33,65	50,75*	38,1*	28,75*	20,27*	19,34
ЗПСШ	1,53	4,76	7,89	4,81	2,24	2,04	2,5	2,7	2,5
ЧНСК	2,29	10,32*	10,53	6,73	2,24*	10,88*	3,12*	4,73	4,82
В'язні	13,74	13,49	18,42	31,73*	16,42*	16,33	18,75	22,3	20,8
Донори	3,05	2,38	0,88	0,96	3,73	2,04	3,12	2,7	2,6
Вагітні	4,58	8,73	15,79*	14,43	11,19	10,88	16,88*	18,24	18,5
ОЗКП	12,21	13,49	4,38*	7,69	13,43*	19,73*	26,88*	29,06	31,44*

Примітка. \* — достовірна різниця показників у порівнянні з попереднім роком;  $t > 2$ , СВБП > 95%.

В області зафіксовано високий обсяг проведення скринінгових досліджень серед осіб з ЧНСК та за роки спостереження кількість обстежень серед осіб групи достовірно перевищила середню в Україні у 2,2–7,2 разу. Незважаючи на це, показник вперше виявлених ВІЛ-інфікованих осіб з ЧНСК у 2001, 2004–2007 рр. був на рівні загальнонаціональних, і тільки у 2002–2003 рр. перевищив середній у країні у 2,4–3,1 разу (табл. 1). У 2009 р. кількість вперше виявлених ВІЛ-інфікованих з ЧНСК на 100 тис. населення у Сумській області була у 5 разів менша, ніж середньо національна. Питома вага осіб з вперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції у даній групі ризику серед загальної кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб за роки дослідження змінювалася в межах 2,24–10,53% (табл. 2).

Кількість проведених у регіоні скринінгових досліджень на наявність антитіл до ВІЛ 1/2 серед осіб позбавлених волі зростає від 10,62 на 100 тис. населення у 2005 р. до 23,73 у 2008 р., та незважаючи на це, залишається нижчою за загальнодержавну за весь період спостереження. Показник вперше виявлених ВІЛ-інфікованих осіб, що перебувають у місцях позбавлення волі збільшувався з 1,32 на 100 тис. населення у 2002 р. до 2,78 у 2008 р., проте виявився у 2–3,3 разу нижчим, ніж в Україні (табл. 1). Це можна пояснити меншою у 1,3–4,4 разу кількістю обстежених серед в'язнів на 100 тис. населення за відповідні середньо національні значення. Між показником вперше виявлених ВІЛ-інфікованих осіб з місць позбавлення волі у Сумській області та кількістю обстежених встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці 2, питома вага осіб з місць позбавлення волі серед загальної кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб зросла у 2,3 разу у 2004 р. в порівнянні з мінімальною, зафіксованою у 2001 р., проте в наступні роки спостерігалася її зниження.

Показник вперше виявлених ВІЛ-інфікованих серед донорів крові виявився у 5–32 рази достовірно меншим ніж загальнонаціональний, що вказує на низьке поширення ВІЛ серед даного контингенту (табл. 1). У 2009 р. кількість вперше виявлених ВІЛ-інфікованих донорів на 100 тис. населення на теренах області була в 5,8 разу менша, ніж середня в Україні. Проте на фоні зменшення загальної кількості кроводач показник ВІЛ-інфікованих донорів мав тенденцію до зростання.

Серед вперше виявлених ВІЛ-інфікованих вагітних показник виявився у 3,5–6 разів меншим,

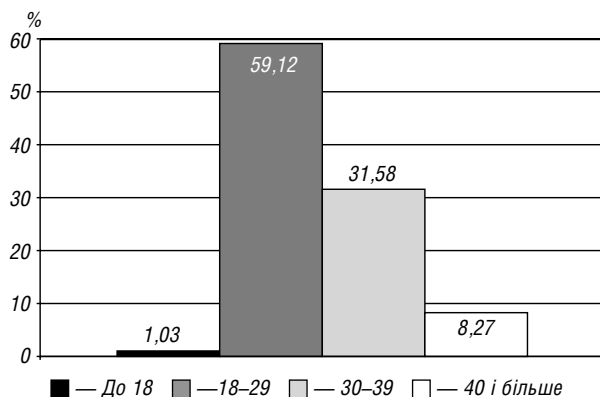
ніж середній в Україні, проте з кожним роком спостерігається його чітке зростання у 5 разів — від мінімального значення у 2001 р. до максимального у 2008 р. (табл. 1). У 2009 р. кількість вперше виявлених вагітних з антитілами до ВІЛ 1/2 на 100 тис. населення на теренах області була у 3,7 разу менша, ніж в Україні. Між показником вперше виявлених ВІЛ-інфікованих вагітних та кількістю проведених обстежень (з розрахунку на 100 тис. населення) встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,05$ ).

Питома вага ВІЛ-інфікованих вагітних жінок серед загальної кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб з 2006 р. зросла у 1,7 разу ( $t > 2$ , СВБП  $> 95\%$ ) (табл. 2). Це вказує на погіршення ситуації щодо поширення ВІЛ серед сексуальноактивної частини населення та активацію статевого шляху передачі інфекції у регіоні.

В області відмічається все більша кількість ВІЛ-позитивних серед пацієнтів, обстежених через наявність клінічних ознак ВІЛ-інфекції (табл. 2). Питома вага осіб з антитілами до ВІЛ 1/2 цієї групи серед загальної кількості виявлених ВІЛ-позитивних осіб зростала у динаміці та була найбільшою за час спостереження у 2009 р. — 31,44%. Показник вперше виявлених ВІЛ-інфікованих серед представників групи обстежених за клінічними показаннями виявився меншим, ніж загальноукраїнський (табл. 1), проте спостерігається його зростання від мінімального значення (0,39) у 2003 р. до максимального (3,62) — у 2008 р. Між показником вперше виявлених ВІЛ-інфікованих та кількістю проведених обстежень встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,01$ ).

При вивченні вікової структури встановлено, що серед вперше виявлених ВІЛ-інфікованих досліджених груп домінували особи віком 18–29 років, які склали 59,12% (рис. 1). Істотну частку в епідемічному процесі займають особи 30–39-річного віку (31,58%). Звертають на себе увагу показники залучення в епідемічний процес осіб до 18 років серед СІН, вагітних жінок, ув'язнених та осіб з ЧНСК. Кількість осіб з антитілами до ВІЛ 1/2 віком від 18 до 40 років склала 90,7%, що перевищує середні статистичні значення в Україні ( $t > 3$ , СВБП  $> 99\%$ ).

Чоловіки домінували серед ВІЛ-інфікованих більшості досліджених груп (СІН, в'язні, обстежені за клінічними показаннями, донори крові). Серед контингентів з ймовірним статевим шляхом зараженням ВІЛ (особи з ЗПСШ та ЧНСК) спостерігається незначне превалювання осіб жіночої статі.



**Рисунок 1.** Вікова структура ВІЛ-інфікованих осіб Сумської області

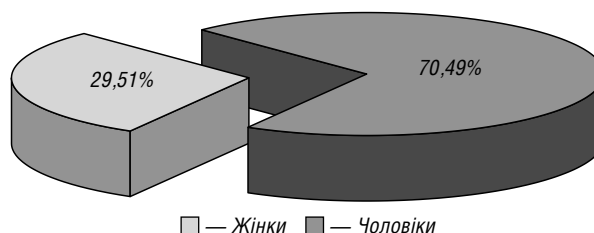
У регіоні відсоток ВІЛ-інфікованих осіб чоловічої статі серед загальної кількості ВІЛ-інфікованих склав 70,49% та був достовірно вищим, ніж середній показник у країні ( $t > 3$ , СВБП >99%). Кількість осіб жіночої статі була у 2,4 разу менше (рис. 2).

### Висновки

1. Серед регіонів України Сумська область є територією відносно благополучною за показником вперше виявлених ВІЛ-інфікованих осіб, проте існують передумови для поширення ВІЛ-інфекції серед широких верств населення.

2. Незважаючи на те, що питома вага парентерального шляху передачі при вживанні ін'єкційних наркотичних речовин знижується, найбільша частка ВІЛ-інфікованих за роки спостереження зареєстрована у групі СІН.

3. Відмічається зростання показника вперше виявлених ВІЛ-інфікованих серед осіб з місць позбавлення волі на тлі недостатнього охоплення цієї групи скринінговими дослідженнями на наявність антитіл до ВІЛ 1/2.



**Рисунок 2.** Розподіл ВІЛ-інфікованих осіб Сумської області за статтю

4. Поряд із збільшенням проведених скринінгових досліджень на наявність антитіл до ВІЛ 1/2 у групі ОЗКП, зростає показник вперше виявлених ВІЛ-позитивних осіб.

5. Спостерігається тенденція до зростання кількості жінок з антитілами до ВІЛ 1/2 та активне залучення жіночого населення Сумської області в епідемічний процес.

6. Серед осіб з вперше виявленими антитілами до ВІЛ 1/2 переважають чоловіки віком 18–29 років.

7. Враховуючи зростання кількості ВІЛ-інфікованих осіб серед населення області, необхідно приділяти більше уваги просвітницькій роботі щодо формування безпечної поведінки серед груп ризику — СІН; осіб, що перебувають в місцях позбавлення волі, з ЧНСК та ЗПСШ.

8. Результати дослідження вказують на необхідність розробки постійно діючих програм профілактики ВІЛ-інфекції серед молоді.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні шляхів удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією; виявленні основних поведінкових факторів, що сприяють поширенню ВІЛ-інфекції; оцінці питомої ваги осіб з ризикованою поведінкою та подальшому вивченні клінічних та лабораторних особливостей перебігу ВІЛ-інфекції, визначенні діагностичної значущості окремих клініко-лабораторних симптомів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дядик В.П. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції/СНІДу і заходи профілактики в Україні / В.П. Дядик, Л.С. Некрасова, В.М. Світа // Інфекційний контроль. — 2005. — № 1. — С. 21.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень Міністерства охорони здоров'я України № 31. — К., 2008. — 31 с.
3. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень Міністерства охорони здоров'я України № 33. — К., 2009. — 53 с.
4. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев // К.: Здоров'я, 2003. — 624 с.
5. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 4–10.
6. Report of global AIDS epidemic // UNAIDS. — Geneva, 2008. — P. 14
7. EuroHIV. HIV/AIDS surveillance in Europe: mid-year report 2007, № 76. Institut de Veille Sanitaire.

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СУМЩИНЕ

А.И. Поддубная, Н.Д. Чемич

Сумской государственной университет, медицинский институт

В статье изложены данные распространения ВИЧ-инфекции среди различных групп населения Сумской области. Наибольшее количество лиц с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции региона составили мужчины в возрасте 18–29 лет. Установлено, что Сумщина является относительно стабильной по распространению эпидемии. Зафиксирована тенденция вовлечения в эпидемический процесс женщин, что свидетельствует об увеличении значимости полового пути передачи инфекции, и высокие показатели инфицирования лиц, находящихся в местах лишения свободы. Однако потребители инъекционных наркотиков остаются группой высокого риска инфицирования ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, эпидемический процесс, Сумская область.

## MODERN TRENDS OF THE EPIDEMIC PROCESS OF HIV INFECTION IN SUMY REGION

A.I. Piddubna, M.D. Chemych

Sumy state university, medical institute

In this article the data of the distribution of HIV infection among different groups of Sumy region population is expounded. The most of HIV-infected persons in the region were men by the age of 18–29 years. It is set that Sumy region is relatively stable in relation to distribution of the epidemic. There was a trend of involving women in the epidemic process, demonstrating the increasing importance of sexual transmission, and high rates of infection of persons who are in prisons. However, the intravenous drug users remain the group of the greatest risk of infecting.

**Key words:** HIV infection, epidemic process, Sumy region.

Рецензент: к. мед. н В.А. Марциновська

УДК 576.616.858.921.75.095.5:578.085

Н.А. Попова, В.М. Закусило, С.В. Поздняков

## ОСОБЛИВОСТІ МІКРОПОПУЛЯЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ СУМІСНОМУ ПЕРСИСТУВАННІ ДЕКІЛЬКОХ ШТАМІВ ВІРУСУ ГРИПУ А В КУЛЬТУРІ КЛІТИН

ДУ “Український Науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова”, Одеса

*Представлені результати вивчення процесів формування і становлення багатокomпонентної системи з персистуванням вірусів грипу трьох серопідтипів H1N1, H2N2 та H3N2, особливості змін антигенного складу протягом 1048 діб вивчення системи.*

**Ключові слова:** мікроеволюція, популяція вірусу грипу, антигенний склад, персистенція.

Досить давно вчені, що займаються проблемами грипу намагаються сформулювати головні положення про виникнення вірусу грипу з пандемічним потенціалом, щоб вчасно запропонувати додаткові заходи відповідної профілактики для всіх верств населення. Ретроспективно вдалося

довести, що пандемічні віруси, які з'являлися у ХХ сторіччі, мають “пташине” походження [6]. Крім того, перебільшене значення появи нового реасортантного вірусу та можливість його перетворення до збудника пандемії. Так, реасортація вірусу грипу людини (ВГЛ), вірусу грипу птахів (ВГП), чи вірусу грипу свиней (ВГС) є одним з важливих етапів всього комплексу необхідних змін властивостей ВГП, що повинні відбутися при формуванні пандемічного вірусу, але цій етап не є обов'язковим [6]. Обґрунтуванням базових положень вірогідного сценарію розвитку пандемії займалися досить давно. Базові положення були детально розроблені вченими-грипологами за участю О.К. Кузнєцова, О.І. Киселева, Д.Б. Голубєва,

© Н.А. Попова, В.М. Закусило, С.В. Поздняков

А.А. Смородінцева, А.В. Бєлова, П.І. Огаркова, Бєлякова В.Д. в Росії [1, 2, 6, 9], А.Ф. Фролова, Ю.П. Христофорова, В.Н. Закусило в Україні [4, 5], P. Palese, Webster R.G., Horimoto N., Kawaoka Y., Kilbourne E.D. в зарубіжжі [7, 8, 10].

Пандемію грипу здатний викликати тільки той достатньо патогенний вірус типу А, що повністю змінив гемаглютинін (ГА) і нейрамінідазу (НА) по відношенню до наявного імунітету по грипу у населення. Вірус повинен активно передаватися серед людей повітряно-крапельним шляхом, викликаючи високо контагіозне гостре захворювання з коротким інкубаційним періодом. Єдиним джерелом інфекції при пандемії, навіть при зоонозному походженні збудника у минулому, є заражений вірусом організм людини. Для активної повітряно-крапельної передачі збудника при розвитку пандемії, повинна здійснюватися високопродуктивна вірусна інфекція у верхніх дихальних шляхах людей з утворенням більшої кількості повноцінного вірусу.

Минуле сторіччя бачило пандемічні віруси грипу трьох субтипів H1, H2 та H3. Існують непрямі свідчення того, що віруси H3 циркулювали в період з 1889 до 1918 р. р., а віруси H1 превалювали до 1888 р. [10]. Пандемічні віруси типу А, що з'явилися раніше були по своїй структурі або реасортантами вірусів грипу людини і птахів (H2N2, H3N2), або тим чисто "пташиним" вірусом (H1N1, що включав серопідтипи H0N1 та H1N1 — за класифікацією, яка існувала до 1980 року), що, як гадають, адаптувався до людини. З 1977 року два з них (H1 і H3) у вигляді природних антигенних дрейфових варіантів, що виникають внаслідок спонтанних мутацій і наступної селекції під впливом протигрипозного імунного пресингу, викликають сезонні епідемії почергово або при поєднанні обох серопідтипів. Це зв'язане з особливостями етіології сучасного грипу, раніше підтипи вірусу грипу А послідовно заміняли друг друга. До нинішнього часу ці віруси по біологічним властивостям мають всі необхідні пандемічні потенції, прояв яких не реалізується лише із-за наявності до них колективного імунітету. Можливо повернення у найближчі роки у людську популяцію колишнього пандемічного вірусу H2N2, який циркулював у 1957–1968 р. р. і колективний імунітет до нього зараз практично відсутній. Але як свідчать наші експерименти з персистенцією вірусу грипу А з антигенною структурою H2N2 у культурі клітин MDCK необхідний дуже сильний поштовх, щоб активувати цій вірус і знов ввести його у активну циркуляцію в людській популяції [4]. Вірус грипу А(H1N1), що з'явився на початку 2009 року,

має деякі схожі характеристики з вірусом грипу тварин, визвав епізоотії та отримав назву "свинячий". Він вважається потрійним реасортантом і має у внутрішній структурі віріону дяку кількість білків свинячого та пташиного вірусів, що вірогідніше, вказує на загальні шляхи еволюції всіх збудників грипу в біосфері та збережені внутрішньородові зв'язки [1]. Реасортація найімовірніше мала місце в організмі людини на фоні епізоотії та сезонного підйому захворюваності людей на ГРВІ, але антигенного шифту не було і відмічалась висока гетерогенність циркулюючої популяції нового вірусу, чого не буває у пандемічного вірусу [1]. Однак це був людський грип.

Тому треба ставити питання не грипу птахів чи свиней, а має розглядатися проблема грипу взагалі. Не слід скидати з уваги праці 70–80 років присвячені проблемі вивчення популяцій вірусу грипу та обмеження антигенної мінливості. У працях В.Д. Бєлякова, Д.Б. Голубєва, Ю.П. Христофорова й ряду інших авторів підіймалося питання о ролі антигенної структури популяції вірусу грипу, ролі її розвитку в епідемічному процесі [1, 2, 4]. Ю.П. Христофоровим з співавторами було отримано авторське свідоцтво на оцінку епідемічності штамів вірусу грипу на підставі вивчення його локальних популяцій [5]. Широко вивчалось питання формування епідемічних штамів в процесі персистенції [4].

Для виникнення реасортантів вірусу грипу потрібен будь-який організм людини чи домашньої тварини, в якому може здійснюватися одночасно висока репродукція двох або більше різних споріднених вірусів при умові їх перебування в одних і тих же клітинах.

**Метою роботи** є представлення головних положень про виникнення пандемічного вірусу враховуючи прогрес сучасних поглядів на еволюційну мінливість вірусу грипу, виявлення можливостей реасортації вірусів різних підтипів при персистенції в одній модельній репродуктивній системі.

### Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження були еталонні штами вірусу грипу H1N1 — /PR-8/34; H2N2 — A/Сінгапур/1/57; H3N2 — A/Гонконг/1/68, які отримані з музею Грипу РАМН, у вигляді алантоїсних вірусоміщуючих рідин і підтримувалися шляхом серійних пасажів у курячих ембріонах (КЕ).

Багатокомпонентну персистентну систему створювали шляхом зараження сформованого моношару культури клітин MDCK сумішами еталонних вірусів в рівних кількостях: H1N1 (A/PR-8/34),



H2N2 (A/Сінгапур/1/57), H3N2 (A/Гонконг/1/68). Інфікуюча доза вірусу грипу не перевищувала 1 ОІД<sub>50</sub> (одиниця інфікуючої дози) кожного компоненту суміші на 1 клітину. Для визначення поверхневих антигенів вірусів грипу А використовували реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА) та реакцію ігибування нейрамінідазної активності (РІНА). Ступінь різноманітності (i) персистуючої популяції визначалася за Одумом [3].

### Результати досліджень та їх обговорення

Процес формування персистентної системи представлений на рис. 1. Період становлення системи визначити важко: досить регулярні коливання інфекційності з'являються після невеликого плато інфекційності на рівні 2 Іг ОІД<sub>50</sub> (42–49 доба),

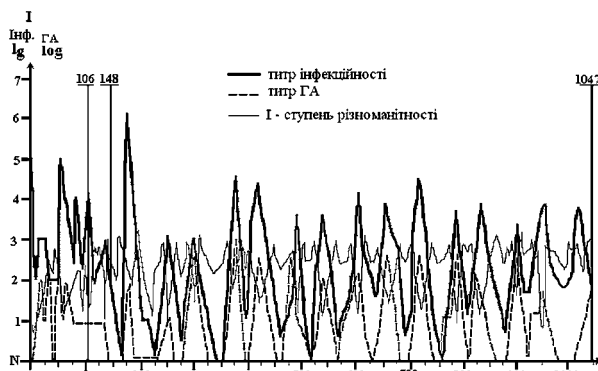


Рис. 1. Динаміка персистування трьохкомпонентної системи з одночасним зараженням MDCK+(A/H1N1+A/H2N2+A/H3N2) — 1048 днів дослідження

регулярні коливання ступеню різноманітності підстроюються тільки у 106 добу, але характерні для персистентних систем коливання усіх показників починаються тільки з 148 доби, таким чином період стабілізації займає 148 днів та починається з від'ємного піку інфекційності. Середній період коливань системи 62,73±1,20 днів.

Зберігається виявлена раніше [4] закономірність збільшення ступеню різноманітності популяції на схилах піків інфекційності та зменшення їх на самих піках, що показано в таблиці 1. З даних таблиці видно, що виявлена закономірність має високу достовірність ( $p < 0,001$ ) у міжпікових інтервалах, але дещо нижчу на піках (A-C, B-D). Відмічена кореляція між інфекційними тирами та ступеню різноманітності є середньою негативною з коефіцієнтом  $r=0,3542$ , а для піків  $r=0,4589$  при достовірності 95%.

Результати вивчення антигенного складу персистуючої популяції надані в таблиці 2. Як видно з наданих даних компоненти, що складають суміш вірусів грипу, ізольовані у близьких кількостях: H1N1 — 7,15%; H2N2 — 5,86%; H3N2 — 8,07% від загальної кількості ізольованих штам-варіантів. Показник Одуму для перших двох вірусів становив +0,22; для двох останніх -0,28, для першого і третього вірусів -0,06, тобто у всіх випадках превалювання одного з вхідних компонентів статистично не достовірно (для кожної з пар вірусів  $\chi^2 = 0,16; 0,19$  і  $0,01$ , відповідно).

В кількостях близьких до похідного були ізольовані штами-аналоги вірусів грипу H1N1 — 6,97% від загальної кількості, та дещо в більший кількості

Таблиця 1. Порівняння динаміки ступеню різноманітності в залежності від періоду зміни інфекційності

Зазначення періоду	Період циклу коливання інфекційності	Кількість циклів	Середні значення ступеню різноманітності	Достовірність різниці	Коефіцієнт кореляції
A	підвищення інфекційності ("+" схил)	14	2,9277		
B	"+" пік інфекційності	14	1,2702		
C	зниження інфекційності ("—" схил)	15	3,0006		
D	"—" пік інфекційності	15	1,2359		
A-B	(порівняння)	28		<0,001	
B-C	(порівняння)	29		<0,001	
C-D	(порівняння)	30		<0,001	
A-D	(порівняння)	29		<0,001	
A-C-B-D	(порівняння)	58		<0,001	0,3542
A-C	(порівняння)	29		>0,05	0,4589
B-D	(порівняння)	29		>0,05	

Таблиця 2. Серологічна характеристика ізолюваних штамів-варіантів

Серологічна характеристика	Кількість ізолюваних варіантів	
	Абс. кількість	%%
H1N1 (вхідний)	94	7,15
H1N1 (інші)	85	6,97
H2N2	77	5,86
H3N2 (вхідний)	106	8,07
H3N2 (інші)	174	13,25
H1N2	2	0,15
Ті, що не типуються	357	27,20
Перехресно-реагуючі	419	31,35
Усього	1314	100

представники серопідтипу H3N2 — 13,25%. Зберігається загально притаманна тенденція до переважання вірусів серопідтипу H3N2 (разом похідний та варіанти серопідтипу H3N2 склали 21,32%). Превалуюча кількість ізолюваних вірусів належало до перехресно-реагуючих варіантів (31,35%) та тих, що не типуються жодною з використаних сироваток (27,2%). З усієї кількості виділених штамів варіантів за 1048 діб дослідження персистентної системи було ізолювано тільки два (0,15%) штам-варіанти, що типувались як H1N2, які не закріпились у пасажах на КЕ та культурі клітин MDCK.

Модельна система формування персистенції в культурі клітин є ідеальною для розвитку популяції вірусу грипу з постійно діючими факторами. Вона не має стороннього впливу нейрогуморальної та імунної систем організму. На нашу думку, при формуванні персистенції вірусу грипу в культурі клітин йде взаємний відбір середньочутливих до інфекції клітин, та середьовірулентного вірусу. Найбільш вірулентні віруси та найбільш чутливі клітини елімінуються ще на етапі становлення системи. Вважаючи на те, що розглянута система була єдиною з 12 різновидів створених систем, де ізолювали реасортанти, їх поява не є звичайним процесом.

Дані модельної експериментальної інфекції культури клітин не можуть незаперечно транс-

формуватись на реальні умови, але отримані результати показують напрямок, в якому йде процес мікроеволюції вірусної популяції.

### Висновки

1. Багатокомпонентна персистентна система є динамічною з циклічними змінами інфекційного титру та антигенного профілю стійкої популяції, що визначається за ступенем її різноманітності.

2. Ступінь різноманітності популяції, як відображення її антигенної різноманітності, достовірно корелює з інфекційним титром персистуючого вірусу.

3. Особливості становлення та розвитку стійкості багатокомпонентних систем з персистуванням введених одночасно вірусів трьох серопідтипів унікальні та не мають аналогів з відповідними однокомпонентними системами, причому у сформованій системі має місце майже однакова кількість усіх присутніх елементів популяції, при деякому привалюванні вірусів грипу серопідтипу H3N2; реасортанти виявляються рідко, тобто одночасне зараження однієї клітини представниками різних серопідтипів відбувається так само рідко.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у визначенні основних положень виникнення пандемічних вірусів грипу

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белов А.Б. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А (H1N1) и эпидемиологический прогноз / А.Б. Белов, П.И. Огарков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 1. — С. 46–51.
2. Голубев Д.Б. Ожидаемая пандемия гриппа / Д.Б. Голубев, О.К. Кузнецов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. — № 3. — С. 5–11.
3. Одум Ю. Экология. — М.: Мир. — 1986. — Т. 2. — С. 376.
4. Попова Н.А. Особливості персистування багатокомпонентних сумішей вірусу грипу А в культурі клітин MDCK, суперінфікованих гетерологічними штамми вірусу грипу А. / Н.А. Попова, Бощенко Ю.А., Гудзенко Т.В. // Вісник ОНУ (біологія). — 2003. — Том 8, вип. 2. — С. 171–177.

5. Способ оценки эпидемичности вирусов гриппа / Ю.П. Христофоров, В.Н. Закусило, Л.Н. Темирева, И.С. Фучижи // Авторское свидетельство № 875847. — 1980.
6. Belov A.B., Ogarkov P.I. Zoonosis (avian) influenza. Epidemiological approach to pandemic prognosis // Preparedness to the Influenza Pandemic — an International Outlook: Abstr. Int. Con. — SPb. — 2007. — P. 91–95.
7. Horimoto T., Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — V. 14, № 1. — P. 129–149.
8. Kilbourne E.D. Influenza pandemics of the 20th century // Emergent Infectious Diseases. — 2006. — V. 12, No 1. — P. 9–14.
9. Kuznetsov O.K., Stepanova L.A. Avian influenza: the analysis of the stages and mechanisms of possible virus transformation into pandemic agent // Russian Biomed. J. — 2006. — V. 7. — P. 337–348 [Електронний ресурс] // доступ до ресурсу www.Medline.ru.
10. Palese P. Influenza: old and new threats // Nature Medicine Supplement. — 2004. — V. 10, No 12. — P. 582–587.

### ОСОБЕННОСТИ МИКРОПОПУЛЯЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПЕРСИСТИРОВАНИИ НЕСКОЛЬКИХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК

Н.А. Попова, В.М. Закусило, С.В. Поздняков

Ду “Український Научно-дослідницький противочумний інститут ім. І. І. Мечникова”, Одеса  
Представлены результаты изучения процессов формирования и становления многокомпонентной системы персистирования трех вирусов гриппа А серотипов H1N1, H2N2 и H3N2, особенности изменений антигенного состава в течение 1048 суток изучения системы.

**Ключевые слова:** микроэволюция, популяция вируса гриппа, антигенный состав, персистенция.

### SPECIAL FEATURES OF MICROPOPULATION PROCESSES WHILE PERSISTENCE OF SEVERAL STRAINS OF INFLUENZA A VIRUSES IN CELL CULTURE

N.A. Popova, V.M. Zakusilo, S.V. Pozdnyakov

SU “I.I. Mechnikov Ukrainian Scientific-Research Institute for Plague Control”, Odessa

The results of the study of formation of a multicomponent system with persistence of viruses of three serotypes H1N1, N2N2 and N3N2, particularly changes in the antigenic composition of over 1048 days of system's observation.

**Key words:** microevolution, population of influenza virus, antigenic composition, persistence.

**Рецензент:** д-р. мед. н. А.П. Міроненко

УДК 616.921.8–036.2–076/–078

Т.А. Романенко<sup>1</sup>, І.П. Колеснікова<sup>2</sup>, І.В. Єлїсеєва<sup>3</sup>

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА КАШЛЮКОМ НА ОСНОВІ СУЧАСНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>3</sup>Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Аналіз застосування бактеріологічного методу і реакції аглютинації для лабораторної діагностики кашлюку виявив високий рівень охоплення хворих та недостатню інформативність цих методів. Досвід використання ПЛР для визначення ДНК *V. pertussis* та ІФА для виявлення протикашлюкових IgM та/або IgA у Донецькій області свідчить про можливість поліпшення епідеміологічного нагляду за кашлюком шляхом покращення лабораторної діагностики захворювання. Раціональний вибір тактики

лабораторної діагностики кашлюку в період, коли стають доступними нові перспективні методи дослідження, залежить від віку, терміну від початку захворювання і щепного статусу захворілого.

**Ключові слова:** кашлюк, ЕН, лабораторна діагностика, бактеріологічний метод, реакція аглютинації, ПЛР, ІФА, критерії.

Кашлюкова інфекція характеризується одним з найвищих рівнів захворюваності серед інфекцій, що керуються засобами вакцинопрофілактики.

© Т.А. Романенко, І.П. Колеснікова, І.В. Єлїсеєва

Основними дієвими заходами у боротьбі з нею є підвищення ефективності імунопрофілактики та удосконалення епідеміологічного нагляду (ЕН). Система епідеміологічного нагляду повинна спиратися на лабораторну мережу з метою отримання об'єктивної і достовірної інформації для аналізу та прогнозування. На організаційному рівні ЕН лабораторні дослідження стосуються лабораторного підтвердження клінічно діагностованих випадків хвороби. Для реформування системи ЕН за кашлюком необхідно значно розширити методичну основу лабораторних досліджень за рахунок загальновідомих у світі лабораторних методів з включенням прямих, непрямих, генетичних, серологічних тестів та експрес-досліджень.

Потреба клініцистів у нових високоінформативних методах лабораторної діагностики призвела до того, що в останні 10–15 років багато технологій, які раніше застосовувались в науково-дослідницьких лабораторіях, стрімко увійшли в практичну охорону здоров'я. Імуноферментний аналіз (ІФА), реакція імунофлюоресценції (РІФ), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) стали невід'ємною частиною протоколів досліджень при більшості захворювань інфекційного генезу. Відносно кашлюку ці методи вже набули широкого застосування в світі. Незважаючи на те, що для багатьох практичних діагностичних лабораторій в Україні перспектива таких досліджень в найближчий час є проблематичною, лікарі мають знати про можливості цих методик, уміти правильно призначити обстеження, вірно робити інтерпретацію результатів досліджень.

**Мета роботи** — провести аналіз ефективності застосування сучасних методів лабораторної діагностики кашлюку (бактеріологічний, РА, ПЛР, ІФА) та визначити критерії раціонального призначення лабораторних досліджень на кашлюк для удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ним.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено у Донецькій області за матеріалами офіційної статистичної звітності обласної санепідстанції про інфекційну захворюваність і щепленість, 80 карт епідеміологічного обстеження осередків кашлюку у м. Донецьку, даними бактеріологічних лабораторій області про результати проведення лабораторних досліджень на кашлюк, 136 історій хвороби пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні стаціонари області, результатами обстеження в ПЛР для виявлення ДНК *Bordetella*

*pertussis* 139 осіб з тривалим кашлем та за результатами обстеження методом ІФА для визначення протикашлюкових імуноглобулінів класів М і А 42 осіб з кашлюкоподібними клінічними проявами.

Використовували епідеміологічний, бактеріологічний, імунологічний, молекулярно-біологічний методи дослідження. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики [3].

### Результати та їх обговорення

Згідно настановам ВООЗ [5] лабораторними критеріями діагностики кашлюкової інфекції є виділення штаму *Bordetella pertussis*, або виявлення геномних послідовностей за допомогою ПЛР (прямі методи детекції збудника). У нашій країні ПЛР віднесена до перспективних методів лабораторної діагностики, які мають проводитись при наявності відповідних імунобіологічних препаратів.

Для підтвердження діагнозу у сучасний період використовується переважно бактеріологічний метод і реакція аглютинації. За проаналізований проміжок часу (1999–2009 рр.) серед госпіталізованих осіб рівень охоплення цими лабораторними обстеженнями з метою підтвердження діагнозу “кашлюк” зріс з 85,7% до 100%. Серед 63 госпіталізованих хворих на кашлюк у 1999–2005 рр. 73,0% були обстежені бактеріологічно, частота виділення збудника у них була низька — 4,3%. У 2006р. ці показники підвищились до 75,9% та 4,5% відповідно (n=29 госпіталізованих осіб). В останні роки (2007–2009 рр.) частота використання бактеріологічного методу становила 81,8%, його результативність зросла до 13,9% (n = 44 госпіталізованих особи). Це, імовірно, пояснюється підвищенням ефективності бактеріологічного методу діагностики у зв'язку з упровадженням наказу МОЗ України № 169 від 15.04.05 р. “Методичних вказівок з мікробіологічної діагностики кашлюку та паракашлюку”. Низька частота бактеріологічного виділення збудника кашлюку серед госпіталізованих осіб пов'язана з тим, що хворі потрапляють у стаціонар в пізні строки катарального періоду, чи з причини ускладнення перебігу хвороби, коли збудника в організмі ураженого вже майже немає.

За даними 80 карт епідеміологічного обстеження осередків кашлюку в 2007–2009 рр. для етіологічного підтвердження діагнозу у 90,9–100% випадків захворювання застосовувались лабораторні методи (бактеріологічний — у 57 осіб, реакція аглютинації — у 19 осіб, ПЛР — у 16 осіб). Зокрема, у структурі різних використаних методів

частка бактеріологічного складала 45,5–78,6%, а його результативність досягала 52,3% (табл. 1).

ВООЗ вважає культуральний (бактеріологічний) метод “золотим стандартом” лабораторного підтвердження діагнозу. Даний метод діагностики не дуже чутливий, відсоток позитивних результатів звичайно не перевищує 60%. Але він є найбільш специфічним. Чутливість бактеріологічного методу при виділенні культури із назофарингеального вмісту зменшується з часом після початку захворювання і великою мірою залежить від якості відбору матеріалу, дотримання умов транспортування і зберігання. Найвища інформативність цього методу зареєстрована при обстеженні невакцинованих дітей. Фактично, цей метод дає позитивний результат лише у випадку, якщо досліджуваний матеріал був відібраний не пізніше двох тижнів від початку кашлю. Його інформативність знижується при збільшенні часу від початку захворювання, особливо на фоні застосування антибіотиків. Бактеріологічна діагностика у раніше імунізованих проти кашлюку осіб має низьку ефективність, бо, імовірно, на фоні щепного імунітету у них скоріше зникає збудник з організму.

У Донецькій області є перший досвід застосування з 2007 р. ПЛР для виявлення послідовностей

ДНК кашлюкового збудника у медико-діагностичній лабораторії ТОВ “Надія”. Позитивні результати цього аналізу були підставою для підтвердження діагнозу “кашлюк” у 11,3–53,8 % зареєстрованих у 2007–2009 рр. у Донецьку випадків хвороби (табл. 1).

Серед 139 обстежених осіб різного віку показник виділення ДНК збудника кашлюку в ПЛР корелював з рівнем захворюваності на кашлюк у Донецькому регіоні та широтою циркуляції кашлюкового мікробу в популяції за даними бактеріологічних досліджень. Так, серед дітей віком до 1 року кашлюкова етіологія захворювання підтверджувалась методом ПЛР найчастіше (у 46,1% обстежених даної вікової групи). Частота виявлення кашлюку серед обстежених з діагностичною метою в середньому становила 19,4%, тоді як при бактеріологічному обстеженні дітей з тривалим кашлем лише у 2,3% був виявлений збудник кашлюку. То ж, ПЛР для виділення ДНК *B. pertussis* є інформативним і об’єктивним методом лабораторного підтвердження діагнозу кашлюкової інфекції і її використання значно підвищує показники лабораторного підтвердження діагнозу “кашлюк”.

ПЛР характеризується високою специфічністю, широко застосовується в лабораторній діагностиці

**Таблиця 1.** Результати лабораторного підтвердження кашлюку бактеріологічним методом, в реакції аглютинації та ПЛР

	2007 р.		2008 р.		2009 р.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кількість хворих	56	100	13	100	11	100
Кількість обстежених лабораторно	53	94,6	13	100	10	90,9
Обстежено лише бактеріологічно	34	64,2	8	61,5	2	18,2
В т.ч. з позитивним результатом	22	64,7	4	50,0	0	0,0
Обстежено лише серологічно (РА)	3	5,7	0	0,0	3	27,3
В т.ч. з позитивним результатом	3	100	–	–	2	66,7
Обстежено двома методами (бак., РА)	10	18,9	0	0,0	3	27,3
В т.ч. з позитивним бак. результатом	1	10,0	–	–	0	0,0
В т.ч. з позитивним результатом РА	3	30,0	–	–	1	33,3
Всього обстежено бактеріологічно	44	78,6	8	61,5	5	45,5
В т.ч. з позитивним результатом	23	52,3	4	50,0	0	0,0
Всього обстежено серологічно (РА)	13	23,2	0	0,0	6	54,5
В т.ч. з позитивним результатом	6	46,2	–	–	3	50,0
Обстежено в ПЛР	6	11,3	7	53,8	3	27,3
В т.ч. з позитивним результатом	6	100	7	100	3	100
Загалом осіб з лабораторно підтвердженим діагнозом	34	60,7	11	84,6	6	46,2

кашлюку в більшості закордонних країн світу замість культурального методу для швидкої діагностики кашлюку (експрес-метод) та як більш чутливий. Цей метод інформативний для діагностики на ранніх стадіях перебігу захворювання та може залишатися позитивним довгий період (до 4–5 тижнів) після початку симптомів і деякий час від початку лікування.

Позитивний результат ПЛР менше залежить від якості відбору матеріалу, ніж при бактеріологічному дослідженні, і може бути виконаний для новонароджених та дітей молодшого віку із назофарингеальних аспіратів та назофарингеальних мазків. У дорослих, якщо назофарингеальні аспірати або назофарингеальні мазки неможливо одержати у зв'язку з недостатньою кількістю слизу, використовують слину.

Принцип ПЛР полягає в тому, що за допомогою спеціально синтезованих коротких фрагментів ДНК найбільш специфічних ділянок геному збудника, що називаються праймерами, при певних умовах *in vitro* відбувається збільшення ділянки геному збудника, що знаходиться у досліджуваному зразку. Діагностична чутливість ПЛР — 92–98%, діагностична специфічність — 96–97,9% [4]. Перевагами ПЛР ще є порівняно короткий час виконання аналізу (6–10 годин), мінімальний об'єм проб і реактивів, можливість автоматизації, комп'ютеризації і проведення контролю якості на різних етапах дослідження, можливість транспортування і тривалого зберігання проб, а також проведення масових скринінгових досліджень. До недоліків ПЛР відносять високу частоту слабо позитивних результатів (приблизно 10%), невеликий вибір стандартизованих комерційних імпортованих тест-систем та їх висока вартість, суворі санітарно-гігієнічні вимоги до лабораторних приміщень, велика залежність результатів від дотримання всієї технології.

Ще одним способом прямої детекції збудника і тестом експрес-діагностики кашлюку є метод імунофлюоресценції, який дозволяє розпізнати в гортанно-глоткових змивах корпускулярні антигени *B. pertussis*, використовуючи специфічні гіперімунні сироватки [1]. Однак, цей метод не може замінити бактеріологічний метод, і органами практичної охорони здоров'я не застосовується.

То ж, порівняльна оцінка загальноновизнаного в Україні бактеріологічного і сучасного методу експрес-діагностики (ПЛР) виявила безперечні переваги останнього, оскільки він дозволяє в декілька разів підвищити відсоток лабораторного підтвердження випадків кашлюку та скоротити час отримання результату [2].

Незважаючи на те, що серологічне тестування кашлюку не стандартизоване, воно широко застосовується у світі. Існують різні серологічні реакції для виявлення специфічних протикашлюкових антитіл у сироватці крові: реакція аглютинації (РА), реакція непрямой гемаглютинації (РНГА), імуноферментний аналіз (ІФА), імуноблотинг, реакція нейтралізації (РН).

При застосуванні РА її результати трактують так: діагностичним титром, що вказує на свіжу інфекцію у дітей, які не були щеплені і не хворіли на кашлюк, є значні показники титрів при одноразовому обстеженні — до рівня 1:80 і вище. У щеплених дітей та дорослих осіб необхідне дворазове обстеження в РА парних сироваток, взятих з інтервалом не менше 10–14 днів. Діагноз кашлюку підтверджується, якщо при дослідженні парних сироваток визначено чотириразове наростання титрів.

Результати проведеного нами аналізу застосування РА для підтвердження діагнозу кашлюку свідчать, що в період з 1999 р. по 2009 р. у різні роки в РА було обстежено 55,6–88,6% ( $n = 136$ ) госпіталізованих до інфекційного стаціонару осіб з підозрою на кашлюк. Серологічне підтвердження діагнозу зареєстровано у 8,6–43,6% обстежених цим методом осіб.

За кордоном для встановлення діагнозу у хворих з тривалим кашлем широко застосовують ІФА. Такі серологічні методи як РА і РНГА вважаються застарілими. Для ІФА характерна найбільша чутливість і ефективність. Виявлення специфічних антитіл різних класів (*IgM* та/або *IgA* на початковій стадії інфекції, *IgG* у пізній термін захворювання) свідчить про кашлюкову етіологію недуги.

Нами було оцінено в ІФА наявність і частоту виявлення специфічних антитіл класів *IgM* та *IgA* до кашлюкового токсину у 42 осіб, які звернулись до лікаря з захворюваннями, що проявлялись кашлюкоподібними симптомами. У 33,3% обстежених у сироватці крові були виявлені антитіла класів *IgM* і *IgA* до антигенів *B. pertussis*. Імуноглобуліни класу *IgM* зустрічались частіше, ніж *IgA* (у 23,8% і 16,7% обстежених відповідно), у 7,1% були присутні обидва класи антитіл одночасно.

Серологічні дослідження найбільш інформативні для дорослих та підлітків, які пізно звернулись за медичною допомогою, коли і бактеріологічний метод, і визначення ДНК, вірогідно, мають бути негативними, проте негативний результат не виключає діагнозу кашлюку. Однак, чутливість серологічних досліджень невисока і існують обмеження для їх проведення серед дітей, що не досягли віку

6 місяців, тому що їх імунна система є незрілою, існує інтерференція з материнськими антитілами, ці особи не можуть дати повноцінної відповіді на зараження кашлюковим збудником. Слід пам'ятати, що серологічне дослідження не буде інформативним для постановки діагнозу впродовж року після вакцинації проти кашлюку через післявакцинальну імунну відповідь, тобто зростання концентрації специфічних протикашлюкових антитіл певний час після введення вакцини. З цієї причини воно не годиться для дітей молодших за два роки, які перебувають в процесі імунізації проти кашлюку.

Стандартизація лабораторних досліджень забезпечується стандартизацією обладнання, якістю стандартних реагентів, а також суворим дотриманням положень діючих у цій сфері директивних документів. Стандартна процедура лабораторного обстеження конкретного пацієнта при будь-якому захворюванні, в тому числі й кашлюку, належить до компетенції лікаря-клініциста. Проведена нами

оцінка сучасних методів діагностики кашлюку дозволила визначити критерії раціонального вибору тактики лабораторної діагностики кашлюку в період, коли існують і стають доступними нові перспективні методи досліджень на кашлюк. Використання лікарями-клініцистами цих розробок підвищить якість лабораторної діагностики кашлюку, що сприятиме удосконаленню епідеміологічного нагляду на організменому рівні.

Так, доцільність проведення і вибір певних лабораторних тестів для підтвердження діагнозу кашлюку залежить від віку, терміну від початку захворювання і від щепного статусу особи, що підлягає обстеженню. Для дітей молодшого віку (до 2 років) бажане визначення послідовності нуклеїнових кислот в ПЛР. За відсутності такої можливості застосовується бактеріологічне обстеження у термін до 1 тижня від початку спазматичного кашлю. Серологічне обстеження не дає надійних результатів і тому не рекомендується (табл. 2).

**Таблиця 2.** Критерії раціонального вибору способу діагностики кашлюку методом ІФА

Ознаки, що оцінюють для призначення ІФА			Спосіб діагностики методом ІФА	Обґрунтування
Вік	Щепний статус	Термін захворювання		
0–6 міс.	Не оцінюють	Не оцінюють	Не проводять	Імунна система у цьому віці незріла, рідко виробляються антитіла, існує інтерференція з материнськими антитілами
7 міс. — 1 рік 11 міс. 30 дн.	Щеплені	Не оцінюють	Не проводять	Наявність <i>IgM/A</i> і зростання в динаміці вмісту <i>IgG</i> може бути пов'язано як із захворюванням, так і з формуванням післявакцинального імунітету
7 міс. — 1 рік 11 міс. 30 дн.		До 7 днів	Не проводять	Антитіла ще не сформувались
2–14 років	Не щеплені	7-й — 21-й день	Визначають вміст <i>IgM</i> та/або <i>IgA</i> один раз	Першими при захворюванні з'являються <i>IgM</i> , невдовзі — <i>IgA</i>
15 років і старші		3 22-го дня	Визначають вміст <i>IgG</i> один раз	<i>IgG</i> виявляються починаючи з 4-го тижня захворювання
2–14 років	Щеплені менше 1 року назад	Не оцінюють	Не проводять	Наявність антитіл та зростання їх вмісту може бути пов'язано як із захворюванням, так і з щепленням протягом останнього року
2–14 років	Щеплені більше 1 року назад	До 7 днів 7-й — 21-й день 3 22-го дня	Визначають вміст <i>IgG</i> в парних сироватках (I добір крові одразу при зверненні до лікаря, II — через 14 днів)	<i>IgM</i> вперше сформувались при щепленні, при повторній зустрічі зі збудником вже не продукуються. Присутність <i>IgG</i> зумовлена щепленням, тому разового дослідження недостатньо, а підвищення його вмісту в динаміці зумовлене інфікуванням <i>B. pertussis</i>

Для дітей старших за 2 роки в перші дні від появи кашлю проводиться ПЛР або виділення бактеріологічної культури (бактеріологічне обстеження більш раціонально для невакцинованих дітей), а також серологічне обстеження. Якщо щеплення не проводилось впродовж останнього року, то раціонально проводити ІФА (якісний аналіз) для визначення протикашлюкових *IgM* та/або *IgA*, або реакцію аглютинації, що менш доцільно (діагностичний титр в РА 1:80). Серологічні методи у раніше щеплених проти кашлю осіб набувають головного значення. У таких людей доцільно досліджувати парні сироватки з інтервалом 14 днів в ІФА для визначення протикашлюкових *IgG*, або в РА. При оцінюванні результатів враховується не наявність діагностичного титру, а достовірне (чотириразове) зростання вмісту антитіл у динаміці. Більш інтенсивне зростання специфічних антитіл відбувається на початку 2-го тижня періоду спазматичного кашлю. Для дорослих застосовуються вищезгадані прямі і непрямі (серологічні) методи, хоча бактеріологічний має найменшу інформативність.

### Висновки

Проведене дослідження показало, що лабораторні методи, які тривалий час застосовуються для діагностики кашлю (бактеріологічний, реакція аглютинації) мають недостатню інформативність. Ними підтверджено діагноз у 4,3–52,3% зареєстрованих випадків хвороби та у 2,3% осіб з тривалим кашлем, обстежених цими методами з

діагностичною метою. Сучасні методи лабораторної діагностики кашлю (ПЛР та ІФА) дали змогу виявити захворювання на кашлюк серед осіб з тривалим кашлем зі значно більшою частотою (в ПЛР — 19,4%, в ІФА — 33,3% обстежених). Для більш широкого призначення обстежень сучасними методами та підвищення можливості їх упровадження в практичну охорону здоров'я лікарі мають знати критерії раціонального вибору тактики лабораторної діагностики кашлю, трактовку результатів та можливих помилок при їх застосуванні.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у необхідності використання в практичній охороні здоров'я нових сучасних методів дослідження, зокрема ПЛР як прямого методу ідентифікації ДНК структури збудника кашлю та ІФА для виявлення специфічних протикашлюкових антитіл класів *IgM*, *IgA*, *IgG*. З цією метою нами ведеться робота над складанням методичних рекомендацій з сучасних методів лабораторних досліджень на кашлюк.

Більш широке і раціональне використання сучасних лабораторних методів згідно визначеної тактики раціонального вибору лабораторного методу діагностики кашлю розширить можливість лабораторного підтвердження діагнозу, сприятиме повному і своєчасному виявленню хворих з різною тяжкістю перебігу інфекції, дозволить об'єктивно оцінювати епідеміологічні дані на організаційному рівні та надавати достовірну інформацію для аналізу і прогнозу епідемічної ситуації з кашлюком в цілому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Кветная А.С., Калиногорская О.С. Диагностика коклюшной инфекции у детей на современном этапе / Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 13–17.
2. Оцінка використання різних методів лабораторної діагностики кашлю / Т.А. Романенко, І.П. Колеснікова, О.А. Трунова, Р.О. Козловська // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. — Київ, 2010. — Вип. 27. — С. 207–218.
3. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Е.Д. Савилов, Л.М. Мамонтова, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова — М.: МЕДпрессинформ, 2004. — 112 с.
4. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике / О.В. Москалец, А.Е. Машков, Е.З. Друзюк [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 32–35.
5. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/ *Bordetella parapertussis* [Електронний ресурс] / World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals // Geneva, March 2007. — 54 p. — Режим доступу до довідника: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/).

### ОПТИМИЗАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КОКЛЮШЕМ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Т.А. Романенко<sup>1</sup>, И.П. Колесникова<sup>2</sup>, И.В. Елисева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

<sup>3</sup>Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков

Анализ применения бактериологического метода и реакции агглютинации для лабораторной диагностики коклюша обнаружил высокий уровень охвата больных и недостаточную информативность этих методов. Опыт использования ПЦР для определения ДНК *B. pertussis* и ИФА для выявления



протикашлюкових *IgM* и/или *IgA* в Донецкой области свидетельствует о возможности улучшения эпидемиологического надзора за коклюшем путем улучшения лабораторной диагностики заболевания. Рациональный выбор тактики лабораторной диагностики коклюша в период, когда становятся доступными новые перспективные методы исследования, зависит от возраста, срока от начала заболевания и щепного статуса заболевшего.

**Ключевые слова:** коклюш, ЭН, лабораторная диагностика, бактериологический метод, реакция агглютинации, ПЦР, ИФА, критерии.

## THE OPTIMIZATION OF EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION AFTER WHOOPING-COUGH ON THE BASIS OF MODERN LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS

T.A. Romanenko<sup>1</sup>, I.P. Kolesnikova<sup>2</sup>, I.V. Yelyseyeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>M. Gorky National Medical University, Donetsk

<sup>2</sup>A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology AMS of Ukraine, Kharkiv

Analysis of the use of the bacteriological method and reaction of agglutination for laboratory diagnostics of whooping-cough has detected high level of scope of patients by them and insufficient informing of these methods. The experience of application of PCR for *B. pertussis* determination and ELISA for the exposure of *IgM* and *IgA* in the Donetsk region testifies to possibility of improvement of epidemiology supervision after whooping-cough by the improvement of laboratory diagnostics of this disease. The rational choice of the tactics of laboratory diagnostics of whooping-cough in a period, when the new perspective methods of researches become accessible, depends on age, term from the beginning of disease and inoculative status of diseased.

**Key words:** whooping-cough, epidemiology supervision, laboratory diagnostics, bacteriological method, reaction of agglutination, PCR, ELISA, criteria.

**Рецензент:** д. мед. н., професор Л.М. Чудна

УДК 616.98:576.856.7:577.4] (477)

А.Л. Павленко<sup>1,2</sup>, А.Б. Хайтович<sup>1,2</sup>, И.С. Коваленко<sup>1</sup>, Н.К. Шварсалон<sup>1,2</sup>

## ЭКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЗООТИЧНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ЛЕПТОСПИРОЗА В УКРАИНЕ

<sup>1</sup>ГУ “Украинская противочумная станция” МЗ Украины, Симферополь

<sup>2</sup>ГУ “Крымский медицинский университет имени С.И. Георгиевского”, Симферополь

*Проведенный ГИС-анализ и статистическая оценка энзоотических территорий лептоспироза по экорегионам Украины выявили, что они имеют определенную эко-региональную приуроченность. Наибольшее значение для проявлений энзоотичности по лептоспирозу имеют экорегионы с лесными и лесостепными зонами при наличии гидроморфных равнин. Рассчитанные показатели позволяют проводить оценку территорий и определять территории риска по природно-очаговым инфекциям.*

**Ключевые слова:** ГИС, энзоотичный район, экорегион, лептоспироз.

На всех континентах, за исключением Антарктиды, встречаются природные очаги лептоспироза, существенно отличающиеся в различных странах друг от друга по этиологической структуре и видовому составу мелких млекопитающих (серые полёвки, мышевидные грызуны, крысы ежи, землеройки и др.) — основных носителей лептоспир [9]. Заражение животных в природных очагах определяет энзоотию — заболеваемость животных, свойственную данной местности [2]. Одним из основных направлений эпидемиологического и эпизоотологического мониторинга за природно-очаговыми инфекциями, в том числе лептоспирозом, на современном этапе является

© А.Л. Павленко, А.Б. Хайтович, И.С. Коваленко, Н.К. Шварсалон

определение энзоотических (неблагополучных) территорий по данным нозологиям [5]. Энзоотические территории определяются наличием природных очагов, различиями в их структуре и влиянием на них экологических факторов.

**Цель работы** — выявление эколого-региональных особенностей энзоотических территорий лептоспироза в Украине.

### Материалы и методы

В работе использован перечень энзоотических территорий (районов) по лептоспирозу [5]. Визуальное отображение и проведение пространственного, статистического анализов выполнено с использованием ГИС-технологии, программа ArcGIS 9.2 (лицензия E300 3/02, ESRI, США).

### Результаты и их обсуждение.

Одной из первых характеристик природных очагов лептоспироза Украины было разделение по ландшафтно-географическим зонам — на лесостепную и полесскую [4]. Однако такое районирование не учитывает многих факторов, влияющих на природные очаги лептоспироза. Поэтому для характеристики природных очагов более целесообразно применять интегрированные показатели, которые отражают влияние нескольких параметров. Комплексным показателем характеристики территории может быть экологический регион (экорегion) [11]. Экорегions выделяются в результате территориального зонирования по интегрированным параметрам, включающим биотические и экологические факторы — климатические, топографические, геоботанические, гидрологические и др. Всемирным фондом дикой природы определено 825 наземных экорегions в мире [7].

На территории Украины идентифицируются части шести экорегions, имеет определенные характеристики:

- *Понтическая степь* покрывает 40,2% территории Украины (юго-восток страны). На ней расположены: Херсонская (100% территории), Запорожская (100%), Донецкая (100%), Луганская (100%), Днепропетровская (100%), Николаевская (100%), Одесская (100%) области, АР Крым (80%, кроме предгорной и горной части), юго-восточные части Харьковской (50%) и Кировоградской (50%) областей. Для экорегiona характерен жаркий и засушливый климат в течение большей части года и большое количество влаги весной, что обуславливает наличие ксерофилов, эфемеров,

эфемероидов среди видового разнообразия растений. Годовое количество осадков уменьшается с северо-запада на юго-восток (от 450 до 300 мм). Естественных лесов мало, и они встречаются в балках (буерачные дубовые леса), в заводях рек (пойменные леса) и на песчаных террасах (сосновые леса). Животный мир представлен многочисленными мелкими грызунами [8];

- *Центрально-европейские смешанные леса* покрывают 33,1% территории страны и занимают северо-восточную часть Украины, в пределах которой располагаются области: Волынская (100%), Ровенская (100%), Житомирская (100%), южная часть Винницкой (90%), северо-восточная часть Львовской (80%), восточная часть Черновицкой (80%), северо-западная и южная части (кроме их центральных территорий) Тернопольской (70%) и Хмельницкой (70%), северо-восточная часть Ивано-Франковской (55%), юго-западная часть Черкасской (50%), северная и южная части Киевской (50%), северная часть Черниговской (40%) и северо-восточная часть Сумской (10%). Экорегion характеризуется умеренным климатом. Годовое количество осадков 500–700 мм в год. Растительные комплексы представлены широколиственными и смешанными лесами. Территория состоит из равнин, холмов на севере и горных массивов на юге. Отличительной особенностью региона является присутствие обширных заболоченных областей. Большая часть естественного ландшафта преобразована в пахотные поля, луга, пастбища, и только на 15% территории экорегiona в Украине сохранены естественные леса, что создало полуестественную среду обитания, которая является ареалом распространения различных видов животных [10];
- *Европейские лесостепи* покрывают 17,9% территории страны — северная и центральная часть Украины, на которой расположены области: Полтавская (100%), северо-западные части Харьковской (50%) и Кировоградской (50%), южная часть Сумской (50%), центральные части Хмельницкой (30%) и Тернопольской (30%), западная и восточная части Киевской (30%), северо-восточная часть Черкасской (15%), северная часть Винницкой (10%), южная часть Черниговской (10%). Для экорегiona характерен умеренный климат, годовое количество осадков 400–450 мм в год. Это зона перехода, связывающая умеренные широколиственные леса севера со степями юга. Регион представлен изменчивостью, пересеченной множеством рек. Широколиственные

леса (дуб, липа, клен), поля (травы и пастбища доминируют над степью) и прибрежные заболоченные места обеспечивают среды обитания для сотен разновидностей птиц, рептилий, амфибий и млекопитающих [6];

- *Сарматские смешанные леса* покрывают 5,5% территории Украины, где находятся: южная часть Черниговской (50%), северная часть Сумской (40%), северо-восточные части Черкасской (35%) и Киевской (20%) областей. Экорегион характеризуется умеренным климатом и наличием смешанных и арктических лесов с присутствием хвойных и дубовых пород. Рельеф представлен низменностями с частично гористой местностью. Видовой состав млекопитающих данного региона сходен с Центрально-европейскими смешанными лесами [10];
- *Карпатский экорегион* покрывает 2,9% территории страны и располагается в предгорной и горной части Карпат на территории областей: Закарпатской (100%), юго-западных частей Ивано-Франковской (45%) и Львовской (20%), западной части Черновицкой (20%). Экорегион характеризуется умеренным климатом. Около 50% площади экорегиона покрыто девственными лесами (широколиственные и смешанные) с богатым видовым разнообразием флоры и большим количеством эндемиков (около 200 видов) [8];
- *Кавказско-Крымские широколиственные леса* это предгорная и горная часть Крымского полуострова, которая занимает небольшую терри-

торию Украины (0,4%) на юго-востоке АР Крым (20%). Экорегион характеризуется гористыми смешанными хвойными и дубовыми лесами, горной лесостепью на яйлах и значительным биоразнообразием флоры и фауны на небольшом пространстве. Крымские горы способствуют увеличению количества выпадающих осадков до 1200–1500 мм. [10].

Сарматские смешанные леса, Кавказско-Крымские широколиственные леса и Карпатский экорегион имеют малую протяженность на территории Украины, поэтому их значение для характеристики территории страны не является определяющим. Наиболее значимыми являются экорегионы Понтическая степь, Центрально-европейские смешанные леса и Европейские лесостепи, которые занимают 91,2% территории Украины.

Определить значение экорегионов в сохранении лептоспирозной инфекции на энзоотических территориях возможно при проведении статистической оценки явления по следующим показателям: количеству энзоотических территорий в каждом экорегионе и структуре их распределения в процентах, индексу плотности энзоотических районов по лептоспирозу и стандартизированному коэффициенту количества энзоотических районов по лептоспирозу экорегиона на 10% территории Украины.

В результате проведенного анализа с помощью ГИС выявлено, что энзоотические территории лептоспироза обнаруживаются во всех экорегионах, но частота нахождения различна (рис. 1).

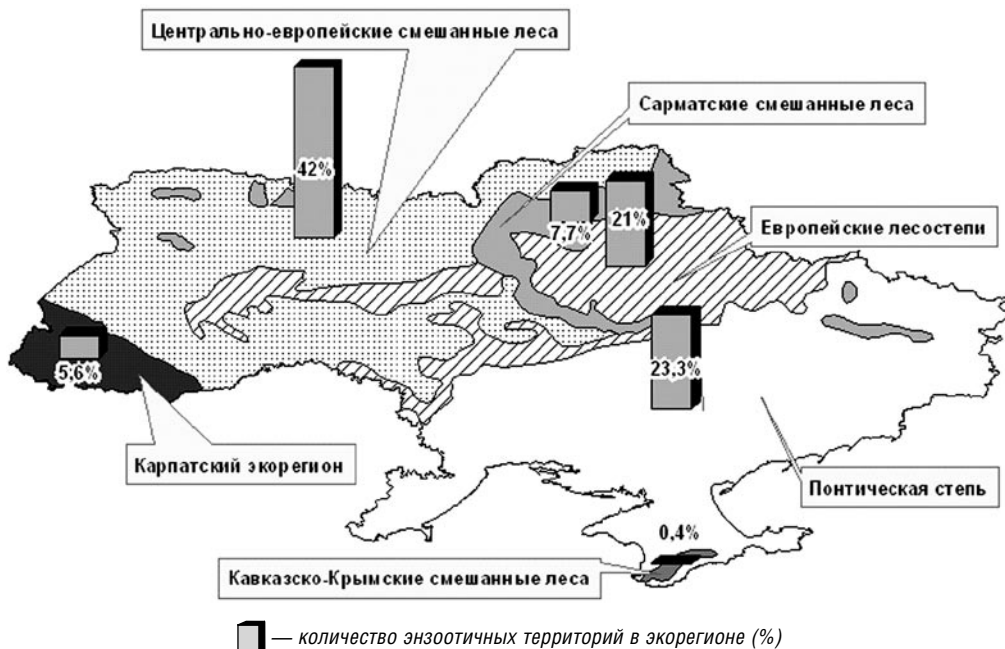


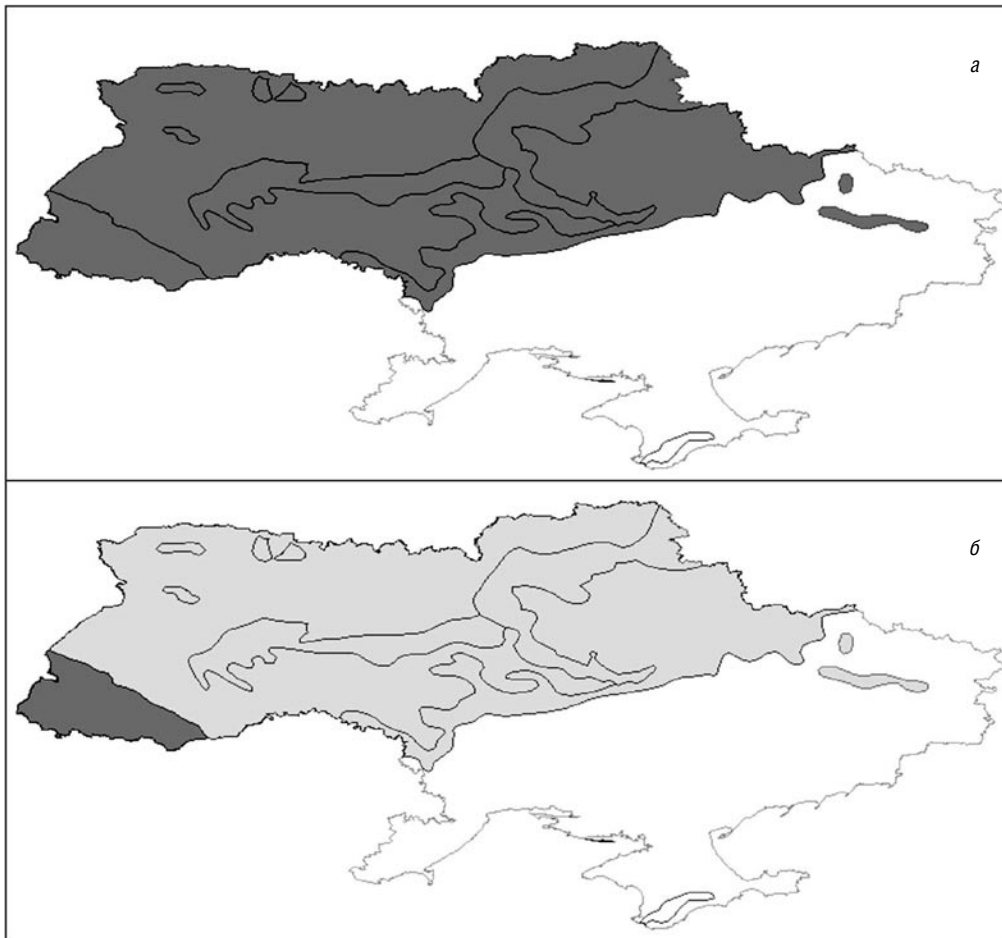
Рис. 1. Распределение энзоотических территорий по лептоспирозу в экорегионах Украины

Сравнительный анализ площади территорий экорегионов и частоты обнаружения энзоотичных районов на них показывает, что прямая зависимость отсутствует. В экорегионе Центрально-европейские смешанные леса, который занимает 33,1% территории страны, выявлено 104 энзоотичных района по лептоспирозу, что составляет в структуре распределения наибольшую процентную долю (42%). В экорегионе Понтическая степь, который располагается на 40,2% территории Украины, выявлено 58 энзоотичных районов по лептоспирозу и процентная доля (23,3%) в два раза меньше, чем в экорегионе Центрально-европейские смешанные леса. Аналогичное количество энзоотичных районов (52 района, процентная доля в структуре распределения — 21%) определено в экорегионе Европейские лесостепи (17,9% территории Украины), при площади экорегиона в два раза меньше, чем экорегион Понтическая степь. Вместе с тем, в экорегионе Сарматские смешанные леса, который занимает 5,5% территории Украины, выявлено 19 (7,7%), а в Карпатском экорегионе (2,9% территории Украины) расположено 14 (5,6%) энзоотичных районов, т.е. определяется тенденция преобладания доли энзоотичных территорий по лептоспирозу по отношению занимаемой площади экорегиона. На территории экорегиона Кавказско-Крымские широколиственные леса находятся небольшие части территорий близко расположенных разных районов, которые в общей совокупности составляют около одного энзоотичного района (0,4% в структуре распределения), что указывает на малую вероятность существования природных очагов лептоспироза в этом экорегионе, поэтому при дальнейшем анализе экорегион не анализировался.

Индекс плотности энзоотичных районов по лептоспирозу — это соотношение количества энзоотичных районов в экорегионе к общему количеству административных районов, находящихся в этом же экорегионе. Расчет данного показателя выявил, что для Центрально-европейских смешанных лесов индекс составил 0,52, Европейских лесостепей и Карпатского экорегиона — 0,46, Сарматских смешанных лесов — 0,4 и Понтической степи — 0,22. Следовательно, плотность распределения природных очагов лептоспироза в экорегионах разная. На основании полученных данных по индексу плотности энзоотичных районов по лептоспирозу экорегионы можно разделить на 2 группы: с высокой энзоотичной плотностью 0,4–0,52 (Европейские лесостепи, Карпатский экорегион, Сарматские смешанные леса, Цен-

трально-европейские смешанные леса) и низкой энзоотичной плотностью 0,22 (Понтическая степь). Однако полученные результаты плотности энзоотичных районов могут быть использованы для характеристики экорегионов по лептоспирозной энзоотичности только как ориентировочные. Это определяется тремя обстоятельствами: площади районов административной территории различных областей Украины, на которых имеются природные очаги лептоспироза не одинаковые; не вся территория района может быть природным очагом лептоспироза, а только ее часть, что особенно важно для экорегионов, занимающих небольшую площадь территории Украины (Сарматские смешанные леса, Карпатский экорегион); на территории районов находятся населенные пункты, в которых сформированы смешанные природно-антропогенные очаги. Для более точного расчета индекса плотности энзоотичных районов по лептоспирозу необходимо провести дополнительные работы по уточнению конкретного места расположения и площади природных очагов лептоспироза для всей Украины. С помощью ориентировочного индекса плотности энзоотичных территорий лептоспироза в экорегионах Украины можно выделить два типа территорий, отличающиеся по количеству энзоотичных районов (с высоким и низким значением индекса). Это свидетельствует о различных рисках развития инфекционного лептоспирозного процесса для людей, проживающих или использующих эту территорию (туризм, рекреация, рыбалка и т.д.) (рис. 2А).

При сравнении экорегионов и определении наиболее значимых выявлено, что экорегионы имеют разные процентные доли от территории Украины и неодинаковое количество энзоотичных районов расположенных в их пределах. Для выравнивания этих соотношений проведено вычисление стандартизованного коэффициента количества энзоотичных районов для элиминирования влияния различной площади экорегиона, занимаемого на территории Украины — произведен расчет количества энзоотичных районов соответствующего экорегиона на 10% территории Украины (отношение количества энзоотичных территорий экорегиона к доли, которую данный экорегион занимает на территории Украины, умноженное на 10). Используя стандартизованный коэффициент, можно сравнивать энзоотичность экорегионов. В результате проведенных вычислений выявлено, что высокое значение стандартизованного коэффициента количества энзоотичных районов в Украине имеет Карпатский экорегион (48,3



■ — високий рівень значення показателів; ▒ — середній рівень значення показателів; □ — низкий рівень значення показателів

**Рис. 2.** Розподілення екорегіонів по значенням індексу щільності і стандартизованого коефіцієнта кількості ензоотичних районів лептоспирозу в Україні (а — по індексу щільності ензоотичних районів; б — по стандартизованому коефіцієнту кількості ензоотичних районів)

на 10% території України), середні значення стандартизованого коефіцієнта — в Сарматських, Центрально-європейських змішаних лісах і Європейських лесостепях (34,5, 31,4, 29,0 відповідно), а низьке значення — в Понтичеській степах (14,4) (рис. 2Б).

В результаті сопоставлення отриманих в результаті статистическої обробки показателів для кожного екорегіону виявлені загальні закономірності. Части всіх екорегіонів України, за виключенням Кавказько-Кримських широколистяних лісів, являються ензоотичними по лептоспирозу, т.к. в їх межах визначаються ензоотичні території. В екорегіоні Понтичеська степь виявлена низька щільність і найменше значення стандартизованого коефіцієнта кількості ензоотичних районів лептоспирозу. Це свідчить про те, що екорегіон Понтичеська степь середі ензоотичних територій України являється найменше

значимим, і відповідно на адміністративних територіях, розташованих в його межах, ризик зараження людей лептоспирозом більш низький, ніж в інших регіонах. І це передбачає більш низький рівень захворюваності людей в даному екорегіоні порівняно з іншими екорегіонами. Екологічеські характеристики Понтичеської степах не сприятливі для стійкого існування ензоотичних територій, необхідним умовою якого є наявність гідроморфних рівнин, де формування ґрунтового покриття і тваринного світу відбувається при надмірному поверхневому або ґрунтовому зволоженні [1, 5, 7]. Для Центрально-європейських змішаних лісів, Сарматських змішаних лісів і Європейських лесостепей виявлені високий індекс щільності і середнє значення стандартизованого коефіцієнта кількості ензоотичних територій, т.е. дані екорегіони можна віднести до однієї групи

по вычисленным показателям. Что свидетельствует о наличии в этих экорегионах сходных условий, оптимальных для существования природных очагов (множество рек, заболоченные территории и др.). Можно предположить, что заболеваемость лептоспирозом людей в этих экорегионах должна быть выше, чем в Понтической степи. Карпатский экорегион имеет высокие индекс плотности и значение стандартизованного коэффициента количества энзоотичных районов. Это связано с наименьшим влиянием антропогенного фактора (заповедная зона) на данный регион (строительство городов, активные сельскохозяйственные работы и вырубка лесов, создание искусственных водоемов, осушение болот и др.), что создало условия для поддержания естественных экологических условий и сохранения истинного потенциала данного экорегиона в формировании и поддержании энзоотичных районов.

Таким образом, проведенный с помощью ГИС-технологии анализ и статистическая оценка результатов выявили, что энзоотичные территории лептоспироза в Украине имеют экорегиональную приуроченность. По значениям индекса плотности и стандартизованного коэффициента количества энзоотичных районов можно определить территории риска лептоспирозной инфекции, дальнейшие пути совершенствования эпидемиологического надзора и оптимизировать комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий.

## Выводы

1. Части всех экорегионов, покрывающие территорию Украины, за исключением Кавказско-

Крымского широколиственного леса, являются энзоотичными по лептоспирозу.

2. Оптимальными условиями для существования энзоотичных территорий лептоспироза в Украине являются лесные и лесостепные экорегионы при наличии гидроморфных равнин.

3. В административных районах Украины, расположенных в одном экорегионе, созданы равные экологические условия для формирования энзоотичных территорий и на основании этого возможно создание модели прогнозирования эпизоотических и эпидемических проявлений лептоспирозной инфекции.

4. Описанная методика, основанная на оценке экорегионального распределения энзоотичных районов с использованием наиболее оптимальных рассчитанных показателей (индекс плотности и стандартизованный коэффициент количества энзоотичных районов), открывает возможность определять рискованные территории по природно-очаговым инфекционным болезням.

## Перспективы дальнейших исследований.

Для усовершенствования, оптимизации планирования и проведения профилактических мероприятий целесообразно дальнейшее изучение проблем, связанных с разработкой методологических подходов по определению границ природных очагов лептоспироза, используя накопленные эпидемиологические и эпизоотологические данные по экорегиональным особенностям распространения лептоспирозной инфекции в Украине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антропогенная трансформация ландшафта и природные очаги лептоспироза на Украине / Е.В. Карасева, Е.П. Бернасовская, В.Н. Кондратенко [и др.] // VII Всесоюзная Конференция по лептоспирозам: Тезисы докладов. — Киев, 1979. — С. 89–90.
2. *Беляков В.Д., Яфаев Р.Х.* Эпидемиология: учебник/ В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев — М.: Медицина, 1989. — С. 362–365.
3. Епідеміологічні аспекти лептоспирозу в Україні / Л.С. Некрасова, В.М. Свита, Ю.О. Новохатній [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції: Актуальні питання епідеміології та особливо небезпечними інфекціями, санітарна охорона території, біологічна безпека. — Іллічівськ, 2009. — С. 126–127.
4. Материалы по изучению природной очаговости лептоспирозов в различных ландшафтно-географических зонах Украины / Е.П. Бернасовская, В.Н. Кондратенко, А.И. Трухин [и др.] // Труды V Всесоюзной научной конференции по лептоспирозам человека и животных. — Казань, 1971. — С. 91–96.
5. Про ензоотичність території України з туляремії, лептоспирозу, інших особливо небезпечних природно-вогнищевих інфекцій та заходи їх профілактики на 1999–2003 рр.: службовий лист / [сост. Некрасова Л.С., Компанцев М.П., Нестеренко Л.П. та ін.] — Київ, 1999. — 95 с.
6. *Bailey, R.G.* Ecoregion-Based Design for Sustainability. Springer-Verlag, New York, 2002. — P. 24–30.
7. Ecological dominance in spatial distribution of avian influenza (H5N1) outbreaks / R. Sengupta, L. Rosenshein, M. Gilbert [et al.] // *J. Emerging Infectious.* — 2007. — Vol.13, № 8. — P. 1269–1270.
8. *Graham Bennett.* The Carpathian Ecoregion//Initiative Reconnaissance Report. — 2002. — 16 p.
9. *Levett P.N.* Leptospirosis: re-emerging or re-discovered disease? / P.N. Levett // *J. Med. Microbiol.* — 1999. — Vol.48. — P. 417–418.
10. *Loucks O.* A forest classification for the Maritime Provinces // In: *Proceedings of the Nova Scotian Institute of Science.* — 1962. — Vol. 25, Part 2 — P. 85–167.
11. Use of the Ecoregion Approach to setting water quality objectives in the Vancouver Island region/ J. Deniseger, D. Epps, R. Barlak [et al.] // *British Columbia Ministry of Environment.* — 2009. — 23 p.

## ЕКОРЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНЗООТИЧНИХ ТЕРИТОРІЙ ЛЕПТОСПІРОЗУ В УКРАЇНІ

Павленко О.Л.<sup>1,2</sup>, Хайтович О.Б.<sup>1,2</sup>, Коваленко І.С.<sup>1</sup>, Шварсалон М.К.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ДЗ “Українська протичумна станція” МОЗ України, Сімферополь<sup>2</sup>ДЗ “Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгіївського”, Сімферополь

Проведений ГІС-аналіз і статистична оцінка ензоотичних територій лептоспірозу по екорегіонах України виявили, що вони мають екорегіональну приуроченість. Найбільше значення для проявів ензоотичності з лептоспірозу мають екорегіони з лісовими і лісостеповими зонами за наявності гігоморфних рівнин. Розраховані показники дозволяють проводити оцінку територій і визначати території ризику по природно-вогнищевих інфекціях.

**Ключові слова:** ГІС, ензоотичний район, екорегіон, лептоспіроз.

## ECOREGIONAL FEATURES OF ENZOOTIC TERRITORIES ON LEPTOSPIROSIS IN UKRAINE

Pavlenko O.L.<sup>1,2</sup>, Khaytovych O.B.<sup>1,2</sup>, Kovalenko I.S.<sup>1</sup>, Shvarsalon M.K.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Public institution “Ukrainian Anti-Plague Station” Ministry of Health of Ukraine, Simferopol<sup>2</sup>Public institution “Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky”, Simferopol.

GIS-analysis and statistical estimation of enzootic territories of leptospirosis revealed that it had certain ecoregional features. Ecoregions with forest and forest-steppe areas at presence of hydromorphic plains own the most significance for manifestations of leptospirosis enzootic. The calculated indexes allow conducting the estimation of territories and risk territories determining of natural-focal infections.

**Key words:** GIS, enzootic district, ecoregion, leptospirosis.

**Рецензент:** д-р. мед. наук В.І. Матяш

УДК.316.423.2:616–036ю22+616.98.579.834.115

Н.А. Васильєва<sup>1</sup>, О.С. Луцук<sup>1</sup>, О.В. Павлів<sup>2</sup>

## ЕВОЛЮЦІЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ЛЕПТОСПІРОЗУ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,

<sup>2</sup>Відокремлений підрозділ Національного університету біоресурсів і природокористування України  
“Бережанський агротехнічний інститут”

*Еволюція епідемічного процесу лептоспірозу серед населення, що проявляється коливаннями захворюваності, зміною етіологічної структури збудників і сезонності, ймовірно, пов'язана із змінами популяційних хвиль у природі основного резервуара — гризунів. А також з появою додаткових резервуарів серед тварин і циркуляцією серед них інших сероваріантів збудників, які не зустрічаються у гризунів.*

**Ключові слова:** лептоспіроз, резервуар, гризуни, тварини, хворі люди.

Лептоспіроз є широко розповсюдженим захворюванням як серед людей, так і серед тварин. Хворобу спричинюють біля 200 сероварів патогенних лептоспір — *Leptospira interrogans*.

В Україні лептоспіроз реєструється практично в усіх областях у вигляді спорадичних випадків і спалахів. Хвороба у людей перебігає часто тяжко і може призводити до несприятливих наслідків і летальності. Проблема лептоспірозу залишається актуальною через її соціальне і народногосподарське значення.

Мета дослідження — вивчити закономірності епідемічного та епізоотичного процесу лептоспірозу, проаналізувати циркуляцію його збудників між різними джерелами (гризуни, тварини) і людиною.

### Матеріали та методи

Проаналізовано матеріали відділу особливо небезпечних інфекцій Тернопільської обласної санітарно-епідеміологічної станції, обласної дер-

© Н.А. Васильєва, О.С. Луцук, О.В. Павлів

жавної лабораторії ветеринарної медицини, клініки інфекційних хвороб ТДМУ.

Лептоспіри виявляли методом темнопольної мікроскопії (ТМП) крові пацієнтів, відловлених гризунів, обстежених сільськогосподарських тварин. Серовар збудника визначали за даними серологічного обстеження в реакції мікроаглютинації з відповідними живими культурами лептоспір (стандартний діагностичний набір включав 13 штамів лептоспір: серовар *copenhageni* (серогрупа *icterohaemorrhagiae*), *djatzii* (*Bataviae*), *tarassovi*, *bataviae* (*Javanica*), *ballum* (*Ballum*), *australis*, *canicola*, *grippotyphosa*, *pomona*, *autumnalis*, *cynopteri*, *kabura* (*Hebdomadis*), *polonica*).

Вивчено захворюваність населення на лептоспіроз у Тернопільській області за 1972–2009 рр., інфікованість тварин у домашніх і колективних господарствах, а також гризунів у природних умовах.

### Результати досліджень та їх обговорення

Попередніми роботами встановлені певні закономірності перебігу епідемічного процесу при лептоспірозі виявились загальними для регіону Західного Поділля [1, 2]. Професійних захворювань у робітників, навіть у неблагополучних щодо лептоспірозу господарствах, не реєструвалось.

Аналіз багаторічної динаміки захворюваності людей виявив значні коливання від поодиноких випадків 1972–1988 рр. до різкого підйому з піком в 1994 р. (149 за рік) та після періоду відносного спокою (2002–2006 рр. — по 11–16 випадків) нове підвищення в 2007 р. — 32; в 2008 р. — 28 випадків (рис. 1). Це може свідчити про певну періодичність лептоспірозу, можливо, пов'язану зі змінами популяційних хвиль у природі в основному резервуарі — серед гризунів. У доступній літературі ми потрапили лише на одну роботу, в якій йшла мова про циклічність лептоспірозу у природних умовах — у морських левів [3].

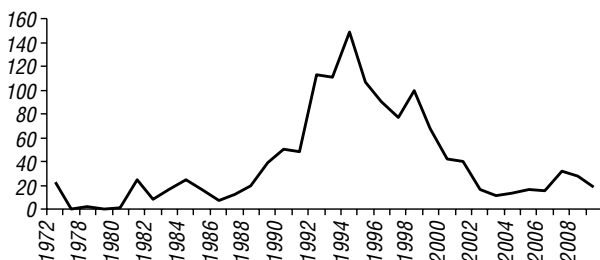


Рис. 1. Захворюваність на лептоспіроз людей у Тернопільській області (1972–2009 рр.), число випадків

Відзначено зміни етіологічної структури лептоспірозу серед людей : до 1981 р. провідну роль відігравала *L. grippotyphosa* (90% розшифрованих випадків), у 90-ті роки основним збудником стала *L. icterohaemorrhagiae* (у 2000 р. — 100%), з 2002 р. реєструються захворювання, спричинені *L. hebdomadis*, *L. canicola*, *L. pomona*; у 2005 р. вперше — *L. kabura*, у 2007 р. — *L. polonica*, у той час як частка *L. icterohaemorrhagiae* скоротилась до 37,5%, випадки *L. grippotyphosa* поодинокі й не кожен рік (рис. 2). І якщо до 2000р. лише в поодиноких випадках (0,9%) у хворих одночасно визначались діагностично значущі титри антитіл до 2 збудників, то у 2008 р. такі пацієнти зі змішаною лептоспірозою інфекцією склали вже 40,0%.

При збереженні характерної для лептоспірозу літньо-осінньої сезонності випадки хвороби перманентно реєструвались впродовж всього року. Виявлено залежність сезонного розподілу захворюваності від провідної серогрупи збудника. Лептоспіроз, спричинений *L. grippotyphosa*, у зимово-весняні місяці майже не зустрічався, а пік захворюваності припадав на літньо-осінні місяці (переважно липень-вересень) і був у 2,5–3,7 разу вищий за середньоденний середньорічний рівень. Лептоспіроз, етіологічно пов'язаний з *L. icterohaemorrhagiae*, реєструвався більш-менш рівномірно протягом року з незначним підйомом захворюваності (у 1,5–2,2 разу) у липні-серпні. Хворіли в основному сільські мешканці (75,7%).

Вивчення основного природного резервуару лептоспірозу, гризунів, показало періодичну зміну хазяїв збудників. Якщо раніше у природних осередках цілорічно у різних видів мишей визначали антитіла переважно до *L. grippotyphosa*, значно рідше *L. hebdomadis*, то з 2004 р. — до *L. canicola*, а у 2008 р. — лише *L. pomona*. Слід відзначити, з одного боку, звуження кола хазяїв, з іншого — розширення спектру збудників у одного і того ж виду хазяїв, основних мешканців домашніх осередків сірого пацюка і хатньої миші, знаходили антитіла не тільки до *L. icterohaemorrhagiae*, але й *L. canicola*, чого раніше не спостерігалось.

За даними обстеження об'єктів і домашніх осередків лептоспірозу людей, відзначене зменшення їх заселення гризунами (з 50,4–75,0 до 30,8%) та інфікованості останніх (у природних умовах — з 25,2 до 4,7%, у домашніх осередках — з 49,6% до поодиноких випадків).

Вірогідною є циркуляція збудників лептоспірозу між гризунами і тваринами, яка, ймовірно, може здійснюватись через прямий і непрямий



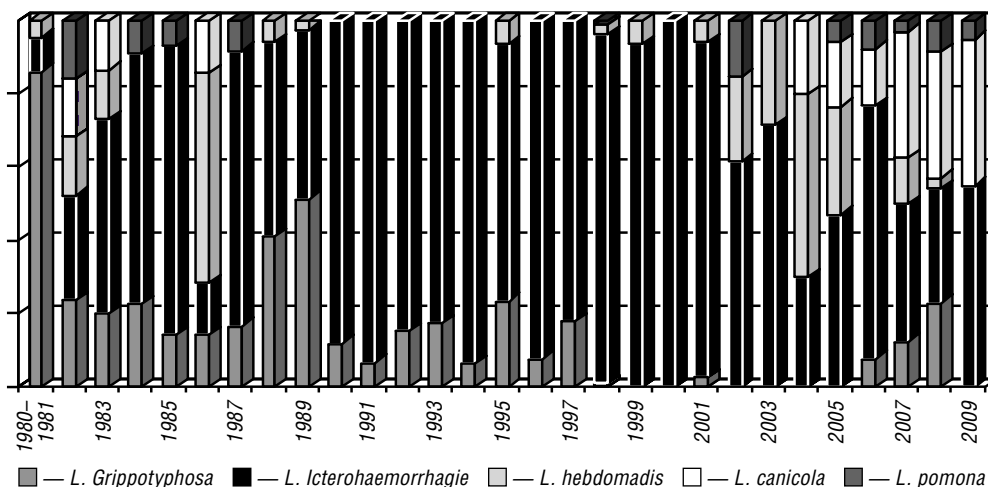


Рис. 2. Етіологічна структура лептоспірозу в Тернопільській області (1980–2009 рр.)

контакт при перебуванні в одному приміщенні (місця утримання тварин), через корми, до яких можуть мати вільний доступ гризуни, через контаміновану воду.

На теренах Тернопільської області постійно реєструється наявність серологічно позитивних до лептоспірозу сільськогосподарських тварин у домашніх, колективних і фермерських госпо-

дарствах (табл. 1): серед великої рогатої худоби (ВРХ) (коливання від 0,3 до 2,8% від числа обстежених), свиней (від 0,4 до 5,3%), коней (від 0,7 до 25,3%). Етіологічна структура лептоспірозу тварин різноманітна і включає *LL. icterohaemorrhagiae*, *potomona*, *grippityphosa*, *hebdomadis*, *polonica*, *canicola*, *kabura*, *tarassovi*, з 2007 р. реєструється *L. bratislava* (у 2008 р. серед свиней — 87,5%), дуже

Таблиця 1. Результати серологічного обстеження сільськогосподарських тварин на лептоспіроз і серовари виявлених збудників (2001–2007 рр.)

Обстежено/серопозитивні	Роки							
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
	19987/359	19209/415	23657/750	22642/562	22656/379	23136/202	22428/135	22359/212
	1,79%	2,16%	3,17%	2,48%	1,67%	0,87%	0,60%	0,95%
У т.ч. ВРХ	13672/103	13401/142	17860/510	17369/284	17372/255	17382/126	16138/103	15444/37
свині	6118/252	5745/257	5684/232	4807/254	4994/115	5072/37	5952/28	6291/128
коні	197/4	63/16	113/8	466/24	290/9	682/39	338/4	535/47
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	290(80,7%)	323(77,8%)	293(39,0%)	212(37,7%)	68 (17,9%)	43 (21,3%)	23 (17,0%)	20 (9,4%)
<i>L. pomona</i>	11 (3,1%)	9 (2,16%)	1 (0,1%)	41 (7,3%)	54 (14,2%)	4 (2,0%)	6 (4,4%)	2 (0,94%)
<i>L. grippityphosa</i>	11 (3,1%)	1 (0,24%)	5 (0,7%)	29 (5,1%)	2 (0,5%)	12 (5,9%)	–	16 (7,5%)
<i>L. tarassovi</i>	–	2 (0,48%)	–	29 (5,1%)	4 (1,05%)	5 (2,5%)	1 (0,7%)	–
<i>L. kabura</i>	–	55 (13,2%)	7 (0,9%)	17 (3,0)	16 (4,2%)	31 (15,3%)	17 (12,6%)	5 (2,3%)
<i>L. polonica</i>	–	10 (2,4%)	46 (6,1%)	15 (2,6%)	210 (55,4%)	2 (1,1%)	44 (32,6%)	1 (0,5%)
<i>L. hebdomadis</i>	22 (6,1%)	–	–	–	–	–	–	12 (5,7%)
<i>L. bratislava</i>							6 (4,4%)	142 (67,0%)
Змішані	25 (7,0%)	15 (3,6%)	398 (53,0%)	219 (39,0%)	25 (6,6%)	105 (52,0%)	38 (28,1%)	7 (3,3%)

Таблиця 2. Серовари збудників лептоспірозу, які визначені при серологічному обстеженні

Гризуну	Свійські і сільськогосподарські тварини	Люди
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	<i>L. icterohaemorrhagiae</i>
<i>L. grippotyphosa</i>	<i>L. grippotyphosa</i>	<i>L. grippotyphosa</i>
<i>L. hebdomadis</i>	<i>L. hebdomadis</i>	<i>L. hebdomadis</i>
<i>L. canicola</i>	<i>L. canicola</i>	<i>L. canicola</i>
<i>L. pomona</i>	<i>L. pomona</i>	<i>L. pomona</i>
<i>L. kabura</i>	<i>L. kabura</i>	<i>L. kabura</i>
	<i>L. polonica</i>	<i>L. polonica</i>
	<i>L. tarassovi</i>	
	<i>L. bratislava</i>	

часто одночасно виявляються діагностично значущі титри антитіл до двох різних сероварів (71,4–78,0% у ВРХ, 2003–2006 рр.). Будь-якої залежності щодо провідного серовару збудників у різні роки і різних тварин встановити не вдалось.

Причинами можуть бути вакцинальний процес, природне зараження або захворювання тварин. Однак *L. kabura* (*L. hebdomadis*), *L. bratislava* у складі вакцин для тварин немає. Хоча клінічно виражених форм лептоспірозу, падежу, абортів не спостерігалось, антитіла визначались у досить високих титрах (до 1:400), що дає підстави говорити про носійство або субклінічну форму хвороби у тварин і вважати їх потенційними джерелами лептоспірозу для людини. Не виключається можливість інфікування при поповненні поголів'я тварин з інших господарств.

Наші спостереження свідчать про появу нових сероваріантів лептоспір у людей через 4–5 років після виділення їх від тварин. Таким чином, можна вважати, що зміна етіологічної структури лептоспірозу людей зумовлена появою додаткових резервуарів серед тварин з циркуляцією серед них інших сероварів збудників, які не зустрічаються у гризунів (табл. 2).

### Висновки

Еволюція епідемічного процесу лептоспірозу серед населення пов'язана зі змінами по-

пуляційних хвиль в природі основного резервуару — гризунів, а також появою додаткових резервуарів серед тварин з циркуляцією серед них інших сероварів збудників, які не зустрічаються у гризунів.

Результати виявлення збудників лептоспірозу серед різних контингентів, що вивчалися, свідчать про те, що сільськогосподарські тварини і гризуни є конкуруючими резервуарами, від яких через довкілля інфікується людина, іноді з інтервалом в 3–5 років.

Цілком зрозуміло, що не всі представники живого світу однаковою мірою здійснюють це забруднення. Не зважаючи на відносно невисоку інфікованість ВРХ, саме їм можна надати перевагу через інтенсивність їх прямого контакту з довкіллям, об'єм контамінованої сечі (єдиний субстрат, з яким лептоспіри виділяються із зараженого організму; 10–12 л/добу, рН 8,7), створення польових станів для літнього утримування тварин поблизу водоймищ. Менше значення мають коні та свині, хоча їхня інфікованість у десятки разів вища — кінь виділяє до 5 л сечі, свиня — 2–3 л/добу, до того ж вона має слабо кислу реакцію.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у вивченні інтенсивності забруднення довкілля збудником лептоспірозу у формуванні антропогенних осередків.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильєва Н.А. Захворюваність людей на лептоспіроз та інфікованість патогенними лептоспірами гризунів у Тернопільській області / Н.А. Васильєва, Т.В. Буртняк, Б.В. Блажкевич, Л.О. Грузина // Інфекційні хвороби. — 1995. — № 2. — С. 22–25.
2. Васильєва Н.А. Епідеміологічні особливості лептоспірозу в західному регіоні України / Н.А. Васильєва, Ю.А. Поліщук, О.Л. Івахів, Т.В. Буртняк, М.Т. Мусієнко // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 2. — С. 14–18.
3. Lloyd-Smith J.O. Cyclical changes in seroprevalence of leptospirosis in California sea lions: endemic and epidemic disease in one host species? / J.O. Lloyd-Smith, D.J. Greig, S. Nietala // BMC Infect. Dis. — 2007. — Vol. 7. — P. 125.

## ЭВОЛЮЦИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЛЕПТОСПИРОЗА (ПО МАТЕРИАЛАМ ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ)

Васильева Н.А.<sup>1</sup>, Луцук О.С.<sup>1</sup>, Павлив О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

<sup>2</sup>Выделенное подразделение Национального университета Биоресурсов и природопользования Украины  
“Бережанский агротехнический институт”

Эволюция эпидемического процесса лептоспироза среди населения, который проявляется колебаниями заболеваемости, сменой этиологической структуры возбудителей и сезонности, вероятно, связана с изменениями популяционных волн в природе основного резервуара — грызунов. А также с появлением дополнительных резервуаров среди животных и циркуляцией среди них других серовариантов возбудителей, которые не встречаются у грызунов.

**Ключевые слова:** лептоспироз, резервуар, грызуны, животные, больные люди.

## EVOLUTION OF THE EPIDEMIC PROCESS OF LEPTOSPIROSIS (THE MATERIAL IN THE TERNOPIL REGION)

Vasil'eva N.A.<sup>1</sup>, Lutsuk O.S.<sup>1</sup>, Pavliv O.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.Ya. IHorbachevsky Ternopil State Medical University

<sup>2</sup>Separate unit of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine “Berezhansky Agrotechnical Institute”

The evolution of the epidemic process of leptospirosis among the population, which manifests fluctuations of morbidity, a change of etiological agents of the structure, seasonality, probably due to changes in population waves in the nature of the main reservoir — rodents, as well as the emergence of additional reservoirs in animals with circulating among them serovariants of other pathogens that not found in rodents.

**Key words:** leptospirosis, a reservoir, rodents, animals, sick people.

**Рецензент:** д. мед. н., професор В.В. Алексеенко

УДК: 579.57.012-015:616.9

Н.М. Поліщук<sup>1</sup>, А.І. Севальнев<sup>1</sup>, Ю.М. Волжин<sup>1</sup>, Н.Я. Коврига<sup>1</sup>, Ж.Е. В'ялих<sup>2</sup>

## РОЛЬ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІЕРСИНІЙ, ЦИРКУЛЮЮЧИХ НА ТЕРИТОРІЇ ЗАПОРІЗЬКОЇ ОБЛАСТІ, У ФОРМУВАННІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ

<sup>1</sup>Запорізька обласна санітарно-епідеміологічна станція

<sup>2</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”

В роботі представлені результати вивчення біологічних, антигенних та вірулентних властивостей 25 штамів *Y. enterocolitica* та 5 штамів *Y. kristensenii*, що були виділені лабораторіями Запорізької області у 2007–2010 роках. Охарактеризовані епідеміологічні аспекти циркуляції ієрсиній серед людей, гризунів і в об'єктах довкілля на території області.

**Ключові слова:** ієрсинії, захворюваність, біологічні, антигенні та вірулентні властивості.

Захворювання на кишковий ієрсиніоз і псевдо-туберкульоз у вигляді спорадичних випадків та епідемічних спалахів реєструються практично на всіх адміністративних територіях України [1]. Загальновідомим є факт існування природних резервуарів ієрсиній, які представляють небезпеку для людей, що мешкають і працюють на даній території. Значна адаптивна мінливість, невибагливість до поживних речовин, психрофільні властивості ієрсиній, селекція адекватних середовищу існування варіантів збудників, дозволяють їм, як сапрофітам, існувати та розмножуватись

© Н.М. Поліщук, А.І. Севальнев, Ю.М. Волжин, Н.Я. Коврига, Ж.Е. В'ялих

в умовах навколишнього середовища, підтримуючи при цьому свою вірулентність на достатньо високому рівні [2, 4]. Постійне динамічне стеження за циркуляцією ієрсиній серед людей, гризунів та в зовнішньому середовищі надає можливість своєчасного виявлення основних джерел і факторів розповсюдження збудників ієрсиніозів та розробки ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів.

**Мета роботи** — вивчити біологічні властивості штамів ієрсиній, ізольованих з біологічних та абіотичних об'єктів на території Запорізької області та означити еколого-епізоотологічний зв'язок між ними.

### Матеріали та методи

Об'єкт дослідження — 30 штамів ієрсиній, що були виділені від хворих і з різних об'єктів довкілля в бактеріологічних лабораторіях Запорізької області за період 2007–2010 рр. Мікробіологічні дослідження проводили відповідно методичних рекомендацій “Клиника, епідеміологія, профілактика и лабораторная диагностика иерсиниозов” (Київ, 1984) з використанням ієрсиніозно-псевдотуберкульозного середовища (ІПС) — “Иерсиния-агар” (РФ) [3]. Типування штамів *Yersinia enterocolitica* 1-го біотипу проводили за додатковими тестами (ферментація саліцину, гідроліз ескуліну, піразінамідазний тест) згідно методичних рекомендацій “Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза”, Москва, 2009 р. [5]. Приналежність до певного серотипу визначали в РА культур з сироватками до *Y. enterocolitica* найбільш розповсюджених сероварів: O:3, O:4, O:4,32, O:4,33, O:5, O:5,27, O:6,30, O:6,31, O:7,8, O:9, O:13, O:13,7 (РФ). Вірулентність ієрсиній виявляли в тесті аутоаглютинації на середовищі Кларка, а також в реакції аглютинації штамів з сироваткою того ж виробника до вірулентних білків ієрсиній (РФ).

### Результати та їх обговорення

В Запорізькій області кишковий ієрсиніоз реєструється щорічно у вигляді спорадичних випадків з визначеним підвищенням захворюваності з березня по червень та у жовтні. Захворюваність у 2007, 2008, 2009, 2010 роках в області відповідно: 0,38; 0,76; 0,55; 0,55 на 100 тис населення, тоді як в Україні: 0,18; 0,26; 0,28; 0,21. Тобто захворюваність на кишковий ієрсиніоз по області щорічно перевищує показники по країні в цілому.

В результаті цілеспрямованих бактеріологічних досліджень біологічного матеріалу від хворих з

гострими кишковими інфекціями та апендицитами, матеріалу від гризунів, а також змивів з об'єктів довкілля в період 2007–2010 років на території Запорізької області ізольовано 30 штамів ієрсиній: 25 *Y. enterocolitica* та 5 *Y. kristensenii*. Штами *Y. enterocolitica* вилучені: від хворих — 5 культур (3 — з випорожнень, 2 — з апендиксу); від гризунів — 8 культур; з овочів — 11; зі змивів з інвентарю овочесховищ — 1. Штами *Y. kristensenii* ізольовано від гризунів. За культурально-морфологічними та біохімічними ознаками всі отримані ізоляти повністю відповідали роду *Yersinia* родини *Enterobacteriaceae*.

Серед штамів *Y. enterocolitica* до 4 біотипу належало 40% культур (всі ізоляти від хворих людей, 1 штам від гризуна та 4 — з овочів). До біотипу 1А, який вважається непатогенним, але, за даними літератури, може викликати захворювання шлунково-кишкового тракту у людей, віднесено 60% культур, отриманих від гризунів, з овочів та змивів з інвентарю [2, 5]. Серед ієрсиній 4-го біотипу 8 штамів (5 — від хворих, 2 — з овочів, 1 — від гризуна) належали до серотипу O:3 (32%) і 3 штами, ізольовані з овочів і від гризуна, — до серотипу O:6,30 (12%). Культури біотипу 1А аглютинували з сироватками щодо ієрсиній серотипів O:6,30 (28%), O:5,27 (12%), O:4,32 (4%). У трьох культур (12%) визначити серотип за допомогою стандартного набору аглютинуючих сироваток не вдалося.

Ізоляти *Y. enterocolitica* біотипу 4 серовару O:3 виявились позитивними щодо феномену аутоаглютинації на середовищі Кларка та аглютинували з сироваткою до вірулентних білків ієрсиній (СВІ). Отримані результати опосередковано свідчать про наявність у даних штамів плазмиди вірулентності (pYV+), що підтверджує їх достатньо високий патогенний потенціал для людей [3]. Необхідно зауважити, що використання в практиці ПЛР-досліджень дозволить більш точно та в короткі строки визначити наявність плазмиди у штамів *Y. enterocolitica*. Це буде сприяти своєчасній розробці ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів.

Отримані результати вивчення циркуляції ієрсиній серед людей і тварин, а також в навколишньому середовищі дозволяють в деякій мірі означити екологічний та епізоотологічний зв'язок між ними. Чітко просліджується, що окремі види ієрсиній надають перевагу певним об'єктам в якості середовища існування. Наприклад, штами *Y. enterocolitica* біотипу 1А та *Y. kristensenii* найчастіше вегетують в, умовно кажучи, абіотичному

середовищі (овочі, інвентар овочесховищ) та в популяціях гризунів. Високий рівень інфікованості ієрсиніями гризунів, відловлених на території овочесховищ та об'єктів торгівлі, а також ізоляція культур цих збудників від гризунів впродовж усіх пір року, свідчать про можливість постійної контамінації овочів довготривалого та сезонного режимів зберігання. Спроможність ієрсиній до збереження своєї популяції в навколишньому середовищі та швидка адаптація до нових умов при переході від сапрофітичної фази свого існування до паразитичної, завдяки перебудові їх метаболізму, надає збудникам можливість для проявлення їх патогенних властивостей у повній мірі. В результаті формуються зоантропогенні осередки інфекції, що володіють достатньо високим епідемічним потенціалом і обумовлюють стабільність прояву захворювання у вигляді спорадичних випадків, а при цьому ще являють собою резервуар інфекції, яка може проявити себе вельми агресивно. Ідентичність серотипів і біотипів *Y. enterocolitica*, ізольованих від хворих людей та з овочів, наявність у них вірулентного потенціалу, свідчать про те, що загальновідомі епідеміологічні та епізоотичні фактори щодо ієрсиніозу превалюють і в умовах Запорізької області. Дані факти слід враховувати клініцистам при обстеженні пацієнтів з проблемним

діагнозом, а також епідеміологам при розслідуванні випадків гострих кишкових інфекцій.

### Висновки

1. Встановлено, що із 25 досліджених штамів *Y. enterocolitica*, ізольованих з біологічних та абіотичних об'єктів у 2007–2010 рр. в лабораторіях Запорізької області, 40% штамів *Y. enterocolitica* належали до 4-го біовару, а 60% — до біовару 1А.

2. Ідентичність біологічних властивостей штамів *Y. enterocolitica* 4-го біовару, ізольованих від хворих людей та з овочів, наявність у даних штамів вірулентного потенціалу (феномен аутоаглютинації та позитивна реакція аглютинації з сироваткою до вірулентних білків), свідчить, що в якості резервуару ієрсиніозної інфекції найбільш небезпечними для людини слід вважати овочі довготривалого, та сезонного режимів зберігання.

3. Високий рівень інфікованості ієрсиніями гризунів, відловлених на території овочесховищ та об'єктів торгівлі, а також ізоляція культур цих збудників від гризунів впродовж усіх пір року, свідчать про можливість постійної контамінації овочів довготривалого та сезонного режимів зберігання.

**Перспектива подальших досліджень:** вивчення серотипів та біотипів свіжовиділених штамів *Y. enterocolitica*, що є важливою складовою мікробіологічного моніторингу збудників ієрсиніозу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Головчак Г.С. Эпидемиологическая характеристика иерсиниозов в условиях урбанизированных территорий и усовершенствование системы эпидемиологического надзора.: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Головчак Григорий Семенович. — К., 2000. — 102 с.
2. Иерсинии и иерсиниозы // Ценева Г.Я. — С.Петербург. — 2006. — 186 с.
3. Клиника, эпидемиология, профилактика и лабораторная диагностика иерсиниозов: методические рекомендации № 15 от 15.06.84. / Министерство здравоохранения УССР. — Киев. — 1984. — 23 с.
4. Сомов Г.П. Особенности экологии внеорганизменных популяций патогенных бактерий и их отражение в эпидемиологии инфекций / Г.П. Сомов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1997. — № 5. — С. 12–17.
5. Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Госсанэпиднормирование РФ. — Офиц. издание. — М.: Методические указания МУ 3.1.1.2438–09, 2009. — 68 с.

### РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЕРСИНИЙ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЗАПОРІЖСЬКОЇ ОБЛАСТІ, В ФОРМУВАННІ ЕПІДЕМІЧЕСЬКОГО ПРОЦЕСУ

Н.М. Полищук<sup>1</sup>, А.И. Севальнев<sup>1</sup>, Ю.М. Волжин<sup>1</sup>, Н.Я. Коврига<sup>1</sup>, Ж.Э. Вялых<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запоріжська обласна санітарно-епідеміологічна станція

<sup>2</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського АМН України “

В роботі представлені результати вивчення біологічних, антигенних та вірулентних властивостей 25 штамів *Y. enterocolitica* та 5 штамів *Y. kristensenii*, виділених лабораторіями Запоріжської області в 2007–2010 роках. Охарактеризовані епідеміологічні аспекти циркуляції ієрсиній серед людей, гризунів та в об'єктах оточуючої середовища на території області.

**Ключові слова:** ієрсинії, захворюваність, біологічні, антигенні та вірулентні властивості.

## THE ROLE BIOLOGICAL PROPERTIES ISOLATES OF YERSINIA OF THE ZAPORIZHZHYA'S REGION IN EPIDEMIOLOGICAL PROCESS

N.N. Polishchuk<sup>1</sup>, A.I. Sevalnev<sup>1</sup>, Y.N. Volgin<sup>1</sup>, N.J. Kovriga<sup>1</sup>, Zh.E. Vyalykh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhya Region SES

<sup>2</sup>Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of AMS of Ukraine, Kyiv

In the assay there are results of study biological, antigen and virulent properties to 25 isolates *Y. enterocolitica* and 5 isolates *Y. kristensenii* from laboratories Zaporizhzhya's region for the period 2007–2010 years. There is also innovative view on epidemiological aspects of circulation these microorganisms of people and in the environment described.

**Key words:** *Yersinia*, morbidity, biological, antigen and virulent properties.

**Рецензент:** д. мед. н., професор О.І. Поліщук

УДК 612. 648+616–022.36

**Н.Г. Малиш<sup>1</sup>, Л.В. Авдєєва<sup>2</sup>**

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГНІЙНИХ МЕНІНГІТІВ У НОВОНАРОДЖЕНИХ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

<sup>1</sup>Сумський державний університет, медичний інститут

<sup>2</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ

**Встановлено зростання питомої ваги гнійних менінгітів у структурі захворюваності недоношених новонароджених на гнійно-запальні захворювання з 3,2% — у 2005 р. до 11, 7% — у 2009 р. Ризик розвитку гнійного менінгіту зростає, якщо малюки перебували у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, мають при народженні дуже низьку та екстремально низьку масу тіла та страждають на пневмонію. Превалюючим збудником гнійних менінгітів є *E. faecalis*. Встановлено корелятивний зв'язок між виділенням цього збудника з ліквору і фекалій новонароджених.**

**Ключові слова:** недоношені новонароджені діти, менінгіт, фактори ризику.

Менінгіт у новонароджених, незважаючи на постійне удосконалення методів діагностики і лікування, залишається вельми актуальною проблемою, що супроводжується важкими ускладненнями і високою смертністю, яка в залежності від етіології та клінічної форми цього захворювання, сягає 20–60% [2, 8]. Захворюваність на менінгіт дітей раннього віку, пов'язана з недостатнім розвитком у них специфічного та неспецифічного імунітету по відношенню до інфекцій і недосконалістю гемато-

енцефалічного бар'єру. Розповсюдженість цієї нозологічної форми інфекції коливається від 0,4 до 3,3 випадків на 1000 новонароджених [4].

Менінгіти у новонароджених можуть виникати як внаслідок екзогенного, так і внаслідок ендогенного інфікування. Екзогенні менінгіти здебільшого виникають у пацієнта внаслідок надання йому медичної допомоги. Джерелом є, як правило, не тільки пацієнти, а факторами передачі — руки медичного персоналу, медичний інструментарій та обладнання, лікарські форми, засоби догляду за хворими та ін. Збудниками менінгітів є, як правило, госпітальні штами мікроорганізмів, які характеризуються наявністю низки факторів патогенності, у тому числі множинної стійкості до антимікробних препаратів (АМП).

Розвитку менінгітів, які виникають внаслідок ендогенного інфікування, передують довготривале, не завжди виправдане, застосування антибіотиків, що приводить до дисбактеріозу і подальшій десимінації збудника в організмі хазяїна [7]. Тому, переважна кількість гнійних менінгітів (ГМ), викликано умовно патогенними мікроорганізмами (УПМ). У новонароджених дітей спектр збудників вторинних ГМ широкий. У них часто реєструють менінгіти,

що викликаються *E. coli*, сальмонелами, протеями, синьо-гнійною паличкою, стафілококами, клебсієлами, стрептококами [10]. Доведено, що ентерококи в сучасний період також відіграють значну роль у якості збудників вторинних менінгітів у новонароджених [1].

Ключовими моментами щодо покращання епідемічної ситуації з ГМ у новонароджених є їх рання діагностика, своєчасне проведення протиепідемічних та корекція профілактичних заходів.

**Мета роботи** — на підставі даних епідеміологічного спостереження та мікробіологічного моніторингу визначити рівень захворюваності недоношених новонароджених на ГМ, встановити етіологічну структуру та силу впливу окремих факторів ризику на розвиток ГМ у відділенні виходжування недоношених новонароджених дітей (ВННД).

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено у ВННД Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ). За період 2005–2009 рр. до ВННД з пологових будинків м. Суми та Сумської області, відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) поступило 1812 немовлят. Діти були госпіталізовані з діагнозами: гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (ЦНС), бронхолегенева дисплазія, внутрішньоутробна інфекція, анемія, вроджені вади розвитку тощо. Для аналізу рівня, структури та динаміки захворюваності на ГМ недоношених новонароджених у ВННД використано дані офіційної статистики захворюваності недоношених новонароджених на внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ) (ф.068/о), а також матеріали карт стаціонарного хворого (ф.033/о). Констатовано ГЗЗ у новонароджених за ознаками, зазначеними у стандартних визначеннях випадку, затвердженими в Наказі МОЗ України від 10.05.2007 за № 234 “Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах”. Бактеріологічно (у день встановлення діагнозу менінгіту) обстежено 33 недоношених новонароджених дітей. Матеріалом для бактеріологічних досліджень слугували ліквор, змиви з носоглотки, фекалії. Виділено та ідентифіковано 31 штам УПМ, проведено визначення чутливості до антибіотиків у 23 штамів УПМ.

Збір матеріалу від недоношених новонароджених та дослідження матеріалу проведено загальноприйнятими

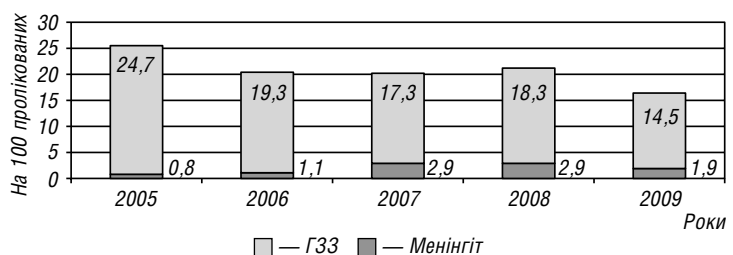
методами [5]. При проведенні ідентифікації виділених мікроорганізмів дотримано класифікації Бергі [9].

У роботі використано описові та аналітичні епідеміологічні прийоми. Всі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики з використанням значень середньої арифметичної ( $M$ ), помилки середньої арифметичної ( $m$ ), критерію Стьюдента ( $t$ ), рівня значущості ( $p$ ), критерія відповідності  $\chi^2$  [6].

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що за досліджувані 2005–2009 рр., захворюваність дітей на ГЗЗ, що перебували на лікуванні у ВННД зменшилася. Показник захворюваності недоношених новонароджених на ГЗЗ на 100 пролікованих складав: у 2005 р. —  $(25,5 \pm 2,3)$ ; 2006 р. —  $(20,4 \pm 2,1)$ ; 2007 р. —  $(20,2 \pm 2,1)$ ; 2008 р. —  $(21,2 \pm 2,1)$ ; 2009 р. —  $(16,4 \pm 1,9)$ , тобто знизився у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Для проведення ретроспективного епідеміологічного та статистичного аналізу відібрано 298 карт стаціонарного хворого, у яких були виявлені ознаки ГЗЗ. За період дослідження клінічний діагноз ГМ було встановлено у 33 недоношених новонароджених дітей, що складало 11,1% всіх дітей з проявами ГЗЗ. При цьому виявлено, що питома вага ГМ, в структурі захворюваності дітей на ГЗЗ, з року в рік зростала і складала відповідно у 3,2% у 2005 р., 5,4% у 2006 р., 14,3% у 2007 р., та 13,3% у 2008 р., 11,7% у 2009 р. та відповідно дорівнювала у відносних показниках  $(0,8 \pm 0,5)$  у 2005 р.,  $(1,1 \pm 0,5)$  у 2006 р.,  $(2,9 \pm 0,8)$  у 2007 р.,  $(2,9 \pm 0,7)$  у 2008 р. та  $(1,9 \pm 0,7)$  у 2009 р. (рис. 1).

Важливим для епідеміологічного аналізу захворюваності на ВЛІ, на нашу думку, є врахування строків розвитку тієї чи іншої нозологічної форми ГЗЗ після народження дитини, оскільки, завдяки цьому показнику, можна віддиференціювати ВЛІ від внутрішньоутробної інфекції (ВУІ). Діагноз ГМ



**Рисунок 1.** Рівні захворюваності на менінгіт у недоношених новонароджених дітей в загальній структурі ГЗЗ (2005–2009 рр.)

у недоношених новонароджених дітей був встановлений в середньому на  $(15,9 \pm 6,4)$  добу життя, що опосередковано свідчило про можливість гематогенного шляху передачі збудника в результаті ускладнення іншої нозологічної форми ГЗЗ або екзогенного інфікування, що відбувалося при проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій.

Значна частина недоношених новонароджених дітей (у 2005 р. — 29,9%, у 2006 р. — 25,2%, у 2007 р. — 24,7%, у 2008 р. — 30,8%, у 2009 р. — 28,5%), зважаючи на їх важкий стан при народженні, потребувала обстеження і лікування у ВІТН. Слід зазначити, що у ВІТН немовлятам з перинатальною патологією, проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ) (одразу після народження або в перші години життя), катетеризація центральних і/або периферійних судин, постійний моніторинг за життєво важливими функціями організму та діагностичні дослідження. Всім дітям призначається медикаментозна терапія і у 100% випадків — антибактеріальна терапія (АБТ). Всі ці фактори призводять до зниження специфічних і неспецифічних механізмів антибактеріального захисту організму новонароджених та безумовно слугують факторами ризику розвитку ВЛІ.

Для встановлення зв'язку розвитку ГМ з перебуванням недоношених малюків у ВІТН нами досліджено групу недоношених малюків із 504 осіб, які за клінічними показами перебували у ВІТН. З них у 24 немовлят був встановлений діагноз ГМ, а у 480 не було проявів цієї інфекції. З 1308 недоношених новонароджених, які не перебували у ВІТН (контрольна група), ГМ діагностовано лише у 8 дітей. Тобто загальна захворюваність (інцидентність) на ГМ в досліджуваний період часу становила 1,8%. Серед дітей, які перебували у ВІТН, захворіло на ГМ 4,8%, а серед тих, хто не перебував у ВІТН — 0,7%. Статистичний аналіз зв'язку розвитку менінгіту з перебуванням дітей у ВІТН, показав, що відносний ризик виникнення ГМ у дітей з ВІТН перевищує такий у 6,9 рази в дітей, які відразу були госпіталізовані у ВІТН. Показник "р" був у цьому випадку менший за 0,05,  $\chi^2=33,65$ , що вказувало на високу достовірність зв'язку між перебуванням недоношених дітей у ВІТН і розвитком ГМ у немовлят.

Діти з низькою масою тіла при народженні мають підвищену схильність до захворювань у ранньому віці. На час госпіталізації  $(9,9 \pm 0,7)$  % недоношених новонароджених мали дуже низьку (ДНМТ) та екстремально низьку масу тіла (ЕНМТ), причому цей показник збільшувався ( $p < 0,05$ ) за

роками дослідження з  $(5,1 \pm 1,3)$ ;  $(5,7 \pm 1,2)$ ;  $(7,2 \pm 1,4)$ ;  $(7,0 \pm 1,3)$ ;  $(8,8 \pm 1,5)$ ;  $(12,9 \pm 1,8)$  у 2003; 2004; 2005; 2006; 2007; 2008 рр. відповідно до  $(13,7 \pm 1,8)$  у 2008 р. Тобто, кількість недоношених немовлят з ДНМТ та ЕНМТ у 2008 р. збільшилася у 2,7 рази в порівнянні з 2005 р.

Серед малюків, що захворіли на ГМ 24,2% мали при народженні ДНМТ та ЕНМТ. Статистичний аналіз зв'язку розвитку ГМ у недоношених новонароджених дітей з ДНМТ та ЕНМТ, показав, що відносний ризик виникнення ГМ у дітей з ДНМТ та ЕНМТ перевищує такий у 3 рази в дітей, у яких вага при народженні була вищою ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2 = 8,11$ ), що вказує на достовірність в 95% зв'язку між ДНМТ та ЕНМТ і розвитком ГМ у немовлят.

Часто у новонароджених, а особливо у недоношених, діагностується одночасно 2 нозологічні форми ГЗЗ. У досліджуваній нами групі, що складалася з 117 недоношених новонароджених з пневмонією, у 11 немовлят був встановлений діагноз ГМ (9,4%). В іншій групі з 1695 малюків, що не мали пневмонії, ГМ був встановлений у 22 недоношених новонароджених (1,3%). З високим ступенем вірогідності математичний аналіз показав, що ризик виникнення ГМ у дітей, що вже мають прояви пневмонії у 7,2 разу перевищує такий у дітей, в яких не було проявів пневмонії ( $p < 0,005$ ,  $\chi^2 = 41,05$ ).

Питома вага дітей, яких госпіталізовано у ВІТН з проявами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, сягала 63%. Нами проаналізовано зв'язок частоти розвитку ГМ в залежності від того мала дитина цю патологію чи ні. Так, з 1141 немовляти з проявами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у 16 розвинувся ГМ (1,4%). В іншій досліджуваній групі з 671 малюка без проявів гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС ГМ у розвинувся 17 дітей (2,5%). Статистичні розрахунки показали, що відносний ризик розвитку ГМ у дітей з проявами гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС лише у 1,8 рази менший, ніж у дітей без даної патології. При цьому, рівень значущості "р" перевищує 0,05, а критерій відповідності  $\chi^2 = 3,51$ , що вказує на наявність даної патології у дитини достовірно не впливає на розвиток у них ГМ.

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність урахування впливу ендогенних і екзогенних факторів ризику на розвиток ГЗЗ взагалі і ГМ зокрема, з метою розробки або корекції протиепідемічних заходів щодо попередження розвитку ВЛІ та їх спалахів.

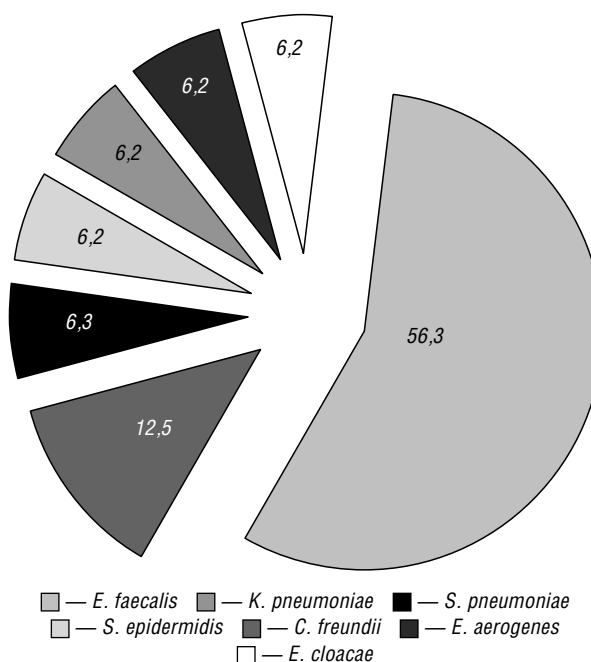


У результаті бактеріологічних досліджень ліквору 33 недоношених новонароджених з ГМ УПМ були виділені та ідентифіковані у 16 немовлят. Встановлено, що збудниками менінгіту були у (56,3±12,4)% випадків *E. faecalis* і у (12,5±8,3)% випадків — *K. pneumoniae*. Інші бактерії, а саме *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* виділялися із ліквору в поодиноких випадках (рис. 2).

Як свідчать дані, наведені на рис. 1, серед збудників ГМ у недоношених новонароджених дітей превалюють ентерококи. На нашу думку, це, насамперед, пов'язано з тим, що ці мікроорганізми входять до складу мікрофлори ротової порожнини, кишечника. Більшість інфекцій, викликаних ентерококами мають ендегенний характер та зумовлені інвазією мікроорганізмів при патологічній колонізації цими мікроорганізмами певних біотопів новонароджених. Кількість ентерококових інфекцій зростає, оскільки застосування значної кількості антибіотиків, у тому числі фторхінолонів і цефалоспоринів, а також препаратів активних щодо анаеробної мікрофлори створює для них селективні переваги [3].

Враховуючи, що причиною ГМ у немовлят могла бути патологічна колонізація їх біотопів певними видами мікроорганізмів, ми дослідили видовий склад мікроорганізмів, які колонізували носоглотку та кишечник немовлят, що захворіли на ГМ.

Встановлено, що з носоглотки і фекалій обстежених дітей *E. faecalis* виділявся у 22,2±13,8 і (77,8±13,8)% випадків відповідно. У недоношених новонароджених, у яких збудником менінгіту були *K. pneumoniae*, даний вид мікроорганізму також виділявся з носоглотки або фекалій. Зазначені вище УПМ, виділялись з кишкового вмісту в кількості 10<sup>5</sup> КУО/г і вище на фоні зниження титрів лакто- і



**Рисунок 2.** Етіологічна структура гнійних менінгітів у недоношених новонароджених дітей

біфідобактерій до 10<sup>-4</sup>–10<sup>-5</sup>. Штами *S. pneumoniae*, *E. aerogenes* та *E. cloacae* одночасно виділялися як носоглотки немовлят, так і з ліквору (табл. 1).

Наведені дані, на нашу думку, опосередковано вказують на те, що розвиток ГМ у обстежених недоношених новонароджених дітей відбувся внаслідок ендегенного інфікування. Враховуючи це, ми дослідили чутливість виділених штамів *E. faecalis* та *K. pneumoniae* до антибіотиків, які застосовуються для лікування недоношених новонароджених дітей.

Аналіз чутливості до антибіотиків штамів *Enterococcus spp.* показав, що вони були стійкими у (77,8±9,8)% випадків до гентаміцину, у (44,4±11,7)% випадків до амікацину та у (33,3±11,1)% до ме-

**Таблиця 1.** Частота колонізації УПМ носоглотки та кишечника недоношених новонароджених хворих на гнійний менінгіт

Мікроорганізм	Частота колонізації УПМ біотопів новонароджених, %		
	Носоглотка	Кишечник	Ліквор
<i>E. faecalis</i>	22,2±13,8	77,8±12,4	56,3±12,4
<i>K. pneumoniae</i>	50,0±35,4	100,0	12,5±8,3
<i>S. pneumoniae</i>	100,0	0	6,3±6,1
<i>S. epidermidis</i>	0	0	6,3±6,1
<i>C. freundii</i>	0	0	6,3±6,1
<i>E. aerogenes</i>	100,0	0	6,3±6,1
<i>E. cloacae</i>	0	100,0	6,3±6,1

ронему. Найбільш чутливими були ентерококи до ванкомицину і ампіциліну. Чутливими до цих антибіотиків виявилось по  $(88,9 \pm 7,4)\%$  штамів.

Рівні стійкості штамів *K. pneumoniae* до цефалоспоринових антибіотиків перевищував  $(60,0 \pm 21,9)\%$ , що виключає можливість використання цієї групи препаратів при лікуванні ГМ. До ампіциліну всі виділені штами клебсієл були стійкими. Аміноглікозиди проявляли різну активність щодо клінічних ізолятів *K. pneumoniae*. Так, до гентаміцину штами *K. pneumoniae* виявилися резистентними, а до амікацину чутливими у  $(40,0 \pm 21,9)\%$  випадків. Карбопенем: іміпенем та меронем лишалися препаратами вибору для лікування менінгіту, оскільки виділені штами були чутливими до меронему, та помірно стійкими до іміпенему у  $(60,0 \pm 22,3)\%$  випадків.

Хлорамфенікол не застосовується в неонатологічній практиці. Однак, до хлорамфеніколу не виявлено чутливих штамів *K. pneumoniae*. Цей факт опосередковано підтверджує екзогенне походження штамів *K. pneumoniae*, які колонізували дітей у ВННД, а також в акушерських стаціонарах і ВІТН.

Представлені дані свідчать про необхідність тільки етіотропного лікування дітей з урахуванням даних чутливості штамів мікроорганізмів, виділених у конкретного новонародженого.

Таким чином, у сучасний період спостерігається тенденція до збільшення захворюваності недоношених немовлят на гнійний менінгіт, виділення штамів збудників менінгіту з носоглотки або з фекалій, підтверджує необхідність постійного моніторингу видового складу УПМ, які колонізують носоглотку і кишечник та підвищення значущості

ентерококів у розвитку ГЗЗ у ВННД, тому, що у  $(56,3 \pm 12,4)\%$  випадків штами *E. faecalis* були виділені з ліквору недоношених новонароджених дітей хворих на гнійний менінгіт.

### Висновки

1. Показник захворюваності недоношених новонароджених на ГЗЗ зменшився з  $(25,5 \pm 2,3)$  на 100 пролікованих у 2005 р. до  $(16,4 \pm 1,9)$  — у 2009 р., тобто знизився у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ).

2. Питома вага ГМ, в структурі захворюваності дітей на ГЗЗ зросла у 3,6 рази і складала відповідно у 3,2% у 2005 р., 5,4% у 2006 р., 14,3% у 2007 р., та 13,3% у 2008 р., 11,7% у 2009 р.

3. Ризик розвитку ГМ у недоношених новонароджених дітей зростає у 6,9 рази ( $p < 0,05$ ,  $XI^2 = 33,65$ ), якщо малюки перебували у ВІТН, у 3 рази у немовлят ( $p < 0,05$ ,  $XI^2 = 8,11$ ), які мали при народженні ДНМТ та ЕНМТ, у 7,2 рази ( $p < 0,05$ ,  $XI^2 = 41,05$ ), якщо страждали на пневмонію.

4. Превалюючим збудником ГМ у недоношених новонароджених дітей у сучасний період є *E. faecalis*  $(56,3 \pm 12,4)\%$  ( $p < 0,05$ ), а виділення цього збудника у  $(77,8 \pm 12,4)\%$  випадків з фекалій, свідчить про ендегенний шлях інфікування немовлят.

5. Найбільш чутливими ( $p < 0,05$ ) виділені штами *E. faecalis* були до ампіциліну та ванкомицину, які пригнічували ріст досліджених штамів у  $(88,9 \pm 7,4)\%$  випадків.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому передбачається дослідження впливу інших перинатальних факторів ризику на розвиток менінгіту у недоношених новонароджених з метою розробки профілактичних і протиепідемічних заходів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Госпитальные инфекции у детей, вызванные "проблемными" грамположительными кокками: новые возможности антибиотикотерапии / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов, Т.Ю. Вострикова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86. — № 5. — С. 43–50.
2. Вызванный мультирезистентными штамми *Klebsiella pneumoniae* менингит у новорожденных: подходы к диагностике и лечению / Е. Щапа, И. Войсык — Банашак // Перинатальні інфекції — сучасний погляд на проблему: матеріали наук. — практ. конф., 14–15 грудня 1999 р. — Київ. — 1999. — С. 75–79.
3. Зуева Л.П. Эпидемиологическая диагностика / Л.П. Зуева, Р.Х. Яфаев, С. Еремин. — СПб., 2003. — 64 с.
4. Пулин А.М. Язвенно-некротический энтероколит новорожденных / А.М. Пулин // Мир медицины. — 2000. — № 9–10. — С. 34–36.
5. Приказ МЗ СССР от 22.04.85 г. № 535 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений". — Москва. — 1985. — 126 с.
6. Серенко А.Ф. Социальная гигиена и организация здравоохранения : учебник / А.Ф. Серенко, В.В. Ермакова. — Москва: Медицина, 1977. — 672 с.
7. Справочник госпитального эпидемиолога / [Ковалева Е.П., Семина Н.А., Семенов Т.А., Галкин В.В.]. — Москва: Хризостом., 1999. — 335 с.
8. Goldmann D.A. Nosocomial infections in neonatal intensive care unit / D.A. Goldmann, W.A. Durbin, J. Freeman // J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 1446. — P. 449–459.
9. Bergey's Manual of systematic Bacteriology: 1986. — Williams & Wilkins, Baltimore-Hong Kong-London-Sydney. — Vol. 1–3.
10. Puri J. Role of body surface cultures in prediction of sepsis in a neonatal intensive care unit / J. Puri, G. Revathi, M.M. Faridi // Ind. Ann. Trop. Paediatr. — 1995. — № 15(4). — P. 307–311.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н.Г. Малыш<sup>1</sup>, Л.В. Авдеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сумской государственной университет, медицинский институт

<sup>2</sup>Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, Киев

Установлено увеличение удельного веса гнойных менингитов в структуре заболеваемости недоношенных новорожденных детей на гнойно-воспалительные заболевания с 3,2% — у 2005 г. до 11,7% — у 2009 г. Риск развития гнойного менингита возрастает если новорожденные находятся в отделении интенсивной терапии новорожденных, имеют при рождении очень низкий и экстремально низкий вес тела и болеют пневмонией. Преимущественно возбудителем гнойных менингитов есть *E. faecalis*, причем выделение у (77,8±12,4)% случаев из фекалий *E. faecalis*, свидетельствует об эндогенном инфицировании недоношенных малышей.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, менингит, факторы риска.

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PURULENT MENINGITISES IN NEW-BORNS PREMATURES ON MODERN ETAPE

N.G. Malysh<sup>1</sup>, L.V. Avdeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sumy State University, Medical Institute

<sup>2</sup>D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virusology NAS of Ukraine, Kiev

The increasing of proportion of purulent meningitises in the structure of new-borns premature's morbidity by pyo-inflammatories diseases from 3,2% in 2005 till 11,7% in 2009 of was registrated. The risk of development of purulent meningitis increased if infants were at the new-born intensive care department and had at birth very low and extremely low body weight or pneumonia. *E. faecalis* was a pathogen of purulent meningitises mostly, and was found in (77,8±12,4)% cases of fecal culture, that can evidence of endogenous infection in new-borns premature's.

**Key words:** new-borns premature's, meningitis, risk factors.

**Рецензент:** д. мед. н., професор О.І. Поліщук

УДК 663.031:579.24+579.841.1

О.В. Покас<sup>1</sup>, О.І. Поліщук<sup>1</sup>, Т.С. Тодосійчук<sup>2</sup>

## ДІЯ ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ „ЦИТОРЕЦИФЕН-М” НА ЗДАТНІСТЬ ДО УТВОРЕННЯ БІОПЛІВОК ШТАМАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

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

<sup>2</sup>Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, м. Київ

**Представлені результати дослідження дії ферментного препаратук “Циторецифен-М” на здатність формування біоплівки штамми *Pseudomonas aeruginosa* та вплив ферменту на вже сформовану біоплівку**

**Ключові слова:** біоплівка, *Pseudomonas aeruginosa*, ферментний препарат “Циторецифен-М”

За останні 50 років відбулось революційне переосмислення щодо того, що мікроорганізми

існують у природі не індивідуально, а переважно у вигляді структурованих мікробних спільнот — біоплівок. Здатність до утворення біоплівок — одна з основних стратегій виживання бактерій не тільки в зовнішньому середовищі, а й у макроорганізмах. Бактерії у біофільмах виявляються у 1000 разів стійкішими до антибактеріальних препаратів та інших несприятливих для них факторів порівняно з тими ж бактеріями поза біоплівками. Близько 60% хронічних бактеріальних та мікотичних

© О.В. Покас, О.І. Поліщук, Т.С. Тодосійчук

інфекцій сьогодні пов'язують з біоплівками. Однією з важливих задач сучасної медицини є створення препаратів здатних не тільки запобігати утворенню мікроорганізмами біоплівок, але також і здатних зруйнувати вже сформовані біоплівки, що внесе суттєвий вклад у боротьбу з небезпечними для життя хронічними інфекціями [9, 10].

В літературі наводяться дані щодо здатності азитроміцину впливати на біоплівку, утворену *P. aeruginosa* [11], субінгібуючих концентрацій діклоксациліну на утворення біоплівок *S. epidermidis* та *S. haemolyticus* [8], впливу екзогенних протеолітичних ферментів на бактерії в біоплівках, зокрема вобензиму [6].

На сьогоднішній день в Україні практично не зустрічаються повідомлення про іммобілізовані протимікробні ферментні препарати поверхневого використання, що застосовуються у медичній практиці, однак, інтенсивні розробки в цьому напрямку ведуться [1, 4]. Одним із таких перспективних препаратів є ферментний нативний препарат Циторецифен та іммобілізований препарат Циторецифен-М, що розроблені на кафедрі промислової біотехнології НТУУ “КПІ”, які потребують всебічного вивчення впливу на мікроорганізми.

**Метою роботи** було вивчення дії ферментного препарату “Циторецифен-М” на утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* та впливу на вже сформовану біоплівку.

### Матеріали та методи дослідження

В роботі використовували клінічні штами *Pseudomonas aeruginosa*, виділені з ран у хворих з інфекціями області хірургічного втручання. В якості ферменту використовували експериментальний іммобілізований препарат “Циторецифен-М”, що був отриманий шляхом адсорбційної іммобілізації на аеросилі марки Силікс А-300 [3]. Циторецифен є бактеріолітичним ферментним комплексом, що синтезується мікробним штамом-продуцентом *Streptomyces recifensis var. lyticus* IMB Ac-5001 та містить глікозидази, мурамідази, протеїнази, протеази тощо. В попередній роботі [7] була кількісно визначена бактеріостатична дія препарату і в даному експерименті ми використовували концентрацію 25 мг/мл.

Дослідження здатності до формування біоплівок мікроорганізмами проводили згідно з методиками Романової Ю.М. із співав. [5].

1. Бактеріальні культури вирощували в триптиказосоевому бульйоні при температурі 37°C. Визначення проводили в плоскодонних планшетах для імуноферментного аналізу. Нічні культури штамів

розводили поживним середовищем 1:100, отримані суспензії вносили по 150 мкл у лунки планшет (в 4 лунки для кожного штаму). Для контролю фону також у 4 лунки вносили поживний бульйон, в якому інкубували культури. В якості поживного бульйона використовували триптиказосоевий бульйон. Планшету інкубували певний час при 37°C. Фермент “Циторецифен-М” в концентрації 25 мг/мл вносили в різні строки формування біоплівки: разом з мікробною масою (інкубували 48 год), після росту біоплівки протягом 48 год (інкубація з ферментом 24 год). Потім вміст лунок видаляли і вносили по 150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1% спиртового розчину барвнику кристал фіолет. Лунки, заповнені барвником, інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Потім барвник видаляли, а лунки триразово промивали дистильованою водою. У відмиті від незв'язаної фарби лунки вносили по 250 мкл етилового спирту і залишали на 45 хвилин при кімнатній температурі. Кількість сформованої біоплівки оцінювали по інтенсивності забарвлення спирту на фотометрі за довжини хвилі 630 нм. Кількісним визначенням ступеня утворення біоплівок слугували значення оптичної густини (ОД ОГ).

2. Культури мікроорганізмів в концентрації 0,5 McFarland Standart вносили по 4 мл в чашки с покривними скельцями. Чашки інкубували певний час при 37°C. Фермент в концентрації 25 мг/мл вносили в різні строки формування біоплівок: разом з мікробною масою (інкубували 48 год), після росту біоплівки протягом 48 год (інкубація з ферментом 24 год). Після інкубації покривні скельця відмивали дистильованою водою, фіксували 10 хвилин 96% етиловим спиртом і забарвлювали розчином генціанфіолет. Сформовану біоплівку оцінювали за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі Olympus CX-41 при 400-кратному збільшенні із наступним фотографуванням за допомогою цифрового фотоапарату.

Отримані кількісні результати досліджень піддавали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної статистики з розрахунком середньої арифметичної ( $M$ ), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ), помилки середньої арифметичної ( $m$ ), оцінкою достовірності розбіжностей за критерієм Ст'юдента ( $t$ ), з урахуванням рівня значущості ( $p$ ) та із використанням програми “Біостат” [2].

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що досліджувані штами вже через 24 год утворюють на поверхні покривних

**Таблиця 1.** Кількісна оцінка біоплівки утвореної штамами *P. aeruginosa* без ферменту та з ферментом

Досліджені штами	Час інкубації	Значення ОД ОГ (М±m)
<i>P. aeruginosa</i> 278	48 год	0,237±0,08
<i>P. aeruginosa</i> 278 + фермент	48 год	0,048±0,02
<i>P. aeruginosa</i> 278	72 год	0,313±0,015
<i>P. aeruginosa</i> 278 + фермент	48 год + 24 год	0,054±0,015
<i>P. aeruginosa</i> 353	48 год	0,22±0,05
<i>P. aeruginosa</i> 353 + фермент	48 год	0,043±0,015
<i>P. aeruginosa</i> 353	72 год	0,504±0,03
<i>P. aeruginosa</i> 353 + фермент	48 год + 24 год	0,14±0,035

скелець та на дні лунок планшету біоплівку, яка збільшується по площі та густині при продовженні культивування.

Як видно з таблиці 1 штам *P. aeruginosa* 278 утворював біоплівку в 1,3 рази більшу протягом 72 год (0,313±0,015 ОД ОГ), ніж за 48 год (0,237±0,08 ОД ОГ), але без достовірної різниці. А штам *P. aeruginosa* 353 за 72 год утворював більш кількісну біоплівку в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) (0,504±0,03 ОД ОГ), ніж за 48 год (0,22±0,05 ОД ОГ).

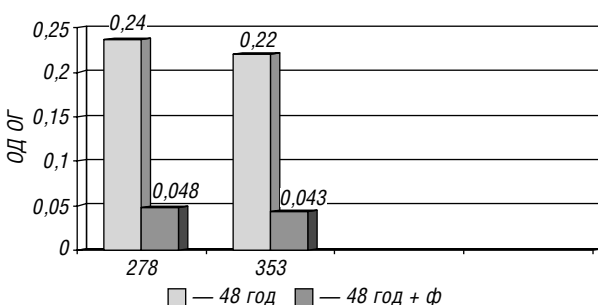
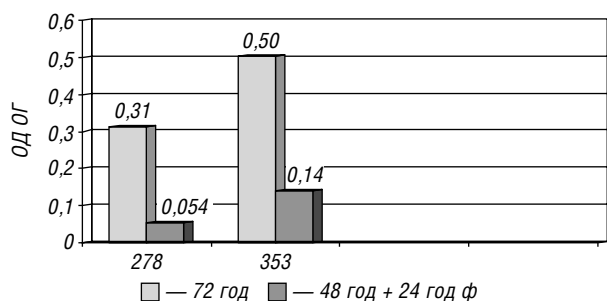
Культивування мікроорганізмів разом з ферментом призвело до утворення менш кількісної біоплівки. Обидва штами з одночасним внесенням ферменту при інкубації 48 год формували біоплівку (штам 278 — 0,048±0,02, штам 353 — 0,043±0,015 ОД ОГ), що майже в 5 разів менше ( $p < 0,05$ ) порівняно із культивуванням без внесення ферменту (0,313±0,015 та 0,504±0,03 ОД ОГ відповідно). Отримані дані свідчать, що фермент “Циторецифен-М” в концентрації 25 мг/мл пригнічує утворення біоплівок мікроорганізмами *P. aeruginosa* (рис. 1).

Однією з важливих задач сучасної медицини є створення препаратів здатних не тільки запобігати утворенню мікроорганізмами біоплівок, але також

і здатних зруйнувати утворені вже біоплівки. В зв'язку з цим однією із задач нашого дослідження було вивчення дії ферменту “Циторецифен-М” на вже сформовану протягом 48 год біоплівку.

Встановлено, що при внесенні ферменту через 48 год інкубації кількість біоплівки утвореної штамом *P. aeruginosa* 278 (0,054±0,015 ОД ОГ) зменшилась майже в 6 разів ( $p < 0,05$ ) в порівнянні зі штамом інкубованим 72 год без ферменту (0,313±0,015 ОД ОГ), а біоплівка штама 353 (0,14±0,035 ОД ОГ) — в 3,6 разів ( $p < 0,05$ ) (табл. 1, рис. 2).

Внесення таких ферментів, як папаїн, трипсин, вобензим в кількості 100 мг/л при інкубації 24 год призводило до збільшення маси біоплівки, зниження дози вобензима до 50–5 мг/л в аналогічних умовах призводило до пригнічення утворення біоплівки [6]. Таким чином, пригнічення мало дозозалежний ефект, що свідчить про специфічність ефекту. Папаїн та вобензим в дозі 0,5–50 мг/л пригнічують формування біоплівки кишкової палички. При зниженні дози ферменту до 0,5 мг/л цей ефект знижувався. Отже, на основі вищенаведеного можна стверджувати, що фермент “Циторецифен-М” діє на вже сформовану біоплівку та призводить до її суттєвого зменшення.

**Рис 1.** Кількісна оцінка біоплівок утворених за 48 год штамами *P. aeruginosa* без ферменту та з ферментом**Рис 2.** Кількісна оцінка біоплівок утворених за штамами *P. aeruginosa* за 72 год без ферменту та з ферментом

Біоплівки мають характерну архітектуру, яка складається з мікроколоній, заключених в екзополімерний матрикс, пронизаний заповненими рідиною каналами, по яким відбувається надходження поживних речовин та кисню і виведення кінцевих продуктів метаболізму. На рис. 3(А). зображена біоплівка утворена *P. aeruginosa* 278 протягом 48 год, де видно конгломерати бактерій, тяжі, розташовані як поодинокі, так і скупченнями. На рис. 3(Б) де зображена біоплівка утворена штамом *P. aeruginosa* 278 з внесеним ферментом протягом 48 год зовсім інша картина, скупчення конгломератів і тяжів не спостерігається, в полі зору клітини розташовані поодинокі, або невеликими скупченнями. Біоплівка утворена штамом *P. aeruginosa* 278 з внесеним ферментом через 48 год та подальшої інкубації 24 год, яка зображена на рис. 3(В), являла собою проміжну картину серед двох попередніх, тут можна спостерігати як і поодинокі тяжі, так і невеликі скупчення клітин. Можливо, це можна пояснити, тим, що фермент діяв протягом 24 год і біоплівка ще до кінця не зруйнована.

Стосовно біоплівки, утвореної штамом *P. aeruginosa* 535 (рис. 4.), можна сказати, що

мікроскопічно вона виражена більш слабкою, але також ми бачимо конгломерати і тяжі, в присутності ферменту — лише поодинокі клітини.

Таким чином нами співставлені дані щодо визначення утворення біоплівки, як методом фотометричним — на основі вимірювань оптичної густини утвореного біосубстрату, так і методом світлової мікроскопії пофарбованих препаратів.

### Висновки

1. Ферментний препарат “Циторецифен-М” при його внесенні в концентрації 25 мг/мл безпосередньо на початку культивування штамів *P. aeruginosa* призводив до пригнічення утворення бактеріальної біоплівки.

2. Ферментний препарат “Циторецифен-М” при внесенні в концентрації 25 мг/мл у біосистему із уже сформованою штамми *P. aeruginosa* біоплівкою призводив до її суттєвого зменшення.

3. Пригнічення утворення біоплівки штамми *P. aeruginosa* та її суттєве зменшення під дією ферментного препарату “Циторецифен-М” підтверджено методами фотометричним із вимірюванням оптичної густини та світлової мікроскопії.

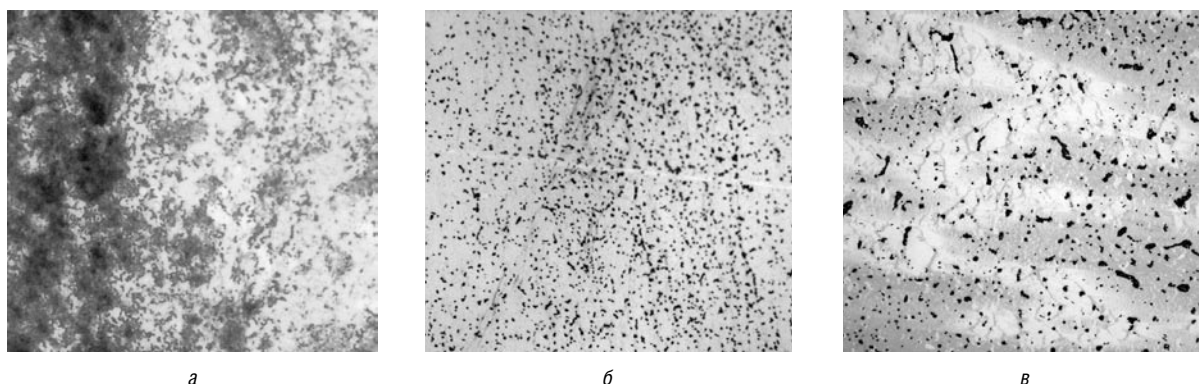


Рис. 3. Біоплівка утворена штамом *P. aeruginosa* 278: а — протягом 48 год без ферменту, б — протягом 48 год з внесеним ферментом, в — з внесеним ферментом через 48 год та подальшої інкубації 24 год

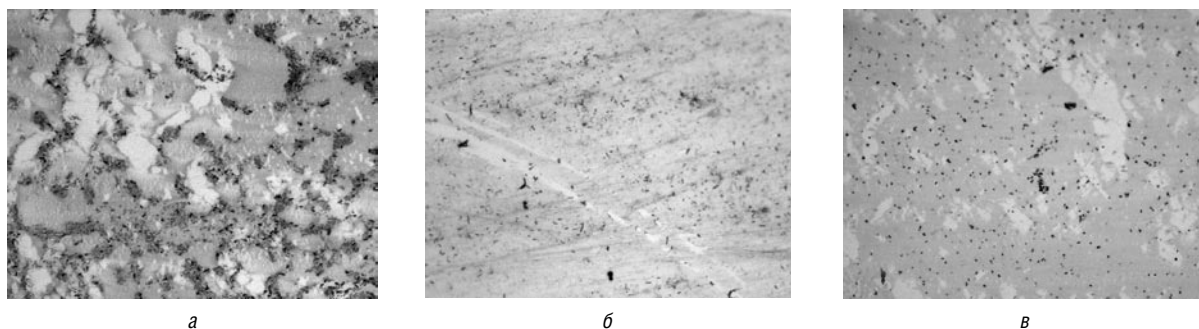


Рис. 4. Біоплівка утворена штамом *P. aeruginosa* 353: а — протягом 48 год без ферменту, б — протягом 48 год з внесеним ферментом, в — з внесеним ферментом через 48 год та подальшої інкубації 24 год

**Перспективи подальших досліджень** полягають в визначенні дії ферментного препарату “Циторецифен-М” на формування біоплівки грам-позитивними

мікроорганізмами та дії препарату на мікробні кооперації та виживання бактерій в присутності антибіотиків.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Афиногенов Г.Е. Принципы антисептики в системе борьбы с раневой инфекцией / Г.Е. Афиногенов // Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: Материалы междунаро. конф. — Винница, 2000. — С. 267.
2. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. — Л.: Медгиз. — 1962. — 179 с.
3. Григор'єва М.А. Дослідження готових форм іммобілізованого ферментного препарату Циторецифен для медичного використання / М.А. Григор'єва, Н.В. Москаленко, Т.С. Тодосійчук // Український журнал медичної техніки і технології. — Київ. — 2006. — № 4. — С. 12–20.
4. Крупська Т.В. Адсорбційне закріплення левоміцетину на поверхні високодисперсного кремнезему / Т.В. Крупська, В.М. Барвінченко, В.О. Касперський // Фарм. журнал. — 2006. — № 2. — С. 59–63.
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 // Журн. Микробиол. — 2006. — № 4. — С. 38–42.
6. Тец В.В. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии / В.В. Тец, Г.Ю. Кнорринг, Н.К. Артеменко // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 29, № 12. — С. 9–13.
7. Тодосійчук Т.С. Аспекти медичного застосування іммобілізованого ферментного препарату “Циторецифен-М” / Т.С. Одосійчук, О.В. Покас, О.І. Полищук, В.Д. Коновалюк // Ж. “Фармацевтичний журнал” — 2009. — № 5. — С. 107–111.
8. Cerca N. Effect of growth in the presence of subinhibitory concentrations of dicloxacillin on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* biofilms / N. Cerca // Applied and environmental microbiology. — 2005. — № 12. — P. 8677–8682.
9. Costerton J.W. Bacterial biofilms in nature and disease / J.W. Costerton, K.J. Cheng, G.G. Geesey // Annual review of Microbiology. — 1987. — № 41. — P. 435–464.
10. Drenkard E. Pseudomonas biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation / E. Drenkard, F.M. Ausubel // Nature. — 2002. — № 416. — P. 740–743.
11. Nalca Y. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach / Y. Nalca, L. Jansch // Antimicrob Agents Chemother. — 2006. — № 50. — P. 1580–1688.

### ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТА “ЦИТОРЕЦИФЕН-М” НА СПОСОБНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Е.В. Покас<sup>1</sup>, Е.И. Полищук<sup>1</sup>, Т.С. Тодосійчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ „Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины”

<sup>2</sup>Национальный технический университет Украины “Киевский политехнический институт”

Представлены результаты исследования действия ферментного препарата “циторецифен-М” на способность формировать биопленки штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и влияние фермента на уже сформированную биопленку.

**Ключевые слова:** биопленка, *Pseudomonas aeruginosa*, ферментный препарат “Циторецифен-М”.

### THE EFFECT OF THE FERMENT “CYTORECIFEN-M” CAPACITY TO FORM BIOFILMS BY STRAINS *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

O.V. Pokas<sup>1</sup>, O.I. Polishchuk<sup>1</sup>, T.S. Todosiychuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of AMS of Ukraine”

<sup>2</sup>National Technical University of Ukraine “Kyiv Polytechnic Institute”

The results of the investigation of the effect of the ferment cytocefen-M upon the capacity to form biofilms by strains *Pseudomonas aeruginosa* and the influence of the ferment upon the formed biofilm are presented.

**Key words:** biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, ferment “Cytorecifen-M”.

**Рецензент:** к. мед. н. І.В. Фільчаков

УДК 616.9–078:579.8

А.Я. Цыганенко, В.А. Сипливый, Е.В. Конь

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА АССОЦИАЦИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ — ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

*Харьковский национальный медицинский университет*

*Изучена этиологическая структура возбудителей и состав подавляющих ассоциаций микроорганизмов в 307 больных с хирургическими инфекциями и 183 больных сальпингоофоритами. Для выявления состава постоянных ассоциаций предложено использование метода корреляционного анализа.*

*Ключевые слова. хирургические инфекции, сальпингоофориты, ассоциации микроорганизмов.*

Инфекционные процессы, вызванные ассоциациями микроорганизмов, требуют особого подхода при выборе схемы противомикробной терапии, поскольку компоненты ассоциаций зачастую обладают различной антибиотикочувствительностью [3–6]. Для изучения механизмов формирования ассоциаций микроорганизмов важным является выявление постоянных ассоциаций с исключением случайных пар микроорганизмов, не имеющих биологических основ совместного участия в патологическом процессе.

В связи с этим, целью работы явилась разработка математического метода изучения состава ассоциаций и определение состава преобладающих ассоциаций микроорганизмов-возбудителей инфекционных процессов различной локализации.

### Материалы и методы.

Изучены результаты обследования 307 больных с хирургическими инфекциями различной локализации (раневыми инфекциями, холециститами, холангитами, перитонитами и др.), находившихся на лечении в хирургической клинике кафедры общей хирургии Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ) (Городская многопрофильная больница № 18) в 2003–2008 гг., и 183 больных с сальпингоофоритами, находившихся на лечении в гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии № 2 ХНМУ (Харьковская областная клиническая больница) в 2004–2006 гг. Забор материала у больных с хирургическими инфекциями осуществлялся из

гнойных ран (139 больных), содержимого желчного пузыря и желчных протоков (115 больных), брюшной полости (12 больных), абсцессов внутренних органов (печени, поджелудочной железы, аппендикулярного) (9 больных), мокроты (8 больных), других источников (24 больных), у всех больных с гинекологическими инфекциями были взяты мазки и соскобы из заднего свода влагалища и канала шейки матки. Этиологически значимыми считали микроорганизмы при выделении их в количестве  $10^5$  колониеобразующих единиц в мл и выше или наличии у них гемолитических свойств. Бактериологическое исследование материала проводили по общепринятой методике [2]. Диско-диффузионным методом была также изучена чувствительность 196 выделенных бактерий хирургических инфекций к 34 противомикробным препаратам и 219 возбудителей гинекологических инфекций к 42 противомикробным препаратам с определением распространенности полирезистентных бактерий.

Статистическая обработка данных включала использование стандартных методов описательной статистики. Для определения постоянных ассоциаций микроорганизмов, выделенных у обследованных больных, была разработана методика использования корреляционного анализа: наличие микроорганизма у больного обозначалось как “1”, отсутствие — “0”, затем рассчитывались непараметрические коэффициенты  $\gamma$ -корреляции ( $r$ ). Дальнейшему анализу подвергались только статистически значимые связи ( $p < 0,05$ ) [1].

### Результаты и их обсуждение.

У 177 (57,65%) больных с хирургическими инфекциями посевы были положительные, у 130 (42,35%) — отрицательные. Из исследованных образцов было выделено 217 штаммов микроорганизмов, принадлежащих к 10 родам. Преобладающими были бактерии *Staphylococcus* spp. — 86 штаммов (39,63%) и *Escherichia coli* — 55 (25,35%), несколько реже встречались *Pseudo-*



*monas aeruginosa* — 16 штаммов (7,37%), *Klebsiella pneumoniae* — 15 (6,91%), *Proteus* spp. — 12 (5,53%), *Enterobacter* spp. — 11 (5,07%), *Enterococcus faecalis* — 10 (4,61%), *Streptococcus pyogenes* — 6 (2,76%), *Candida albicans* — 4 (1,84%) и *Citrobacter* spp. — 2 штамма (0,92%). *Staphylococcus* spp. были представлены двумя видами: *S. aureus* — 53 штамма (24,42%) и *S. epidermidis* — 33 штамма (15,21%). *Proteus* spp. были представлены видами *P. mirabilis* (10 штаммов — 4,61%) и *P. vulgaris* (2 штамма — 0,92%); *Enterobacter* spp. — видами *E. cloacae* (8 штаммов — 3,69%) и *E. aerogenes* (3 штамма — 1,38%). Бактерии рода *Citrobacter* не были идентифицированы до вида.

У больных с сальпингофоритами было выделено 253 штамма микроорганизмов, принадлежащих к 11 родам, преобладающими микроорганизмами были бактерии рода *Streptococcus* spp. — 60 штаммов (23,7%), *Staphylococcus* — 55 (21,7%), *Enterococcus* spp. — 44 (17,4%), *E. coli* — 30 (11,9%) и *Candida* spp. — 31 (12,3%). В меньшем количестве было *Corynebacterium* spp. — 11 (4,4%), *K. pneumoniae* и *Peptostreptococcus* spp. — по 6 (2,4%), *Citrobacter* spp. — 5 (2,0%), *Enterobacter* spp. — 3 (1,2%) и *P. vulgaris* — 2 (0,8%). Среди штаммов рода *Streptococcus* преобладали *S. anhaemolyticus* — 32 штамма (12,65% от общего количества изолятов), реже были выделены *S. pyogenes* — 8 штаммов (3,16%), *S. agalactiae* и *S. viridans* — по 6 штаммов (по 2,37%), *S. salivarius* и *S. mitis* — по 4 штамма (по 1,58%). Среди штаммов рода *Staphylococcus* преобладали *S. epidermidis* — 45 штаммов (17,79%), из них 34 штамма обладали гемолитическими свойствами, *S. aureus* — 7 штаммов (2,77%) и *S. saprophyticus* — 3 штамма (1,19%). Среди 44 штаммов рода *Enterococcus* было 39 штаммов (15,42%) *E. faecalis* и 5 штаммов (1,98%) *E. faecium*. Все штаммы рода *Escherichia* были представлены видом *E. coli*. Среди представителей рода *Corynebacterium* было 6 штаммов (2,37%) *C. haemolyticum*, 2 штамма (0,79%) — *C. xerosis* и 1 штамм (0,39%) — *C. pseudodiphtheriticum*; 2 штамма до вида не были идентифицированы. Среди энтеробактеров 1 штамм был представлен видом *E. aerogenes*, остальные 2 штаммы не были идентифицированы. Все штаммы *Candida* были представлены видом *C. albicans*. Штаммы *Citrobacter* spp. и *Peptostreptococcus* spp. до вида идентифицированы не были.

Методом полимеразной цепной реакции были идентифицированы *G. vaginalis* и *U. urealyticum* — у 21 (67,74%) из 31 и 60 (61,22%) из 98 обследо-

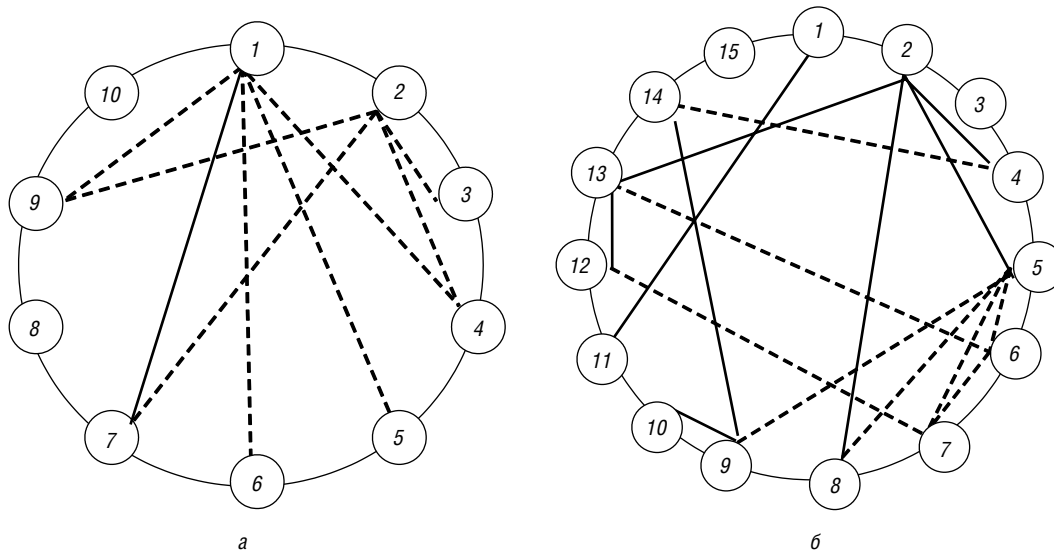
ванных пациенток соответственно, реже были выявлены *M. hominis* и *C. trachomatis* — соответственно у 13 (21,31%) из 61 и 10 (10,42%) из 96 обследованных пациенток.

Из общего количества изолированных штаммов микроорганизмов у хирургических больных 140 (64,52%) были выделены в монокультуре, 77 (35,48%) — в ассоциациях с микроорганизмами другого вида, при этом 37 ассоциаций состояло из двух микроорганизмов и только 1 — из трех. От больных с сальпингофоритами в монокультуре выделено 84 штамма (33,20%), в ассоциациях — 169 (66,80%), при этом 62 ассоциации (38,99%) состояли из 2 микроорганизмов; ассоциаций, состоявших из 3 микроорганизмов, было 7 (4,40%), из 4 — 6 (3,78%).

Для выявления преобладающих ассоциаций возбудителей был применен метод корреляционного анализа с построением корреляционных цилиндров (рис. 1 А и 1 Б). Наличие прямой корреляционной связи между выделением микроорганизмов означает, что данные микроорганизмы образуют между собой устойчивые ассоциации, наличие обратной корреляции свидетельствует о том, что микроорганизмы одновременно выделяются достаточно редко.

У больных с хирургическими инфекциями (рис. 1 (А)) наблюдается прямая корреляционная связь между выделением *Staphylococcus* spp. и *Proteus* spp. ( $r = 0,55$ ), что подтверждается фактическими данными: из 12 штаммов протей 9 находились в ассоциации со стафилококком, при этом 4 ассоциации состояли из *S. aureus* и *P. mirabilis*, 2 — из *S. aureus* и *P. vulgaris*, 3 — из *S. epidermidis* и *P. mirabilis*. Все 9 ассоциаций стафилококка с протеем были выделены из гнойных ран. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с гнойными ранами высока вероятность выделения данных микроорганизмов не только в монокультуре, но и в ассоциациях.

Представляют интерес также и полученные обратные корреляционные связи: между выделением *Staphylococcus* spp. и *S. pyogenes* ( $r = -1,0$ ), *Staphylococcus* spp. и *Citrobacter* spp. ( $r = -1,0$ ), *Staphylococcus* spp. и *K. pneumoniae* ( $r = -0,88$ ), а также *Staphylococcus* spp. и *E. faecalis* ( $r = -1,0$ ); между выделением *E. coli* и *Enterobacter* spp. ( $r = -1,0$ ), *E. coli* и *S. pyogenes* ( $r = -1,0$ ), *E. coli* и *Proteus* spp. ( $r = -1,0$ ), а также *E. coli* и *E. faecalis* ( $r = -1,0$ ). Значение коэффициента корреляции, равное  $-1,0$ , указывает на то, что у обследованных больных не



**Рис. 1.** Корреляционные связи между компонентами ассоциаций микроорганизмов, выделенных у больных с хирургическими инфекциями (а) и с сальпингоофоритами (б): для хирургических инфекций: 1 — *Staphylococcus* spp., 2 — *E. coli*, 3 — *Enterobacter* spp., 4 — *S. pyogenes*, 5 — *Citrobacter* spp., 6 — *K. pneumoniae*, 7 — *Proteus* spp., 8 — *P. aeruginosa*, 9 — *E. faecalis*, 10 — *C. albicans*; для сальпингоофоритов: 1 — *U. urealyticum*, 2 — *M. hominis*, 3 — *C. trachomatis*, 4 — *G. vaginalis*, 5 — *Streptococcus* spp., 6 — *Staphylococcus* spp., 7 — *Enterococcus* spp., 8 — *E. coli*, 9 — *C. albicans*, 10 — *K. pneumoniae*, 11 — *Corynebacterium* spp., 12 — *Citrobacter* spp., 13 — *Peptostreptococcus* spp., 14 — *Enterobacter* spp., 15 — *P. vulgaris*; сплошная линия — прямая связь, пунктирная линия — обратная связь

было выделено ни одной ассоциации, состоящей из конкретной пары микроорганизмов.

Как видно из рис. 1 (Б), у пациенток с сальпингоофоритами наблюдались прямые корреляционные связи между выявлением *M. hominis* и *G. vaginalis* ( $r = 0,8$ ), *M. hominis* и *Peptostreptococcus* spp. ( $r = 0,73$ ), *C. albicans* и *Enterobacter* spp. ( $r = 0,79$ ), *U. urealyticum* и *Corynebacterium* spp. ( $r = 0,69$ ), *Streptococcus* spp. и *M. hominis* ( $r = 0,51$ ), *E. coli* и *M. hominis* ( $r = 0,55$ ), *Klebsiella* spp. и *C. albicans* ( $r = 0,63$ ), а также между *Citrobacter* и *Peptostreptococcus* spp. ( $r = 0,76$ ). У пациенток с сальпингоофоритами высока вероятность выделения данных микроорганизмов не только в монокультуре, но и в перечисленных выше ассоциациях.

Получены обратные корреляционные связи между выявлением *G. vaginalis* и *Enterobacter* spp. ( $r = -0,80$ ), *Streptococcus* и *Enterococcus* spp. ( $r = -0,90$ ), *Staphylococcus* и *Peptostreptococcus* spp., *Enterococcus* и *Citrobacter* spp., *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp. ( $r = -0,52$ ), *Streptococcus* и *E. coli* ( $r = -0,35$ ), *Streptococcus* и *C. albicans* ( $r = -0,47$ ), а также между *Enterococcus* и *Staphylococcus* spp. ( $r = -0,58$ ) Анализ фактических данных подтверждает то, что микроорганизмы одновременно встречались у больных достаточно редко. Например, всего было выделено 60 штаммов *Streptococcus*

и 44 штамма *Enterococcus*, при этом ассоциация, состоявшая из *Streptococcus* и *Enterococcus*, была выделена только у двух пациенток.

Среди возбудителей хирургических инфекций 123 (62,76%) штамма были устойчивы более чем к 50% протестированных противомикробных препаратов, что фактически соответствовало полирезистентным бактериям, а 62 (31,63%) — более чем к 80% препаратов, что указывает на крайне высокий уровень общей резистентности микроорганизмов. Среди возбудителей гинекологических инфекций 63 (28,77%) были устойчивы более чем к 50% противомикробных препаратов, а 34 (15,53%) штамма — более чем к 80% препаратов. Таким образом, среди возбудителей хирургических инфекций полирезистентность распространена значительно шире, что указывает на преобладающий нозокомиальный характер возбудителей. Среди возбудителей гинекологических инфекций преобладают внебольничные возбудители.

### Выводы.

1. У больных с хирургическими инфекциями выявлены положительные корреляционные связи между выделением *Staphylococcus* spp. и *Proteus* spp., а у больных с сальпингоофоритами — между идентификацией *M. hominis* и *G. vaginalis*, *M. hominis* и *Peptostreptococcus* spp., *C. albicans* и

*Enterobacter* spp., *U. urealyticum* и *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. и *M. hominis*, *E. coli* и *M. hominis*, *Klebsiella* spp. и *C. albicans*, а также между *Citrobacter* и *Peptostreptococcus* spp.

2. Выявленные корреляционные связи подтверждены фактическими данными — частым обнаружением ассоциаций микроорганизмов у обследованных больных, что свидетельствует о возможности использования корреляционного

анализа для выявления постоянных ассоциаций микроорганизмов-возбудителей инфекционных процессов различной локализации.

3. Среди возбудителей хирургических инфекций 62,76% штаммов были полирезистентными, среди возбудителей гинекологических инфекций выявлено 28,77% полирезистентных штаммов, что указывает на преимущественно нозокомиальный характер инфицирования среди хирургических инфекций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / Владимир Боровиков. — [2-е изд.]. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
2. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. “Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений”. — М.: МЗ СССР. — 1985. — 123 с.
3. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в отделениях реанимации и интенсивной терапии : Пособие для врачей / Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова [и др.]. — Смоленск : Боргес, 2002. — 20 с.
4. Chastre J. Evolving problems with resistant pathogens / J. Chastre // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Suppl. 3. — P. 3–14.
5. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit / M. Zaidi, J. Sifuentes-Osornio, A.L. Rolon [et al.] // Arch. Med. Res. — 2002. — Vol. 33. — P. 290–294.
6. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs / A. Geissler, P. Gerbeaux, I. Garnier [et al.] // Intensive Care Med. — 2003. — Vol. 29. — P. 49–59.

### ВИВЧЕННЯ СКЛАДУ АСОЦІАЦІЙ МІКРООРГАНІЗМІВ-ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

А.Я. Циганенко, В.А. Сиплівий, О.В. Конь

Харківський національний медичний університет

Вивчено етіологічну структуру збудників та склад переважних асоціацій мікроорганізмів у 307 хворих із хірургічними інфекціями та 183 хворих із сальпінгоофоритами. Для виявлення складу постійних асоціацій запропоновано використання методу кореляційного аналізу.

**Ключові слова:** Хірургічні інфекції, сальпінгоофорити, асоціації мікроорганізмів.

### STUDY OF THE ASSOCIATIONS MICROORGANISMS CAUSE INFECTIOUS PROCESSES OF DIFFERENT LOCALIZATION

A.Ya. Tsyganenko, V.A. Sipliviy, E.V. Kon'

Kharkiv National Medical University

Etiological structure and composition of predominant microbial associations were studied in 307 patients with surgical infections and 183 patients with salpingoophoritis. Use of correlation analysis was proposed for the study of composition of predominant associations.

**Key words:** Surgical infections, salpingoophoritis, microbial associations.

**Рецензент:** д. мед. н., професор О.І. Поліщук

А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко

## АДАПТИВНАЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ: ВКЛАД В ЭВОЛЮЦИЮ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

ГП “Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта” МЗ Украины, Одесса

*Представлен короткий обзор литературы относительно современной трактовки природы резистентности бактерий к биоцидам как интегрального понятия антимикробных средств. Выявлена общность механизмов формирования стойкости и важность биопленок как субстрата для горизонтального переноса генов резистентности. Высказывается гипотеза, согласно которой механизм формирования адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам предопределен образованием супрамолекулярных ансамблей рецепторов и субстратов с передачей генов резистентности на основе принципа двойной комплементарности.*

**Ключевые слова:** бактерии, биоциды, резистентность, супрамолекулярная химия, рецептор, субстрат, комплементарность.

Характерным признаком современности является ускорение глобальных негативных изменений, связанных с перенаселенностью, урбанизацией и миграцией населения, антропогенным прессом на окружающую среду, экологическими изменениями, природными и социальными катастрофами, ростом иммунодефицитных состояний на популяционном и индивидуальном уровнях. Это оказывает настолько существенное влияние на эпидемический процесс, что его динамика перестает вписываться в общеизвестную трактовку эволюции. Достаточно сказать, что с 1976 по 1996 г. появилось 30 новых инфекционных болезней, у каждого третьего умершего причиной смерти явились инфекционные заболевания. Изменяется характер взаимодействия патогенов с организмом хозяина. В круг возбудителей вовлекаются в первую очередь условно-патогенные микроорганизмы. Повсеместное распространение приобрела длительная персистенция патогенов, способных длительно сохраняться не только в организме хозяина, но и в объектах окружающей среды (почва, вода, растения). При определенных неблагоприятных условиях бактерии могут переходить в некультивируемое состояние, когда при отсутствии способности к репликации ДНК сохраняется остаточный уровень метаболизма,

необходимый для поддержания целостности клетки. Появляются стертые, атипичные, медленно текущие, хронические патологические процессы или бессимптомные формы заболеваний, частота которых оказывается неизмеримо больше, чем острых инфекций. Неизмеримо возросла доля спорадической (нерегистрируемой) заболеваемости по сравнению со вспышечной, которая традиционно фиксируется. [1, 2].

Известный микробиолог и эпидемиолог США Timothy Edgcumbe Ford [13] констатирует множественную резистентность к антибиотикам у патогенных бактерий, передающихся водным путем, и считает недостаточно исследованной областью знаний перенос генов антибиотикорезистентности и устойчивости к хлору в биопленках систем водоснабжения.

В последние годы акцентируется внимание на формировании незначительной фракции бактерий в биопленке, так называемых “стойких бактерий”, для которых характерна чрезвычайно высокая резистентность [25]. Показано, что персистеры в значительной степени ответственны за трудности излечения инфекций (порядка 60%), источником которых являются бактериальные биопленки [21].

В этой работе мы неоднократно будем прибегать к определению “биоцид”, подразумевая собирательное понятие антимикробных средств (дезинфектантов, антибиотиков, антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, антипротозойных и антипаразитарных препаратов).

Вместе с тем, проводя параллели между резистентностью к биоциду и устойчивостью к антибиотику, нельзя не учитывать мнение А.Р. Fraise [19], который к биоцидам относит только дезинфицирующие средства, антисептики и консерванты, считая, что антибиотики, как биоциды в самом строгом смысле, определены отдельно.

Анализируя механизмы антимикробной активности антисептиков и дезинфектантов и резистентности к ним различных микроорганизмов, Gerald McDonnell и A. Denver Russell показывают парал-

лельное развитие резистентности к биоцидам и антибиотикам, что свидетельствует о настоятельной необходимости исследования возможных механизмов этого явления. В комментарии к механизмам устойчивости, ассоциированным с био пленками, возрастание резистентности к антисептикам и дезинфектантам авторы [22] объясняют переносом плазмид между бактериями в био пленке. При этом устойчивость подразделяется на:

а) исходную (природную, свойственную /intrinsic/);

б) приобретенную вследствие мутаций;

в) передающуюся плазмидами как носителями внехромосомной ДНК (самомультиплицирование /self-replicating/);

г) передающуюся транспозонами (хромосомными или интегрированными плазмидами как носителями генных кассет).

Плазмиды и транспозоны как автономные генетические элементы или мобильные генетические носители (МГН) проводят гены между отдаленными по родству микроорганизмами, что лежит в основе горизонтальной (или латеральной) генной передачи.

Подтверждением горизонтальной генной передачи является NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) — ген и кодируемый им фермент, обуславливающий резистентность бактерий к практически всем бета-лактамам антибиотикам, включая карбапенемы. Фермент металло-бета-лактамаза из группы бета-лактамаз отличается универсальностью и очень высокой способностью расщеплять различные антибиотики. Из выделенных изолятов в 36 случаях носителями NDM-1 являлись *Escherichia coli* и в 111 — *Klebsiella pneumoniae*, что не исключает передачи этого гена другим микроорганизмам за счет горизонтальной генной передачи [15].

Установлено, что механизм устойчивости у *E. coli* определяется геном *qacE*, который детерминирует активный экспорт из клетки антибиотика или ксенобиотика множественными лекарственными белками-транспортёрами [26], а ген *qacE delta 1* определяет устойчивость к антисептикам [16].

Показано, что устойчивость к дезинфектанту (четвертичным аммониевым соединениям) более высока у тех микроорганизмов, которые содержат интегрон класса 1 с генной кассетой, кодирующей устойчивость к антибиотикам [17]. Поэтому, не лишено оснований предположение, что широкое применение биоцидов (в данном случае дезинфектантов, антисептиков и консервантов)

может увеличивать распространенность антибиотикоустойчивых микроорганизмов [20].

Еще одним примером устойчивости к биоцидам, которая связана с мультиантибиотикорезистентностью, является *mar (multiple antibiotic resistance) regulon*, детерминирующий устойчивость к тетрациклину, хлорамфениколу, триклозану и сосновому маслу [13].

Истинная устойчивость к биоцидам пока еще не реализована [23], несмотря на возрастающее число случаев сниженной восприимчивости микроорганизмов к биоцидам *in vitro* и *in vivo*. История устойчивости к антибиотикам не должна игнорироваться при использовании биоцидных средств. Чрезвычайно важно, что механизмы выведения как основа устойчивости бактерий являются общими и для антибиотиков, и для биоцидов и состоят в экспорте структурно несвязанных препаратов множественными лекарственными белками — транспортёрами [24].

Существующие на настоящее время теоретические и экспериментальные предпосылки свидетельствуют о единстве природы резистентности, которая за последние десятилетия развивалась как интегральная устойчивость к биоцидам как антимикробным средствам. В этой многозвеневой структуре вода является идеальной средой для формирования субстратов (био пленок), обеспечивающих персистенцию и мультивариантность резистентности бактерий [3, 5, 8.]. Схематически это показано на рис. 1.

Инфицирование восприимчивого организма человека, в том числе патогеном питьевой воды, влечет за собой необходимость проведения антимикробной терапии, например применения антибиотиков, что связано с подавлением кишечной микрофлоры как источника пробиотиков и иммуномодуляторов. Это сопровождается формированием резистентности конкретных и множественных патогенов-возбудителей и депрессией иммунной системы. Параллельно на рост иммунодефицитных состояний оказывает влияние антропогенный прессинг во всех его проявлениях (радиационных, химических, аллергенных, стрессорных, др.) воздействия на человека и опосредовано на индивидуум и популяцию в целом через измененную окружающую (в том числе, водную) среду. Это не может не оказывать влияние на жизнедеятельность циркулирующих в водных средах патогенов, вызывая у этих микроорганизмов закономерные трансформации и мутации. Параллельное формирование резистентности происходит при воздействии на

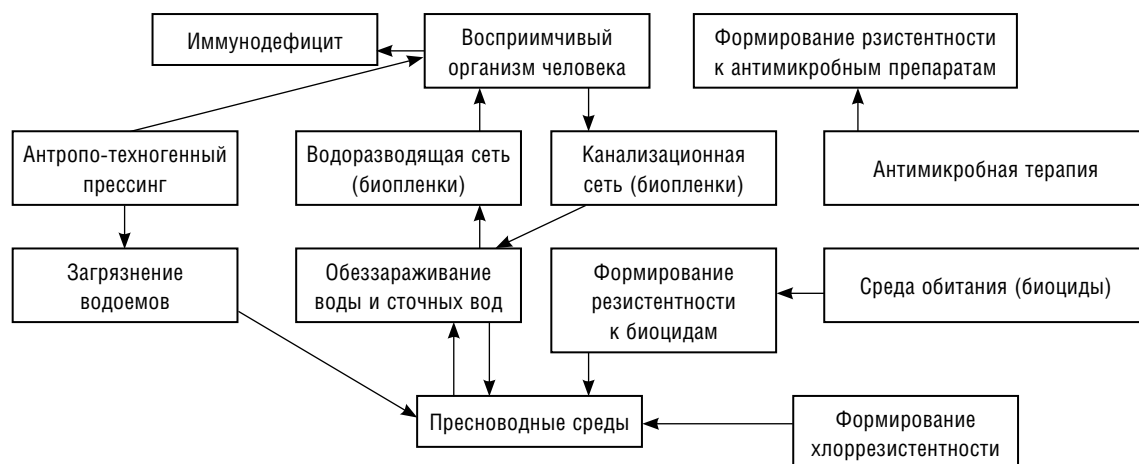


Рис. 1. Персистенция и мультивариантность резистентности бактерий в водной среде

микроорганизмы биоцидов, используемых в среде обитания человека, и средств обеззараживания воды, прежде всего хлора. Цикл замыкается в био пленках систем питьевой и сточной вод, где происходит горизонтальная передача генов резистентности между микроорганизмами.

С нашей точки зрения, проблема адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам, оказывающей первостепенное влияние на эпидемический процесс, имеет непосредственное отношение к такому сугубо токсикологическому явлению как двухфазовое действие химических веществ (ксенобиотиков, лекарств и природных ядов) — гормезис (hormesis) или U-эффект, при котором малые дозы вызывают стимуляцию, а большие ингибирование биологических показателей. Показано, что горметические зависимости “доза — эффект”, с широким диапазоном доз токсинов, встречаются у представителей биоты всех уровней организации, начиная от вирусов и бактерий и заканчивая приматами и человеком [14].

Каковы же механизмы передачи генов резистентности, которая в конечном итоге определяет бесконечность вариантов развития устойчивости микроорганизмов?

С нашей точки зрения, в основе этого явления находятся фундаментальные принципы супрамолекулярной химии, разработанные ее основоположником Жаном Мари Леном [10], которую можно разделить на две обширные, частично налагающиеся друг на друга области:

- химию супермолекул — четко обозначенных олигомолекулярных частиц, возникающих в результате межмолекулярной ассоциации нескольких компонентов — рецептора и его субстрата (субстратов) и строящихся по принципу молекулярного распознавания;

- химию молекулярных ансамблей — полимолекулярных систем, которые образуются в результате спонтанной ассоциации неопределенного числа компонентов с переходом в специфическую фазу, имеющую более или менее четко обозначенную микроскопическую организацию и зависимые от ее природы характеристики (например, клатраты, мембраны, везикулы, мицеллы).

Супрамолекулярная химия охватывает и позволяет рассмотреть с единых позиций все виды молекулярных сообществ, от минимально возможных (димер) до наиболее крупных (организованных фаз). Продолжая сравнение с языком, можно сказать, что полисупрамолекулярный сообщник — это “книга”.

Объекты супрамолекулярной химии — супрамолекулярные ансамбли, строящиеся самопроизвольно из комплементарных, т.е. имеющих геометрическое и химическое соответствие фрагментов, подобно самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Одной из фундаментальных проблем современной химии является направленное конструирование таких систем, создание из молекулярных “строительных блоков” высокоупорядоченных супрамолекулярных соединений с заданной структурой и свойствами. Супрамолекулярные образования характеризуются пространственным расположением своих компонентов, их архитектурой, “супраструктурой”, а также типами межмолекулярных взаимодействий, удерживающих компоненты вместе. В целом межмолекулярные взаимодействия слабее, чем ковалентные связи, так что супрамолекулярные ассоциаты менее стабильны термодинамически, более лабильны кинетически и более гибки динамически, чем молекулы.

Согласно терминологии супрамолекулярной химии, компоненты супрамолекулярных сообществ принято называть рецептор ( $\rho$ ) и субстрат ( $\sigma$ ), где субстрат — меньший по размеру компонент, вступающий в связь. Селективное связывание определённого субстрата  $\sigma$  и его рецептора  $\rho$  с образованием супермолекулы  $\sigma\rho$  происходит в результате процесса молекулярного распознавания. Если помимо центров связывания рецептор содержит реакционно способные функциональные группы, он может влиять на химические превращения на связанном с ним субстрате, выступая в качестве супрамолекулярного катализатора. Липофильный, растворимый в мембранах рецептор может выступать в роли носителя, осуществляя транспорт, перенос связанного субстрата. Таким образом, молекулярное распознавание, превращение, перенос — это основные функции супрамолекулярных объектов.

Способность к молекулярному распознаванию определяется энергией взаимодействия и информацией, считываемой при селективном связывании субстрата(ов) с данной молекулой-рецептором. Простое связывание еще не есть распознавание, хотя иногда так и считают. Можно сказать, что распознавание — это целенаправленное связывание, подобно тому как рецепторы — это “целенаправленные лиганды”. Распознавание осуществляется посредством структурно определенного набора межмолекулярных взаимодействий. Связывание  $\rho$  с  $\sigma$  может происходить селективно и приводит к образованию комплекса или супермолекулы, характеризующихся термодинамической и кинетической устойчивостью; процесс связывания сопряжен с обменом энергией и информацией. Таким образом, молекулярное распознавание предполагает хранение (на молекулярном уровне) и считывание (на супрамолекулярном уровне) информации как основы программируемых супрамолекулярных систем. Следует отметить, что понятия распознавания и информации использовались ранее применительно к биологическим системам.

Распознавание предполагает комплементарность (геометрическую и на уровне взаимодействий) партнеров, образующих ассоциат, т. е. оптимальное соотношение информации, которую несет рецептор, и информации, которую способен воспринять субстрат. В этом состоит обобщенный принцип двойной комплементарности, включающий в себя как геометрическое, так и энергетическое соответствие.

Последние достижения в супрамолекулярной химии и наиболее перспективные области ее

использования связаны с процессами молекулярного распознавания и образования новых структур за счет так называемых “самопроцессов”. Понятия самосборки и самоорганизации пришли в супрамолекулярную химию из биохимии, где они еще раньше заняли важное место, поскольку только за счет “самопроцессов” может осуществляться биосинтез. Наиболее яркое проявление самосборки в живой природе — самосборка молекул нуклеиновых кислот, матричный синтез белков; на определяющую роль самосборки указывает строго определенная пространственная структура ферментов и рецепторов [9, 11, 12,].

Иное применение в вопросе мультирезистентности микроорганизмов супрамолекулярная химия находит в контексте направленного мутагенеза, который включает сборку олигонуклеотидных фрагментов, обеспечивающих желаемую мутацию. Как случайные события такие мутации происходят в природе постоянно и согласуются с теорией эволюции. Большинство природных мутаций губительно для организма, но управляемый мутагенез может быть весьма полезным.

По мнению [6], применительно к микроорганизмам это непосредственно касается тех изменений, которые возникают под воздействием биоцида как мутагена. “Желательность” такой мутации для бактерий состоит в детерминированности синтеза множественных биоцидных протеинов-транспортеров, основная функция которых состоит в выведении биоцидов и/или ксенобиотиков, оказывающих ингибирующее/инактивирующее влияние на бактериальную клетку (рис. 2).

Гипотетический механизм формирования резистентности бактерий состоит в следующем. При воздействии биоцида как мутагена на ДНК в последней происходит образование сегментов резистентности, что имеет двойные последствия:

- первое, как немедленная реакция на воздействие биоцида — ксенобиотика состоит в синтезе специфических протеинов-транспортеров (рецепторов). Выведение из бактериальной клетки биоцида (субстрата) состоит в активном экспорте под влиянием протонной двигательной силы (активное выведение);
- второе, пролонгированное последствие воздействия биоцида состоит в реплицировании информации с измененных регуляторных генов (субстратов) на мобильные генетические носители (МГН) — плазмиды, транспозоны, интегроны (рецепторы) с учетом принципа двойной комплементарности, то есть оптимального соот-

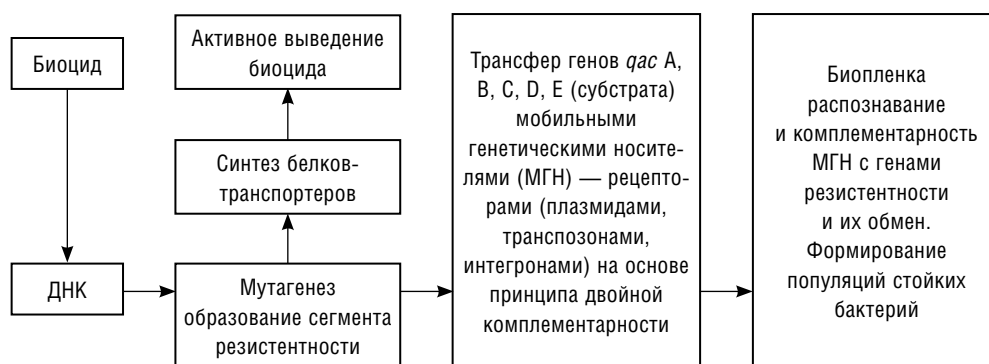


Рис. 2. Механизм формирования резистентности бактерий к биоцидам

ношения информации, которую несет субстрат, и информации, которую способен воспринять рецептор. Заключительными звеньями формирования резистентности бактерий к биоцидам являются биопленки в собирательном понятии этого слова, ибо это может быть и внутренняя поверхность водопроводной трубы [7], и пластиковые поверхности медицинского инструментария и аппаратуры [4] и, вероятно, сосуды человека при патологических состояниях, биопленки кишечника, миндалин, др. [21], где происходит обмен генами резистентности между бактериями как носителями МГН на основе распознавания и комплементарности.

Если вернуться к иерархии уровней организации материи Ж.М. Лена [10], можно заключить, что МГН бактерий в биопленке представляют собой “библиотеку”, находящуюся в процессе непрерывных самосборки, самовозобновления, самообновления и “самокаталогизирования”.

В заключении отметим: Чарльз Дарвин в “Происхождении видов” заметил, что ни одно

из положений его теории эволюции не является бесспорным. Несомненно, что наша точка зрения относительно механизмов мультирезистентности микроорганизмов не выходит за рамки гипотезы. Поэтому, принимая во внимание междисциплинарность этой проблемы, становится понятной необходимость как обмена мнениями, так и проведение соответствующих аналитических и экспериментальных исследований. Учитывая это, мы будем искренне признательны специалистам всех родственных наук за свои соображения, предложения, идеи и гипотезы.

#### Перспективы дальнейших исследований.

Представляется необходимым проведение аналитических и комплексных фундаментальных исследований молекулярно-биологических, генетических, супрамолекулярных и эпидемиологических основ мультирезистентности микроорганизмов, включая вирусы и простейшие, а также природы нанобактерий. Это позволит разработать принципиально новые подходы к профилактике и лечению инфекционных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Эволюция болезней и нозологический принцип в медицине / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. — 2008. — № 4. — С. 8–15.
2. Андрейчин М.А. Инфекційні хвороби і демографічна криза в Україні / М.А. Андрейчин // Журнал Академії медичних наук. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 533–542.
3. Вода и водно-обусловленные инфекции / А.В. Мокиенко, А.И. Гоженко, Н.Ф. Петренко [и др.] / Одесса: ООО “РА “АРТ — В”. — 2008. — Т. 2. — 288 с.
4. Значение полимеров в формировании микробиоты большого пространства / В.А. Пушкина, Л.М. Шафран, Ю.А. Бощенко [и др.] // Довкілля та здоров'я. — 2004. — № 2. — С. 8–12.
5. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору // Дис... доктора мед. наук. — 14.02.01 — гігієна та професійна патологія. — Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України, Київ, 2009. — 348 с.
6. Мокієнко А.В. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. — 2010. — № 8. — С. 49–56.
7. Петренко Н.Ф. Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Одесса: Изд. “Optimum”, 2005. — 486 с.
8. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) / А.М. Сердюк, А.І. Гоженко, А.В. Мокієнко [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 705–718.
9. Пожарский А.Ф. Супрамолекулярная химия. Часть II. Самоорганизующиеся молекулы / А.Ф. Пожарский // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 9. — С. 40–47.



10. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж. — М. Лен; Пер. с англ. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
11. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2 т. / Джонатан В. Сид, Джерри Л. Этвуд. — М. : ИКЦ "Академкнига", 2007. — Т. 1. — 2007. — 480 с. Т. 2. — 2007. — 416 с.
12. Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы / П.М. Зоркий, И.Е. Лунина // Вестн. Моск. ун-та, сер. 2, Химия, 1999. — С. 300–307.
13. *Alekshun M.N.* The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals / M.N. Alekshun, S.B. Levy // *Trends Microbiol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 410–413.
14. *Calabrese E.J.* The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview / E.J. Calabrese, R. Blain // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 202, № 3. — P. 289–301.
15. Characterization of a New Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene, bla<sub>NDM-1</sub>, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India / Yong D., Toleman M.A., Giske C.G. [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2009. — Vol. 53, № 12. — P. 5046–5054.
16. Characterization of the antiseptic-resistance gene qacE delta 1 isolated from *cel* / Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M. [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1999. — Vol. 174. — P. 379–384.
17. Incidence of Class 1 Integrons in a Quaternary Ammonium Compound-Polluted Environment / Gaze W.H., Abdoulsam N., Hawkey P.M. [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2005. — Vol. 49, № 5. — P. 1802–1807.
18. *Ford T.E.* Microbiological Safety of Drinking Water: United States and Global Perspectives / T.E. Ford // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — Vol. 107 (Suppl. 1). — P. 191–206.
19. *Fraise A.P.* Biocide abuse and antimicrobial resistance—a cause for concern? / A.P. Fraise // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2002. — Vol. 49. — P. 11–12.
20. *Gilbert P.* Potential Impact of Increased Use of Biocides in Consumer Products on Prevalence of Antibiotic Resistance / P. Gilbert, A.J. McBain // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 189–208.
21. *Lewis K.* Persister Cells and the Riddle of Biofilm Survival / K. Lewis // *Biochemistry.* — 2005. — Vol. 70(I. 2). — P. 327–336.
22. *McDonnell G.* Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance / G. McDonnell, A.D. Russell // *Clinical Microbiology Reviews.* — 1999. — Vol. 12, № 1. — P. 147–179.
23. *Poole K.* Efflux-mediated antimicrobial resistance / K. Poole // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2005. — Vol. 56, № 1. — P. 20–51.
24. *Putman M.* Molecular Properties of Bacterial Multidrug Transporters / M. Putman, H.W. van Veen, W.N. Konings // *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* — 2000. — Vol. 64, № 4. — P. 672–693.
25. *Roberts M.E.* Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells / M.E. Roberts, P.S. Stewart // *Microbiology.* — 2005. — Vol. 15. — P. 75–80.
26. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants / Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Radström P. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, № 4. — P. 761–768.

### АДАПТИВНА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ: ВНЕСОК В ЕВОЛЮЦІЮ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ

А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту  
Міністерства охорони здоров'я України, м. Одеса

Представлено короткий огляд літератури щодо сучасного трактування природи резистентності бактерій до біоцидів як інтегрального поняття антимікробних засобів. Виявлено спільність механізмів формування стійкості та важливість біоплівки як субстрату для горизонтального передавання генів резистентності. Висловлено гіпотезу, згідно з якою механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів зумовлений утворенням супрамолекулярних ансамблів рецепторів і субстратів із передаванням генів резистентності на основі принципу подвійної комплементарності.

**Ключові слова:** бактерії, біоциди, резистентність, супрамолекулярна хімія, рецептор, субстрат, комплементарність.

### ADAPTIVE MULTIRESISTANCE OF BACTERIA: THE CONTRIBUTION TO EVOLUTION OF EPIDEMIC PROCESS

A.V. Mokienko, N.F. Petrenko, A.I. Gozhenko

State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport" Ministry of Health of Ukraine  
The short review of data of the literature concerning modern sights at the nature of a resistance of bacteria to biocides as is presented integrated concept of the antimicrobial means. The generality of mechanisms of formation of stability and importance of biofilms as substrate for horizontal transfer of genes of a resistance are emphasised. The hypothesis according to which the mechanism of formation of an adaptable multiresistance of bacteria to biocides is caused by formation supramoleculars ensembles of receptors and substrates with transfer of genes of a resistance on the basis of a principle double complementarity is stated.

**Key words:** bacteria, biocides, resistance, supramolecular chemistry, receptor, substrate, complementarity.

**Рецензент:** к. мед. н. О.В. Покас

ПАМ'ЯТІ  
**ВАСИЛЬЄВОЇ**  
 Віри Львівни



3 квітня цього року пішла з життя доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки, висококваліфікований фахівець, великий вчений, полум'яний популяризатор науки — епідеміологі Віра Львівна Васильєва.

В Інститут Віра Львівна прийшла у 1952 році, пройшовши значний шлях становлення як науковця, так і організатора науки. Працювала, головним чином, в трьох наукових напрямках:

1. Епідеміологія грипу. Результати досліджень по вивченню епідеміології грипу були узагальнені у 1961 р. в кандидатській дисертації “Епідеміологія грипу сільських місцевостей”;

2. Проблема кліщового енцефаліту. Ці дослідження дали можливість успішно захистити у 1972 р. докторську дисертацію “Матеріали до характеристики кліщового енцефаліту в Українському Поліссі”;

3. Найбільш вагомим і плідним науковим напрямком роботи були дослідження Васильєвої В.Л. в галузі медичної оцінки вірусних інсектицидів. З 1974 року вона стає керівником вперше організованої лабораторії вірусних інсектицидів — єдиного центру в Україні і СРСР по вивченню безпечності бакуловірусів.

В лабораторії під керівництвом Віри Львівни вивчали проблеми безпечності для людини і тварин ентомопатогенних вірусів і препаратів на їх основі. Ці препарати впроваджувались у народне господарство для боротьби з шкідливими комахами. В цьому науковому напрямку були отримані визначні результати, що мали неабияке значення як для медичної науки, так і для сільськогосподарського виробництва, давши гарантії безпечного застосування нового класу біопестицидів для здоров'я людини та навколишнього середовища. Великий внесок був зроблений Вірою Львівною щодо розробки інформаційних та науково-методичних матеріалів і санітарно-гігієнічних регламентів та документів, необхідних для державної реєстрації нових вітчизняних вірусних біопестицидів та для епідеміолого-гігієнічного їх контролю.

У 1987 році Васильєвій В.Л. присвоєне наукове звання професора. Вона була визнаним фахівцем в галузі епідеміології і вірусології, порядною і високо освіченою людиною, яка мала рідкісний дар — схильність до розробки теоретичних питань в медицині та біології. Опублікувала понад 250 наукових праць. В останні роки це були наукові праці з філософських проблем епідеміології.

***Важко казати про Віру Львівну “була” її громадська позиція, невичерпна життєва енергія, глибинна мудрість завжди будуть серед нас, як і світла пам'ять про яскраву особистість, чуйну, принципову людину.***

# 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, методику дослідження, методи статистичної обробки отриманих даних;

“Результати та їх обговорення” висвітлюють отримані дані, їх наукову і практичну значущість;

“Висновки” відображають тільки доведену в роботі інформацію;

“Перспективи подальших досліджень” у даному напрямку;

“Література” включає список усіх джерел, на які є посилання в тексті;

Резюме українською мовою, російською мовою, англійською мовою, ключові слова.

6. Усі фізичні величини та одиниці слід наводити в міжнародних одиницях (SI).
7. Стаття може містити діаграми, графіки, таблиці та фотографії (не більше 5), які не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. Номери таблиць пишуться зверху справа над назвою таблиць. Номер та назва рисунка ставиться внизу під рисунком. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріал таблиць. Не допускаються скорочення в назвах таблиць та рисунків. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об’єктив), метод фарбування.
8. Список цитованої літератури складається переважно (не менше двох третин) праць останніх 5 років: в оригінальних статтях – 5-15 джерел, в оглядах – не більше 50. У тексті дається посилання на порядковий номер (в квадратних дужках). Список літератури оформляється у відповідності з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, скорочення слів і словосполучень – у відповідності з ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93. Посилання на неопубліковані роботи не допускаються. **Список літератури подається в алфавітному порядку (спочатку українською та російською мовами), потім іноземними. Роботи вітчизняних авторів, які надруковані в іноземній літературі, розміщують серед іноземних джерел. Прізвища іноземних авторів подаються в оригінальному написанні.** У бібліографічному описі наводяться такі дані: прізвище автора(ів), ініціали, повна назва статті, джерело, рік видання, том, номер випуску, сторінки; для книг, монографій вказуються місце видання, видавництво, загальна кількість сторінок. В описі праці кількох авторів (не більше трьох) вказують всіх авторів, в списку літератури її розміщують по прізвищу першого автора. Праці, в яких колектив авторів більше трьох, вносять до списку літератури за початковим словом назви роботи. Після назви роботи, через косу риску, вказують прізвища авторів, ініціали ставлять перед прізвищем. Якщо цитується декілька робіт одного і того ж автора, їх треба вказувати в послідовності видання. Відповідальність за точність бібліографії несе автор.
9. У резюме (не більше 5 рядків) необхідно вказати назву статті, ініціали та прізвища авторів, назва закладу, де виконана робота, чітко зазначити мету, об’єкт і методи дослідження, загальні результати та основні висновки. Після резюме подаються ключові слова (до 5-7 слів або словосполучень) у називному відмінку.
10. Електронний рукопис, записаний у форматі RTF або DOC (Microsoft Word), подається на дискетах або іншому електронному носії.

**Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів.** У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються. Рукописи, не прийняті до друку, авторам не повертаються. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу.

**Статті надсилати за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 5. Журнал „Профілактична медицина” тел. (044) 275-37-11, E-mail: epidemics@ukr.net**

