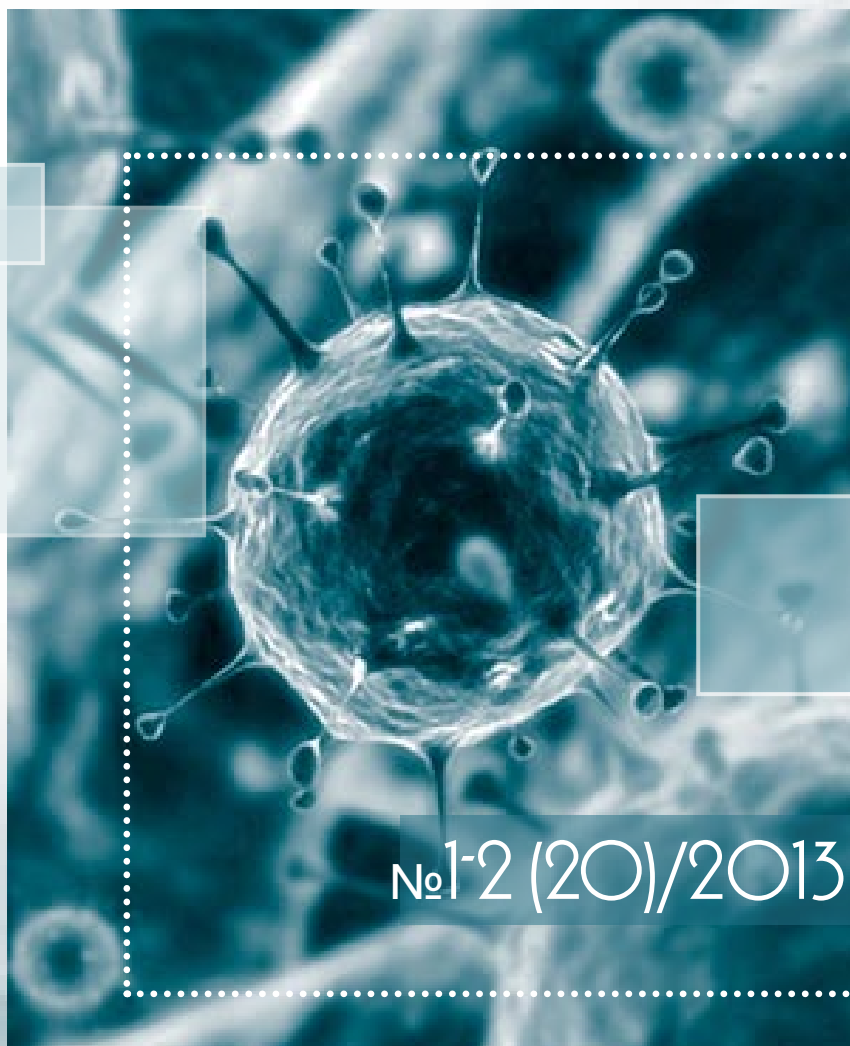


*Державна установа "Інститут епідеміології  
та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського  
Національної академії медичних наук України"*

# ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ  
ВІРУСОЛОГІЯ • ПАРАЗИТОЛОГІЯ  
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ



№1-2 (20)/2013

Головний редактор

**В.Ф. Марієвський**

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Алексеєнко В.В.

Бодня Є.І.

Задорожна В.І.

Доан С.І.

Зарицький А.М.

Маричев І.Л.

Матяш В.І.

Миرونенко А.П.

Мурашко О.В. (відповідальний секретар)

Поліщук О.І.

Рибалко С.Л.

Руденко А.О.

Сергеева Т.А.

Федорченко С.В.

Шагінян В.Р. (заступник головного редактора)

Щербінська А.М.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Беломеря Т.А. (Донецьк)

Возіанова Ж.І. (Київ)

Вороненко Ю.В. (Київ)

Дикий Б.М. (Івано-Франківськ)

Засипка Л.Г. (Одеса)

Зозуля Ю.П. (Київ)

Кундієв Ю.І. (Київ)

Лазоришинець В.В. (Київ)

Лобзін Ю.В. (Санкт-Петербург)

Михайлов М.І. (Москва)

Міхньов В.А. (Київ)

Морозова Н.С. (Харків)

Москаленко В.Ф. (Київ)

Мухарська Л.М. (Київ)

Павлів Р.М. (Львів)

Покровський В.І. (Москва)

Розенфельд Л.Г. (Київ)

Самотуга В.В. (Черкаси)

Сердюк А.М. (Київ)

Трахтенберг І.М. (Київ)

Хайтович О.Б. (Сімферопіль)

Шандала М.Г. (Москва)

Широбоков В.П. (Київ)

Шкарін В.В. (Нижній Новгород)

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

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

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

#### **Адреса редакції:**

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Журнал “Профілактична медицина”

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

Зміст затверджено на засіданні Вченої ради Інституту журналу 19 вересня 2013 р., протокол № 10.

#### **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 25.09.2013. Підписано до друку 10.10.2013.

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

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

# ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ • МІКРОБІОЛОГІЯ • ВІРУСОЛОГІЯ  
ПАРАЗИТОЛОГІЯ • ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Заснований у 1922 році  
Поновлений у 2007 році

№ 1-2 (20)/2013

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Видається щоквартально

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

## ЗМІСТ

### ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

- Чудна Л.М., Задорожна В.І., Маричев І.Л., Демчишина І.В.*  
Вакцинопрофілактика та її вплив на рівень захворюваності інфекціями,  
що керуються засобами специфічної імунопрофілактики ..... 3
- Задорожна В.І.*  
Хвороба рук, ніг і рота та перспективи її специфічної профілактики ..... 11
- Романенко Т.А.*  
Вплив деяких чинників на напруженість імунітету проти кашлюку ..... 16
- Шагинян В.Р.*  
К вопросу о стратегии вакцинации против гепатита В. Аналитический обзор ..... 21
- Чумаченко Т.О., Емец М.А.*  
Вплив вакцинопрофілактики кору на епідемічну ситуацію в світі та Україні ..... 30
- Подаваленко А.П., Задорожна В.І., Мохамед А.М., Подаваленко О.В., Головчак Г.С.*  
Порівняльна оцінка епідемічної ситуації з кашлюку  
на тлі його імунопрофілактики в різних регіонах України ..... 35
- Романенко Т.А., Лигіна Ю.А.*  
Досвід вакцинопрофілактики вітряної віспи в країнах світу ..... 44
- Мойсєєва Г.В., Сахнюк О.М., Кожокару А.А., Баркевич В.А.,  
Веровчук Б.І., Зубицька В.О., Маричев І.Л.*  
Наукове обґрунтування доцільності додаткової імунізації військовослужбовців  
молодого поповнення ЗС України проти кору, паротиту та краснухи ..... 50

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Марієвський В.Ф., Мовчан Б.О., Чекман І.С., В'ялих Ж.Е.,  
Кролевецька Н.М., Рубан Н.М., Білоус С.Б.*  
Антибактеріальна активність нового активногофармацевтичного інгредієнта —  
нанокмпозиції срібла ..... 56

Люльчук М.Г.

Моніторинг поширення резистентних штамів ВІЛ в Україні  
у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю АРТ ..... 60

Матяш В.І., Ралец Н.В., Борцов С.П., Панасюк О.Л.

Терапевтичний вплив субарахноїдальної пункції на стан вегетативної  
нервової системи при менінгоенцефалітах ..... 67

Федорченко С.В., Клименко Ж.Б., Ляшок О.В.,

Янченко В.І., Резник В.А., Мартинович Т.Л.

Поліморфізм гену *IL-28B* та раннє зникнення АНТИ-НСV-IgM  
як предикт-фактори ефективності протівірусної терапії у хворих  
на хронічний гепатит С ..... 71

## ОГЛЯДИ

Романцов М.Г., Шульдяков А.А., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л.

Индукторы эндогенного интерферона в инфектологии (научный обзор) ..... 77

## ЮВІЛЕЇ

До ювілею Сергія Васильовича Комісаренко ..... 84

Академіку М.М. Амосову — 100 років ..... 86

## НЕКРОЛОГИ

Пам'яті проф. В.І. Бондаренко

Пам'яті проф. А.Л. Гуралю

Пам'яті проф. Ю.В. Волянського

УДК 615.371+616-084:616.9(477)

Л.М. Чудна<sup>1</sup>, В.І. Задорожна<sup>1</sup>, І.Л. Маричев<sup>1</sup>, І.В. Демчишина<sup>2</sup>

## ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ТА ЇЇ ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ІНФЕКЦІЯМИ, ЩО КЕРУЮТЬСЯ ЗАСОБАМИ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ”

<sup>2</sup>ДУ СЕС МОЗ України

*У роботі наведені ретроспективні дані по захворюваності на актуальні інфекції (дифтерія, поліомієліт, кашлюк, кір, епідемічний паротит та краснуха) в Україні та світі, проведений аналіз епідситуації на ці інфекції в до- та післявакцинальний період. Визначені головні чинники погіршення епідситуації в Україні та роль вакцинації в системі епіднагляду за інфекціями, що контролюються засобами специфічної вакцинопрофілактики.*

**Ключові слова:** вакцинопрофілактика, епідситуація, дифтерія, поліомієліт, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуха.

Вакцинопрофілактика — це засіб створення активного імунітету за допомогою щеплень. Поняття “вакцинопрофілактика” та “імунопрофілактика” дуже схожі, але не ідентичні. Імунопрофілактика — це можливість створення не тільки активного але й пасивного імунітету. Ефективність вакцинації проти багатьох інфекцій у всьому світі вже доведена на протязі не тільки десятиліть, а й навіть століть, починаючи з часів Дженнера (1796 р.) та Пастера (1885 р.).

Вірус осповакцини набув значення в медицині завдяки своїй здатності створювати імунітет проти натуральної віспи. Це спостереження Дженнера в 1796 році стало початком профілактичної медицини.

У 1885 р. Пастер щепленням врятував життя хлопчику, якого покусав скажений пес. Невдовзі вакцинація проти сказу перетворилася на звичайну процедуру в медичних закладах всього світу [2].

Якщо спочатку розвиток вакцинології, як медичної галузі, відбувався дуже повільно, то у 20-му сторіччі, особливо в його другій половині, він набув бурхливого характеру. На зміну багатьом моновакцинам прийшли багатокомпонентні комбіновані препарати. На сьогодні у світі виробляються вакцини для профілактики майже 40 інфекційних хвороб і їх кількість щорічно збільшується.

### Дифтерія

Однією з найбільш поширених у Радянському Союзі в післявоєнні роки минулого століття

була вакцинація АКДП (проти кашлюку, дифтерії та правця).

Починаючи з 1936 р., коли розпочалося масове проведення профілактичних щеплень проти дифтерії, спостерігалось закономірне зниження захворюваності на цю інфекцію. За період з 1939 по 1979 рр. захворюваність зменшилась у 650 разів. Такі успіхи в боротьбі з дифтерією викликали серед населення та медичних працівників заспокоєння і, більше того, у засобах масової інформації почали з'являтися заяви про те, що в такій ситуації, коли випадки інфекції не реєструються, щеплення скоріше є шкідливими, ніж корисними. Медичні працівники почали скорочувати кількість щеплень, зменшувати антигенне навантаження, що призвело до зниження рівня популяційного імунітету. І наслідки не забарилися. Уже в 1991–1997 рр. в Україні відбулася епідемія дифтерії, під час якої захворіло близько 20 000 осіб, із них понад 7 000 пацієнтів померло. 80% померлих були взагалі нещепленими або щепленими з порушеннями схеми імунізації. Щоб припинити епідемію, довелося масово імунізувати дорослих та проводити додаткові щеплення дітям.

Було встановлено [5], що застосування вакцин із зниженим вмістом дифтерійного антигену недостатньо в умовах України для формування належного рівня імунного прошарку. Ліквідувати епідемію дифтерії в Україні у 1990-х роках вдалося тільки завдяки масовій імунізації. Крім вакцин російського та українського виробництва, яких не вистачало, щеплення проводили також й імпортованими вакцинами. Після 2000 р. імпортовані вакцини вже почали використовувати і для планових щеплень (Інфанрикс, Тетракок). Крім АКДП-вакцин щепити почали також препаратами, до складу яких входили компоненти проти гепатиту В (Тританрикс Геп В, Інфанрикс Геп В), поліомієліту (Тетракок). Усе більшого поширення набувають вакцини, до складу яких окрім зазначених компонентів входять також антигени проти гемофіліальної інфекції (пента-

© Л.М. Чудна, В.І. Задорожна, І.Л. Маричев, І.В. Демчишина

та гексавакцини). Подальша планова імунізація проти дифтерії вакцинами зі збільшеним вмістом антигену на тлі високого рівня охоплення щепленнями (до 98%) дозволила досягти стійкого зниження захворюваності на цю інфекцію.

Останні 5 років (2008–2012 рр.) вакцини виробництва Франції, Бельгії становили 86–97% від загальної кількості препаратів цього виду.

Починаючи з 2008 р., рівень охоплення щепленнями почав зменшуватися (табл. 1) і став значно нижче за рекомендований ВООЗ (<95%). Найгірші показники вакцинопрофілактики мали місце в 2010–2011 рр.

Проте захворюваність на дифтерію продовжувала знижуватись і в 2012 р. була найменшою — всього 5 випадків. Це можна пояснити тим, що попередні щеплення, зроблені до 2009 р., забезпечили на якийсь проміжок часу стійкий імунітет серед дитячого населення. Крім того, природна сприйнятливості цієї інфекції становить лише 20%. Обидва ці фактори ще якийсь час дозволять стримувати інтенсивність епідемічного процесу. Але прогноз у разі продовження такого стану вакцинації (менше 90%) закінчиться невдовзі новим ускладненням епідемічної ситуації. Крім того, в Україні вже багато років не забезпечується виконання календаря щеплень щодо дорослих та 18-річних осіб. Так, у 2011 р. дорослих було щеплено лише 9,6%, 18-річних — 17,5%. Серед загальної кількості хворих на дифтерію, зареєстрованих в 2008–2012 рр., дорослі складали 80%, діти — лише 20%. У 2012 р. загальна кількість поставок вакцин була достатньою (більше ніж в 2006–2008 рр.), однак рівень щепленості продовжував залишатися низьким.

У світі також захворюваність на дифтерію є здебільшого низькою. В Європі випадки цієї хвороби протягом останніх 5 років реєструвалися лише в Нідерландах (138 випадків у 2012 р.), Польщі, Естонії, Німеччині, Росії. Високий рівень захворюваності спостерігається в Індії та Індонезії.

### Кашлюк

Розповсюдженість кашлюку у світі є значно більшою, ніж дифтерії. У 2000 р. Європейське регіональне бюро ВООЗ прийняло документ “Здоров’я XXI”, згідно з яким запропоновано знизити захворюваність до рівня менше ніж 1,0 на 100 000 населення.

У другій половині 20-го сторіччя була створена цільноклітинна вакцина для профілактики кашлюку. В Україні така вакцина вперше застосована в 1956 р. в Києві. Спочатку це була моновакцина. У подальшому кашлюковий компонент увійшов як складова до адсорбованої вакцини АКДП. Багаторічні спостереження показали дійсний рівень післявакцинальних реакцій на ці препарати. Встановлено, що більшість реакцій з боку нервової системи пов’язані саме з кашлюковим компонентом, і через це в деяких розвинених країнах почали відмовлятися від щеплень для профілактики кашлюку. Це зразу ж призвело до погіршення епідемічної ситуації. Почали реєструватись спалахи кашлюку і навіть летальні випадки.

Ситуацію вдалося виправити створенням вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом (АаКДП).

Починаючи з 1960 р. в Україні щеплення проти кашлюку почали проводити повсюдно. З 1962 р., коли щеплення стали масовими, відбулося зниження захворюваності на кашлюк, яка за період з 1955 по 1965 рр. зменшилася в 53 рази, за наступне десятиріччя (1965–1975 рр.) — ще в 15 разів. Подальше зменшення кількості хворих тривало до початку 1990-х років. У період підвищення захворюваності на дифтерію, коли проведення щеплень АКДП-вакциною погіршилося, рівень захворюваності на кашлюк почав зростати і за період з 1981 до 1995 рр. підвищився з 0,06 до 10,2 на 100 000 (у 170 разів). Таким чином, можна простежити чітку залежність захворюваності на кашлюк від стану щеплень.

**Таблиця 1.** Рівень охоплення щепленнями (%) та кількість хворих на дифтерію в Україні (2010–2012 рр.)

Роки	АКДП-3 (до 1 року)	АКДП-4 (старше 18 міс.)	Захворюваність (абс.)
2007	98,0	96,8	81
2008	90,5	86,0	61
2009	81,0	74,3	21
2010	52,5	43,8	17
2011	45,9	55,1	8
2012	75,6	69,1	5

Дуже показовим є той факт, що, коли в 2010–2011 рр. рівень охоплення щепленнями зменшився майже наполовину, захворюваність на кашлюк в 2011 р. підвищилася в 2,8 рази. Індекс епідеміологічної ефективності вакцинопрофілактики кашлюку в 1997–2002 рр. у вікових групах 0–2 та 3–6 років дорівнював 55,1 та 21,5 відповідно [11].

Вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом почали надходити в Україну з 2002 року, спочатку в незначній кількості, а потім їх обсяг із року в рік збільшувався. Так, у 2002 р. вакцини з ацелюлярним компонентом становили 1% від загальної кількості вакцин, у 2003 р. — 2,2%, у 2005 р. — 7,2%, у 2008 р. — 35%, у 2009 р. — 75%, у 2011 р. — 100%. У 2012 р. з різних причин в Україні знову почали використовувати поряд з ацелюлярними також вакцини з цілюклітинним кашлюковим компонентом (14%).

Вивчення епідеміологічної ефективності вакцин з ацелюлярним компонентом було проведено у Донецькій області та доведено їх перевагу [12]. Спостерігалось підвищення індексу епідеміологічності у віковій групі 0–2 роки з 55,1% до 89,8% після впровадження АаКДП; менша частка серонегативних до кашлюку серед дітей, щеплених АаКДП, порівняно з щепленими АКДП (40,3±6,3 і 75,0±5,4% відповідно) та вища частка дітей (38,7±6,2 і 14,1±4,3%) відповідно з середнім та високим рівнем антитіл [11].

Протягом 1988–2009 рр. найвища захворюваність на кашлюк реєструвалась у віковій групі 0–2 роки (87,9–48,2 на 100 тис. населення) найнижча серед дорослих (0,7–0,1 на 100 тис. населення).

Найвищий рівень захворюваності серед дітей молодшого віку свідчить про несвоєчасне проведення первинного вакцинального комплексу. Тому необхідно звернути особливу увагу на щеплення дітей 1-го та 2-го років життя. Для цього треба забезпечити своєчасне отримання в повному обсязі вакцин з кашлюковим компонентом та проведення роз'яснювальної роботи серед населення щодо позитивного впливу щеплень на здоров'я дитини.

Щодо розповсюдження захворюваності на кашлюк у світі, то в 2012 р. серед розвинутих країн вона була високою в Канаді (4845 випадків), Ізраїлі (2730 випадків), Японії (4087 випадків), Нідерландах (13552 випадки), у Норвегії (4232 випадки), Польщі (4682 випадки), Росії (7220 випадків). Високий рівень захворюваності на кашлюк останніми роками має місце в Австралії, Індії, Новій Зеландії, країнах Африки та Південної

Америци. В Англії його показники є високими серед новонароджених та дітей першого року життя. Мали місце летальні випадки. Все це спонукало проводити щеплення від кашлюку вагітним жінкам, щоб материнський імунітет забезпечив новонародженим специфічний захист.

В Іспанії за період 1989–2000 рр. серед хворих на кашлюк 90% становили діти, яким ще не виповнилося 6 місяців. Саме у дітей цього віку летальність може досягати 75% [18].

Останнім часом з'явилися нові літературні дані щодо ефективності вакцини з ацелюлярним компонентом. У 2010 році в штаті Каліфорнія було зареєстровано більше 10 тисяч випадків кашлюку, десять осіб померло.

В США нову вакцину почали використовувати з 1997 року. За даними Центру по контролю та профілактиці захворювань (CDC) у 2012 році в США було зареєстровано близько 441 тисячі випадків кашлюку, що пов'язують з введенням нового типу вакцини, більш безпечної, але з обмеженням в часі ефектом. Найбільш хворих спостерігалось у віці 10, 13 та 14 років, 9 випадків закінчились летально.

У зв'язку з цим CDC рекомендувало всім дорослим американцям, включаючи вагітних жінок, пройти ревакцинацію проти кашлюку [16].

Проблему захворюваності та вакцинопрофілактики кашлюку, як в цілому у світі, так і в Європейському регіоні, і в Україні зокрема не можна вважати вирішеною. За даними ВООЗ у світі щороку виникає понад 60 мільйонів випадків цієї інфекції, серед яких близько 500 закінчується летально. Наявність ефективних вакцин для профілактики кашлюку надає людству можливість проводити успішні заходи щодо подальшого зниження захворюваності. Короткий період (10 років) застосування в Україні вакцини з ацелюлярним компонентом ставить перед науковцями та медичними працівниками наступні завдання:

- визначити напруженість імунітету до кашлюку у щеплених АаКДП та термін його збереження.
- у залежності від отриманих результатів вирішити питання про необхідність та термін проведення ревакцинації.
- організувати безперебійне постачання вакцин з кашлюковим компонентом та забезпечити охоплення щепленнями не менше ніж 95% дітей у віці до 24 місяців.

#### Поліомієліт

У середині ХХ століття поліомієліт із відносно рідкісного захворювання перетворився на поширену хворобу. На початку 1950-х років епідемії

поліомієліту реєструвалися в 70 країнах світу. У Радянському Союзі епідемія поліомієліту виникла раптово. У 1955 р. рівень захворюваності в Україні підвищився в 7 разів. У 1958 р. у країні було зареєстровано 3763 випадки цієї інфекції. Зростання рівня захворюваності відбувалося за рахунок швидкого поширення вірусу на нові території. Більше половини випадків супроводжувалося паралічами. У 1959 р. в Україні була розпочата масова вакцинація проти поліомієліту живою вакциною зі штамів Себіна (ОПВ), що вводилася перорально. Лише в 1960 р. було щеплено понад 13 мільйонів осіб. У 1961 р. епідемію поліомієліту було ліквідовано.

З 1960-х років вакцинація проти поліомієліту в Україні стала плановою, що було зафіксовано у календарі щеплень. З 2000 р. перше та друге щеплення проти поліомієліту почали проводити інактивованою вакциною (ІПВ) для дітей із груп ризику згідно з Наказом МОЗ України № 276 від 31.10.2000 р. [7]. Починаючи з 2006 р., ці 2 щеплення було введено як обов'язкові для всіх дітей.

У травні 1988 р. Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я доручила ВООЗ здійснити глобальну ліквідацію поліомієліту. Спочатку 2000 р. було визначено як кінцевий термін сертифікації Земної кулі щодо ередикації поліомієліту. Коли не вдалося цього досягти, термін перенесли на 2005 р., 2008 р. та 2013 р. Однак і сьогодні захворюваність на поліомієліт продовжує реєструватися. Ще залишилося 3 ендемічні країни (Пакистан, Афганістан, Нігерія). Періодично спостерігаються спалахи поліомієліту, викликані "диким" поліовірусом, які виникають у країнах, що деякий тривалий час вважалися вільними від цієї інфекції. Так, у Таджикистані в 2010 р. було зареєстровано 468 випадків поліомієліту, викликаних "диким" поліовірусом типу 1, у Росії — 14, у Туркменістані — 3 випадки [17].

У 2002 р. Європейський регіон ВООЗ, до складу якого входить і Україна, був сертифікований як вільний від поліомієліту. Однак до тих пір, поки "дикий" поліовірус продовжує циркулювати в будь-якій частині світу, не можна виключити можливості його завозу на територію України. У зв'язку з цим належне функціонування системи епідеміологічного нагляду за поліомієлітом/гострими в'ялими паралічами (ГВП) та розробка науково обґрунтованих заходів підтримки статусу держави, вільної від поліомієліту, залишаються вкрай актуальними.

Протягом 1999–2012 рр. в Україні зареєстровано 28 випадків вакцино асоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП). Найбільше їх число спостерігали в 1999 р. (8 випадків), коли розрахунок

показник дорівнював 1 випадок на 430 тис. використаних доз ОПВ. В інші роки частота ВАПП становила від 1 на 3 млн. 450 тис. доз вакцини до 1 на 690 тис. доз, а протягом 2007–2009 рр. випадки ВАПП зареєстровані не були. Той факт, що в 1999 р. було зареєстровано 8 випадків, був вирішальним у прийнятті рішення щодо швидкого впровадження ІПВ. Протягом 2000–2001 рр. було використано близько 400 тис. доз ІПВ для 1-го щеплення та щеплення дітей з груп ризику щодо ВАПП на всіх етапах імунізації. Такі заходи призвели до того, що в 2000 р. кількість випадків ВАПП зменшилася до 5, а в 2001 р. цей показник уже дорівнював 2. Протягом 2002 р. та 2003 р. було зареєстровано відповідно 2 та 1 випадок. У 2004 р. їх кількість збільшилася до 4.

При застосуванні лише ОПВ найбільшу частку ВАПП реєстрували після 1-го та 2-го щеплень. Крім того, випадки ВАПП спостерігалися навіть після 7–9 доз ОПВ. Починаючи з моменту введення до вакцинального комплексу ІПВ, жодна дитина, що отримала 1 або 2 перших щеплення ІПВ, при подальшому переході на ОПВ не захворіла на ВАПП.

Усі випадки ВАПП, починаючи з 2001 р., мали місце або при порушенні схеми імунізації (щеплення ОПВ замість ІПВ), або у невакцинованих дітей, чи тих, що за віком усі щеплення отримали ОПВ. Так, ВАПП спостерігали у 4 дітей, які взагалі не були щеплені проти поліомієліту (діти віком 9 міс., 1 рік, 1 рік 3 міс., 2 роки). Це відбувається за рахунок циркуляції вакцинних поліовірусів як серед людей, так і в об'єктах довкілля.

Протягом 2007–2009 рр., коли система імунопрофілактики в країні функціонувала належним чином з відповідним рівнем охоплення щепленнями (близько 98–99%), випадки ВАПП зареєстровані не були. Також зменшилася кількість ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією, з наступним припиненням їх реєстрації. Починаючи з 2010 р., відбулося різке зниження показника охоплення 3 дозами поліомієлітної вакцини (2010 р. — 79%, 2011 р. — 71%, 2012 р. — 76%). Крім того, у зв'язку з нерегулярною поставкою ІПВ діти почали отримувати перші дози ОПВ. Це відразу відбилося на захворюваності на ВАПП (по 1 випадку в 2010, 2011 та 2012 рр.).

Ураховуючи активні міграційні процеси, постійно існує загроза завозу "дикого" поліовірусу на територію України. Основним засобом, що дозволяє запобігти цьому, є імунопрофілактика. Оцінка стану специфічного популяційного імунітету показала, що найбільша кількість серонегативних



до поліовірусу типу 1 була в Одеській та Рівненській областях, до типу 2 — в Одеській та Херсонській, до типу 3 — у Запорізькій області.

Важливим і найбільш ефективним заходом у після сертифікаційний період є проведення політики імунізації з 95% рівнем охоплення плановими щепленнями дітей усіх вікових груп. За останні 3 роки цей показник жодного разу не був досягнутий (табл. 2)

Наведені дані свідчать про недостатній захист дітей від поліомієліту та серйозну загрозу виникнення спалаху в разі завозу “дикого” поліовірусу [1].

За перше півріччя 2013 року в Україні було щеплено проти поліомієліту 20,1% дітей до року від планових показників, тобто 80% дітей до року не отримали щеплення проти поліомієліту. Для порівняння середній рівень охоплення щепленнями в Європі і США більший за 90%. Низький рівень охоплення щепленнями в Україні створює умови для виникнення спалаху поліомієліту. У разі виникнення такого спалаху до країни будуть застосовані жорсткі санкції, серед яких може бути і обмеження для українців виїзду за кордон [12, 19].

Стратегічна групи експертів ( SAGE) для подальшої успішної боротьби з поліомієлітом вважає пріоритетним напрямком саме вакцинацію. На майбутнє планується вилучення з оральної поліомієлітної вакцини 2-го типу вірусу для зменшення випадків вакцино асоційованого поліомієліту. А також поширити використання ІПВ. SAGE рекомендувала всім країнам забезпечити хоча б одну дозу ІПВ в їхній звичайній програмі імунізації.

Для припинення циркуляції “дикого” поліовірусу та ПВВП у світі планується перехід на використання ІПВ для планової імунізації та бівалентної оральної вакцини (без поліовірусу типу 2) — для локалізації спалахів.

#### Кір

У 1960-х роках в Україні були проведені перші щеплення проти кору. Масовою імунізацією з 1968 по 1972 рр. було охоплено біля 7 млн. дітей. Щеплення робили одноразово моновакциною російського виробництва. Зважаючи на недостатню

ефективність цього заходу, з 1986 р. було введено дворазове щеплення у віці 1 та 6 років.

На початку XXI сторіччя в Україні для проведення щеплень проти кору все ширше замість моновакцини починали застосовувати комбіновані (проти кору, паротиту та краснухи — КПК) французького, бельгійського та індійського виробництва. Частка таких вакцин швидко збільшувалася, а з 2003–2004 рр. усі щеплення проводяться комбінованими вакцинами.

Завдяки вакцинопрофілактиці захворюваність на кір за період з 1968 до 2000 рр. зменшилася в 300 разів, а з 2000 до 2010 рр. — ще в 20 разів. Навіть на фоні такого значного успіху збереглися деякі особливості епідемічного процесу цієї інфекції, а саме періодичні підйоми захворюваності та її віковий розподіл. Підйоми захворюваності в Україні спостерігалися в 2001 р. (34,6 на 100 тис.), у 2006 р. (97,7 на 100 тис.) та в 2012 р. (27,9 на 100 тис.). Найвищі її показники продовжували реєструватись у дітей віком до 4 років, що свідчить про несвоєчасне та не в повному обсязі проведення щеплень. Найменша кількість хворих спостерігалася серед дорослих. Проте в останні роки цей показник починає збільшуватись.

У програмному документі Європейського Бюро ВОЗ передбачалося до 2010 р. знизити захворюваність на кір до рівня менше, ніж 1,0 на 100 тис. населення. Однак цього не відбулося і захворюваність на кір реєструється не тільки в Україні, але і в багатьох Європейських країнах. За перший квартал 2013 р. випадки кору були зареєстровані в 26 країнах Європейського регіону (72% хворих не були щеплені).

В Європі виявлено віруси генотипів D8, D4, B3 та A. Найбільша частка хворих, як і в Україні, була у віці до 4 років (24%). Високою була частка хворих серед дорослих (79%), що значно перебільшувала аналогічний показник в Україні (26%). Лабораторно підтверджених випадків в Україні було лише 12% у 2011 р. та 20% — у 2012 р.

Через захворюваність на кір в Європі був запропонований новий Стратегічний план, що передбачає елімінацію кору в окремих країнах

**Таблиця 2.** Охоплення (%) щепленнями проти поліомієліту дітей в Україні (2010–2012 рр.)

Роки	вакцинація\1 рік	ревакцинація\2 роки	ревакцинація\6 років	ревакцинація\14 років
2010	57,3	68,2	91,8	89,7
2011	71,0	76,8	93,0	91,6
2012	73,7	72,0	82,4	85,6

до 2020 р. [14]. Було встановлено, що в 2011 р. 20 мільйонів дітей не отримали свою першу вакцинацію проти кору. У 2011–2012 рр. великі спалахи кору мали місце як в країнах Європи, так і Азії та Африки. Серед них Республіка Конго, Індія, Індонезія, Судан, Сомалі та ін.. Тому Стратегічна група експертів ще раз наголошує, що лише за умови охоплення щепленнями не менше 95% населення можливо очікувати успіху, 1 доза (1-е щеплення) забезпечує рівень захисту не більше ніж 95%, тоді як 2 дози — 99 — 100%. Тому необхідно проводити щеплення дворазово.

В Україні ж в останні роки кількість зроблених щеплень не зростає, а, навпаки, зменшується. Так, якщо до 2007 р. цей показник становив 98 — 99%, то, починаючи з 2009 р., він регулярно почав зменшуватися: у 2009 р. було вакциновано 76%, у 2010 — 56%, у 2011 — 67%, у 2012 — 79%. Рівень ревакцинації в цей період коливався в межах 40–83%. Через те, що завдяки багаторічній вакцинації проти кору в Україні, відсутні летальні випадки, більшість населення, у тому числі і медичні працівники, перестали вважати кір серйозною хворобою. Це вплинуло також і на ставлення до вакцинації, збільшивши кількість відмов із боку батьків.

В Україні протягом 2007–2010 рр. захворюваність на кір поступово знижувалася. У 2009 р. захворіло 30 осіб (21 випадок було зареєстровано серед дорослого населення та 9 — серед дітей у віці від 1 до 14 років ( 5 із них отримали лише 1 щеплення та 3 дітей — 2 щеплення)). У 2010 р. кількість випадків кору становила 39, серед них — 9 дітей віком 1–14 років (1 дитина отримала лише 1 щеплення, 1 дитина — 2 щеплення, 7 — були нещеплені), серед захворілих дорослих та підлітків лише 12 були щеплені. Привертає до себе увагу значна кількість госпіталізованих. Так, у 2010 р. серед 39 захворілих 34 особи було госпіталізовано (87%), у 2011 р. — 68%, у 2012 р. — 71%. Такий значний відсоток госпіталізованих може свідчити про те, що діагноз “кір” становлять здебільшого хворим із тяжким перебігом хвороби, а з легкою формою не завжди звертаються за медичною допомогою.

Рівень вакцинопрофілактики кору в Україні, починаючи з 2008 р., почав знижуватися, що й призвело до чергового спалаху, який мав місце протягом 2011–2012 рр. У 2011 р. захворюваність на кір у порівнянні з 2010 р. збільшилась у 36 разів (захворіло 1333 осіб), у 2012 р. відбулося подальше її зростання ще майже в 10 разів (12746 осіб). Серед дітей віком від 1 до 14 років, захворілих у 2011 р., тільки 32% отримали 1 щеплення та 40% — 2, у 2012 р. ці показники відповідно становили

35% та 23%. Тобто діти віком від 1 до 14 років, які повинні бути вакцинованими та захворіли на кір, у 28–42% взагалі не були щеплені, а більшість отримала лише 1 щеплення, що не гарантує 100% захисту від захворювання.

Рівень захворюваності на кір в Україні залишається високим під час спалахів. Перші роки після епідемічних підйомів за рахунок побутового “проепідемічування” кількість сприйнятливих осіб значно знижується. Декілька років на фоні недостатнього рівня вакцинопрофілактики відбувається накопичування прошарку сприйнятливого населення. Коли цей рівень досягає критичної межі, відбувається епідемічний підйом.

Таким чином, прогноз щодо захворюваності на кір в Україні залишається невтішним. Доки в країні вакцинація проти цієї інфекції буде проводитися не в повному обсязі та несвоєчасно, про елімінацію можна забути.

#### **Епідемічний паротит**

Захворюваність на епідемічний паротит (ЕП) до введення обов’язкових щеплень займала одне з провідних місць серед крапельних інфекцій. Аналіз захворюваності в Європейському регіоні навіть у післящеплювальний період свідчить, що випадки ЕП реєструються в усіх країнах Європейського регіону, крім Германії та Монако.

В Україні вакцинацію проти ЕП було розпочато у 1980 р. [10]. Щеплення робили у віці 12 місяців одноразово вакциною російського виробництва. Це призвело до зниження захворюваності на ЕП у 8,4 рази — із 260,0 на 100 тисяч населення у 1983 р. до 30,8 — у 1993 р.

У 2000 р. було затверджено новий календар щеплень (Наказ МОЗ України № 276), яким передбачено дворазову імунізацію проти епідемічного паротиту у віці 12 місяців та 6 років та додаткову — для хлопчиків у 15 років, які не отримали 2 щеплень. Саме в цей період вводяться комбіновані вакцини КПК. У 2000 р. вони становили 67% від загальної кількості, у 2002 р. — 76%.

Згідно з календарем щеплень від 2006 р. (Наказ МОЗ України № 48) схема щеплень проти ЕП залишилася без змін і тенденція подальшого зниження захворюваності продовжувалася.

У процесі проведення планової імунізації проти ЕП відбуваються такі зміни, як уповільнення циклічності, зниження кількості дошкільних дитячих закладів і шкіл, в яких виявлялися випадки ЕП. Кількість захворілих при виникненні вогнища скоротилась у 3 рази. Коефіцієнт ефективності

вакцини КПК за даними іноземної літератури коливався в межах 75–91% [13, 15].

Значне зниження захворюваності відбулося з 2003–2004 рр., коли в Україні почали проводити щеплення проти кору, паротиту та краснухи переважно комбінованими вакцинами іноземного виробництва (Тримовакс, Пріорікс). Так, рівень захворюваності в 2006 р. у порівнянні з 2000 р. зменшився в 7 разів, протягом останніх 13 років (2000–2012 рр.) — у 32 рази.

Захворюваність на ЕП реєструється серед населення різного віку, проте 95% усіх захворілих становлять діти. Після введення вакцинопрофілактики пік захворюваності перемістився на вікові групи 10–14 та 15–19 років. Багаточисленні дослідження показали, що у більшості хворих ЕП перебігає як генералізована інфекція, частота розвитку ускладнень збільшується пропорційно віку хворих осіб.

У 2011 р. у новому календарі щеплень було відмінено щеплення проти ЕП хлопчиків у 15 років (Наказ МОЗ України № 595), оскільки до цього віку більшість дітей уже повинна була мати 2 щеплення [9].

У 2010 році в Україні відбулося значне погіршення стану вакцинопрофілактики — обсяг охоплення щепленнями зменшився до 56%, ревакцинації — до 40%. У 2011–2012 рр. рівень вакцинації підвищився на 10–15%, але залишався значно нижчим за 95%, що рекомендовано ВООЗ. У 2010–2012 рр. у зв'язку з несвоєчасним та не в повному обсязі постачанням вакцини почала зростати захворюваність серед школярів молодших класів, які здебільшого не отримали ревакцинацію в 6 років. Для подальшого успіху в боротьбі з ЕП необхідно стовідсоткове забезпечення вакциною.

### Краснуха

Краснуха як у світі, так і в Україні до останнього часу залишається актуальною проблемою, що зумовлено не стільки достатньо високим рівнем захворюваності, скільки значною тератогенною дією вірусу, що викликає тяжкі наслідки у вигляді синдрому вродженої краснухи (СВК) у разі інфікування під час вагітності.

Вакцинацію проти краснухи в розвинутих країнах світу розпочали в 1969 р. В Україні вона була введена за календарем щеплень в 1996 р. (Наказ МОЗ України № 14 від 25.01.1996р.). Щеплення робили в 12 місяців та дівчаткам в 15–16 років [6].

Починаючи з 2000 р. (Наказ МОЗ України № 276 від 31.10.2000 р.) обов'язковими стала вакцинація в 12 міс., ревакцинація у 6 років та дівчаткам у 15 років. Крім того, при відсутності щеплення в

6 років пропонувалося зробити ревакцинацію в 11 років. У наступному календарі щеплень (Наказ МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р.) схема вакцинації проти краснухи залишалась без змін [8].

У 2010–2011рр. найвища захворюваність на краснуху в Україні реєструвалася саме у віці 15–17 років [3].

При обстеженні вагітних жінок на рівень гуморального імунітету проти краснухи було встановлено, що кожна шоста жінка не мала захисного рівня імунітету. У віковій групі до 26 років 10% жінок були сприйнятливі до краснухи, а 90% мали високий рівень захищеності. У той же час, серед жінок старше 26 років незахищених було 28%, високий рівень захищеності мали лише 59%. Ця різниця може бути пояснена тим, що 1-ша група мала бути щеплена у 15 років, а 2-га — ні [4]. Таким чином, завдяки вакцинації дівчат у 15 років кількість сприйнятливих до краснухи серед вагітних жінок зменшувалась у 2 рази.

В Україні фактично відсутня діагностика СВК, у такому разі і проблему можна вважати неіснуючою. Через фінансові негаразди та відсутність вакцини з 1996 до 2000 рр. щеплення планово не проводилися. У 2000–2002 рр. охоплення щепленнями коливалося від 30–50%. Починаючи з 2004–2006 рр., цей показник серед дітей до 2 років становив 98,2–99,3%, ревакцинованих у 6 років — 98,8–99,2%, вакцинованих у 15 років дівчат — 81,8–96,6%. За цей період інтенсивні показники захворюваності зменшилися до 47,2; 32,1 та 12,4 на 100 тис. населення відповідно.

Протягом 2009–2012 рр. рівень щеплюваності проти краснухи коливався у межах 56,1–79,7%, ревакцинації — 40,7–83,7%, тобто був значно нижчим за рекомендовані ВООЗ 95%. Зазначене зумовило зростання захворюваності на краснуху в Україні в 2011 р. до 8 проти 5 на 100 тис. населення у 2010 р. У 2012 р. захворюваність збільшилася в 2 рази в Вінницькій та Чернігівській областях, у 3 рази — у Волинській, у 4 рази — у Чернівецькій. Якщо у найближчий час постачання вакцини не покращиться, то рівень захворюваності буде зростати.

Краснуха продовжує реєструватись у багатьох країнах світу. У 1-му кварталі 2013 р. у 12 Європейських країнах було зареєстровано біля 5000 випадків краснухи. Із загальної кількості 38 випадків було лабораторно підтверджено. Найвищий рівень захворюваності реєструвався у віці 15–19 років та серед дорослих.

Стратегічна консультативна група закликає усі країни ліквідувати дефіцит фінансування на

проведення вакцинопрофілактики у повному обсязі [20]. Для цього необхідно:

- забезпечити відповідну політичну підтримку вищих ешелонів влади.
- не допускати недостачі поставок вакцин, що періодично трапляється в нашій країні.
- забезпечити своєчасне реагування на спалахи захворюваності на кір.

### Висновки

1. Зниження рівня охоплення щепленнями закономірно та неухильно супроводжується підвищенням захворюваності на вакцино керовані інфекції, що в недалекому майбутньому може призвести не тільки до спалахів, але й до епідемій.

2. Зменшення рівня вакцинопрофілактики в Україні у 2010–2012 рр. зумовлено несвоєчасним та не в повному обсязі забезпеченням вакцинами.

3. Тільки за умови дворазової імунізації проти краснухи, кору на рівні понад 95% та посилення епідеміологічного нагляду можна говорити про елімінацію цих інфекцій.

4. Серед жінок дітородного віку (17–44 років) частка серонегативних до вірусу краснухи становила 13–17%, серед вагітних — 10–27%. Для запобігання випадків СВК необхідно розробити програму щеплень цього контингенту.

5. Своєчасні та повноцінні щеплення — це єдина можливість захистити населення України від інфекційних хвороб, що керуються засобами специфічної профілактики.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.І. Стан вакцинопрофілактики проти поліомієліту в Україні/В.І. Бондаренко, А.Ю. Фесенко, С.М. Платов. // Профілактична медицина. — 2012. — № 2(18). — С. 11–15.
2. Вирусные и риккетсиозные инфекции человека / Под ред. Т. Риверса и М.П. Чумакова. Москва.—1955. — С. 305–306.
3. Красюк Л.С. Тенденція розвитку епідемічного процесу краснухи в Україні / Л.С. Красюк, Г.А. Біломеря, О.М. Алаєва, І.І. Кисляк // Профілактична медицина. — 2012. — № 2(18). — С. 57–59.
4. Маричев І.Л. Синдром вродженої краснухи: стан проблеми / І.Л. Маричев, Л.М. Чудна, О.Н. Алаєва, Л.С. Красюк, С.І. Брижата // Сучасні інфекції. — 2009. — № 1. — С. 85–90.
5. Мороз Л.В. Изучение иммунологической эффективности применяемых в Украине противодифтерийных вакцин отечественного производства на разных этапах вакцинации / Л.В. Мороз, Л.М. Чудная, В.Г. Оксуюк и др. // Сб. Дитячі інфекції. — 1995. — № 23. — С. 16–21.
6. Наказ МОЗ України № 14 від 29.01.1996 “Про затвердження календаря профілактичних щеплень, основних положень про організацію та проведення профілактичних щеплень, форми подачі інформації про випадок побічної дії, переліку можливих ускладнень і термінів їх виявлення після щеплень, що полягають подальшому розслідуванню”.
7. Наказ МОЗ України № 276 від 31.10.2000 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні”.
8. Наказ МОЗ України № 48 від 03.02.2006 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів”.
9. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості обігу імунобіологічних препаратів”.
10. Приказ Минздрава СССР № 50 от 1980 г. “О календаре профилактических прививок и основных положениях об их организации”.
11. Романенко Т.А. Системний аналіз сучасного епідемічного процесу кашлюку та удосконалення епідеміологічного нагляду // Автореферат дис. на здобуття наук. ступ. д. мед. н., Київ. — 2012. — С. 15.
12. Эпидемиологическая справка ВОЗ. — 2013. — № 2. — С. 23.
13. Baum S. Mumps virus / S. Baum, N Hitman // In Mandellos Infections diseases and their etiologic agents (Part 3) New York. Principles and Practice of Infectious diseases Fourth Edition. — 1995. — P. 1496–1505.
14. Margaret Wente. Measles is back. Режим доступу: <http://www.article1335933>
15. Measles, mumps and rubella vaccination status of school beginners in Munch // Sozial und Preventivmedizin. — 1997. — Vol. 42. — № 3. — P. 133–143. Режим доступу: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/09/06/088mumps/>
16. Polio this week — As of Wednesday 26 October 2011. Режим доступу: <http://www.polioeradication.org/Data-and-monitoring/P.O>.
17. Soler P.P. Malignant Pertussis. Report of three cases. / P.P. Soler, P.S. Canadas, P.S. Dominique // Abstr.21 Annual meeting of the European society for pediatric infections diseases. Giardini NAXOS. Taormina-Sicily, 2002–2003. — P. 40. Режим доступу: <http://www.Epidemnews.ru/6592>
18. Weekly Epidemiological record №1–2013.88.P1–16 Режим доступу: <http://www.who.int/wer>

### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ, УПРАВЛЯЕМЫМИ СРЕДСТВАМИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Л.М. Чудная<sup>1</sup>, В.И. Задорожная<sup>1</sup>, И.Л. Маричев<sup>1</sup>, И.В. Демчишина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ СЭС МОЗ Украины

В работе приведены ретроспективные данные по заболеваемости актуальными инфекциями (дифтерия, полиомиелит, коклюш, корь, эпидемический паротит и краснуха) в Украине и мире,

проведен анализ епидситуації цих інфекцій в до-і післявакцинальний період. Определены главные факторы ухудшения епидситуації в Україні і роль вакцинації в системі епиднагляду за інфекціями, котрі контролюються засадами специфічної вакцинопрофілактики.

**Ключевые слова:** вакцинопрофілактика, епидситуація, дифтерія, поліомієліт, коклюш, корь, епідемічний паротит, краснуха.

## VACCINE AND ITS IMPACT ON THE INCIDENCE OF INFECTIONS MANAGED BY MEANS OF SPECIFIC IMMUNIZATION

L.M. Chudna<sup>1</sup>, V.I. Zadorozhna<sup>1</sup>, I.L. Marychev<sup>1</sup>, I.V. Demchishina<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>SI SES Ministry of Health of Ukraine

The paper presents retrospective data on the incidence of topical infections (diphtheria, polio, whooping cough, measles, mumps, and rubella) in Ukraine and in the world, the analysis of epidemiological situation on these infections before and post-vaccination period. Identified the main factors worsening epidemic situation in Ukraine and the role of vaccination in the epidemiological surveillance of infections that are controlled by means of a specific vaccine prophylaxis.

**Key words:** vaccination, epidemic situation, diphtheria, polio, whooping cough, measles, mumps, rubella.

УДК 616-03+611.97+616.718+616.31]:616 — 84

**В.І. Задорожна**

## ХВОРОБА РУК, НІГ І РОТА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

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

*Проблема "хвороби рук, ніг та рота" з кожним роком набуває все більшого значення. Її етіологічними агентами можуть бути ентеровіруси декількох типів, а саме: ентеровірус типу 71 (EV-71), віруси Коксакі А (CV-A2-10, -12, -16, -24), Коксакі В (CV-B1-3, -5) та ЕСНО (Е-4, -18, -19). EV-71 розглядається як високопатогенний збудник, що викликає спалахи та епідемії "хвороби рук, ніг та рота" переважно в Азіатсько-Тихоокеанській частині світу. Однак ризик ускладнення епідемічної ситуації існує для будь-якої країни. У Китаї щорічно протягом 2009-2012 рр. спостерігалось 1,1-1,8 млн. випадків цієї хвороби, зокрема декілька сотень летальних. В Україні EV-71 було вперше ізольовано в 1998 р. від пацієнтів із серозним менінгітом. Натепер у декількох країнах (Китай, Тайвань, Сингапур тощо) проводяться інтенсивні розробки по отриманню вакцин.*

**Ключові слова:** хвороба рук, ніг та рота; ентеровірус типу 71; вірус Коксакі А-16; вакцинопрофілактика.

Протягом 2 останніх десятиріч окремою медичною проблемою, що з кожним роком набуває

все більшої значення, стала „хвороба рук, ніг та рота” (ХРНР) (ящуроподібний синдром), етіологічними агентами якої можуть бути ентеровірус типу 71 (EV-71), віруси Коксакі А (CV-A2-10, -12, -16, -24), Коксакі В (CV-B1-3, -5) та ЕСНО (Е-4, -18, -19) [1, 10, 12, 21, 27]. Серед них домінуюча роль належить EV-71 та CV-A16 із превалюванням розповсюдженості CV-A16 та значущості EV-71, що пов'язано з його вираженим потенціалом до епідемічного поширення, високою патогенністю та, як наслідок, значною часткою важкого клінічного перебігу. Небезпеку становлять тяжкі клінічні форми хвороби, які супроводжуються ураженням нервової, дихальної та серцево-судинної систем, що може проявлятися у вигляді клініки гострого поліомієліту, важкого гострого респіраторного синдрому тощо, та в значному відсотку випадків мають фатальні наслідки.

Ураховуючи повсюдність поширення ентеровірусів зазначених вище типів, їх епідемічний та пандемічний потенціал, медичне та соціально-економічне значення "хвороби рук, ніг та рота", метою

роботи був аналіз її епідеміологічних особливостей та перспективи імунопрофілактики.

Інкубаційний період при ХРНР становить 3–7 днів, а тривалість захворювання при середньотяжкому перебігу без ускладнень — 7–10 днів. Часто першими проявами є гарячка (24–48 годин), може бути також біль у горлі. Пізніше виникають виразки в роті (мигдалики, ясна, внутрішня частина щік), з'являється шкіряний висип на долонях рук і підшвах, іноді — й на сідницях та/або геніталіях. У хворого можуть спостерігатися лише окремі із зазначених симптомів. У деяких випадках може мати місце стрімкий розвиток захворювання з приєднанням неврологічних (менінгіт, енцефаліт, синдром гострого поліомієліту) та дихальних розладів. Серед хворих переважають діти до 10 років (більша частка — до 5 років). Тяжкість перебігу зворотно корелює з віком дітей.

Поліморфізм клінічних проявів ентеровірусної інфекції, пов'язаної з ентеровірусом будь-якого типу, є характерним і для збудників, що викликають ХРНР. Під час спалахів та епідемій цієї хвороби супутньою клінічною формою є герпангіна. Вона може спостерігатися як самостійна нозологічна форма, а може бути синдромом при ХРНР. За даними реєстрації дозорних госпіталів, які здійснюють моніторинг за ХРНР, у світі загальна кількість її випадків разом із герпангіною щорічно становить від 145 000 до 352 000 випадків [14].

Першим збудником, який визначений як етіологічний агент ХРНР, був CV-A16 [2, 18]. Описаний спалах у Торонто (Канада) в 1957 р., коли протягом 4 тижнів захворіло 60 осіб (47 дітей, 13 дорослих). Спалах із кількістю 83 захворілих протягом 3 місяців спостерігали в Бірмінгемі (Англія) у 1959 р. Летальних випадків зареєстровано не було. Пізніше під час спалахів та при спорадичних випадках почали виділяти й інші ентеровіруси.

Серед зазначених вище етіологічних агентів ХРНР за тяжкістю клінічних проявів, високою летальністю та швидкістю поширення EV-71 на тепер розглядають як емерджентний збудник, що характеризується високою патогенністю [26]. Після поліовірусу він займає провідне місце за тягарем для суспільства викликаной ним хвороби. Хоча EV-71 був вперше виділений в 1969 р. під час спалаху в Каліфорнії (США) [19], дані молекулярно-генетичних досліджень та ретроспективного аналізу свідчать про те, що цей вірус вже циркулював у Нідерландах на початку 1963 р. [22]. Останні дослідження молекулярної еволюції цього збудника дають підставу стверджувати, що EV-71 з'явився в

людській популяції близько 1941 р. [20]. Особливої актуальності проблема, обумовлена EV-71, набула для Азіатсько-Тихоокеанської частини світу, де, починаючи з 1990-х років, реєструються спалахи та епідемії ХРНР, етіологічно пов'язаної з EV-71, що спостерігаються з періодичністю 2–3 роки, зокрема й широкомасштабні, при яких основною групою ризику є дитяче населення (Китай, Японія, Корея, Тайвань, Сінгапур, Малайзія, Таїланд, В'єтнам тощо) [9]. Спалахи та епідемії носять переважно поліфілетичний характер, коли на тлі превалювання EV-71 циркулюють й інші ентеровіруси, що теж викликають аналогічні клінічні форми хвороби. На кінець 2010 р. у Китаї загальна кількість зареєстрованих випадків ХРНР становила 3419149, серед яких 1384 закінчилися летально [29]. Узагальнені дані щодо спалахів та епідемій ХРНР, переважно пов'язаної з EV-71, надано в таблиці 1.

Як приклад, що характеризує EV-71 як емерджентний збудник, можна привести спалах ХРНР, що спостерігався в 2012 р. у Камбоджі і з квітня по липень забрав 54 життя (із 78 виявлених хворих) [24]. Лише 9 липня 2012 р. було визначено, що його етіологічним агентом є EV-71. З метою диференційної діагностики проби біологічного матеріалу від хворих також були досліджені на наявність вірусів A(H5N1), Nipah та збудника SARS (з негативним результатом). Це був перший спалах у цій країні, пов'язаний із EV-71, а патогенність збудника виявилася значно вищою за ту, що була відома для даного вірусу раніше.

Для лабораторної діагностики цієї хвороби використовують класичний вірусологічний метод із застосуванням первинних та перещеплювальних клітинних культур, а також молекулярно-генетичні методи. Чутливими до вірусу є новонароджені білі миші, бавовняні щурі, зокрема 3-тижневого віку, сирійські хом'ячки, мавпи [6]. У інфікованих новонароджених білих мишей розвиваються паралічі та міозит із некрозом.

У процесі циркуляції від першого виявлення EV-71 до теперішнього часу він зазнав значних змін. Швидкість еволюції його геному складає  $3,1 \times 10^{-3}$  нуклеотидних заміни на сайт у рік, що характерно і для деяких інших ентеровірусів, наприклад для EV-68, однак цей показник є нижчим, ніж у вірусу ECHO-30 і поліовірусу [28]. EV-71 має 3 генотипи (A, B та C). Генотипи B та C поділяються на підтипи: B1 — 5 і C1 — 5. Динаміка їх появи та циркуляції була показана нами раніше [1]. Натепер обговорюється питання щодо визнання генотипу D, штами-кандидати до якого є подвійними рекомбінантами, що зараз

**Таблиця 1.** Узагальнені дані щодо спалахів та епідемій “хвороби рук, ніг та рота”, переважно пов’язаної з EV-71

Країна, рік	Дані про захворюваність, джерело інформації
Каліфорнія (1969 р.)	20 випадків, 1 летальний [19]
Австралія (1972 р.)	
Японія (1973, 1978 рр.)	
Болгарія (1975 р.)	44 летальні [9]
Угорщина (1978 р.)	45 летальних [9]
Малайзія (1997 р.)	31 летальний [17]
Тайвань (1998 р.)	90000 випадків (разом із герпангіною 129106 випадків), початок липня: 405 важких випадків, зокрема 78 летальних [14, 15]
Австралія (Перс, 1999 р.)	
Корея, Тайвань (2000 р.)	Тайвань — 152 важких випадки, 25 летальних [14, 15, 17]
Сінгапур (2000–2001 рр.)	8 летальних [14]
Малайзія (2000–2003 рр.)	185 важких випадків, 4 летальних [14, 17]
Тайвань (2001 р.)	187 важких випадків, 27 летальних [14]
Тайвань (2002–2005 рр.)	201 важкий випадок, 23 летальних [14]
Угорщина (2000–2008 рр.)	[13]
В’єтнам (південна частина) (2005 р.)	51 важкий випадок, 3 летальних [14]
Китай (2007 р.)	>80000 випадків, 17 летальних [14]
В’єтнам (південна частина) (2007–2009 рр.)	71 летальний випадок [14]
Китай (2008 р.)	Близько 0,5 млн. випадків, 1165 важких, 126 летальних [14]
Монголія (2008 р.)	1600 випадків
Сінгапур (2008 р.)	29686 випадків, 1 летальний [25]
Бруней (2008 р.)	1053 випадки, 92 важких, 2 летальних [14]
Тайвань (2008 р.)	346 важких випадків, 14 летальних [14]
Китай (2009 р.)	>1,1 млн. випадків, 10509 важких, 353 летальних [14]
Китай (2010 р.)	1,8 млн. випадків, близько 27000 важких, 905 летальних [14, 29]
Китай (2011 р.)	1340259 випадків, 437 летальних [11]
В’єтнам (2011 р.)	42000 випадків, 98 летальних
Китай (2012 р.)	1520274 випадків на кінець липня, 431 летальний [11]
Камбоджа (2012 р.)	74 випадків, 54 летальних [24]
Таїланд (2012 р.)	12 581 випадок; 19,8 на 100 тис. населення

розглядаються як такі, що належать до субгенотипів С4b та С4a (пропонується D1a та D1b відповідно). За даними молекулярного часового аналізу, що враховує швидкість еволюційних змін гену VP1, припускають, що вірус цього генотипу існував уже в 1998 р.

Той факт, що вірус натеper уражає переважно населення Азіатсько-Тихоокеанської частини світу, не свідчить про відсутність ризику для тих, хто мешкає в інших регіонах. Дослідження, проведені в Угорщині протягом 2000–2008 рр., показали, що на її території

**Таблиця 2.** Вакцини для профілактики “хвороби рук, ніг та рота”, обумовленої EV-71, що є кандидатами для клінічних випробувань [14]

Розробник (країна)	Вид вакцини	Культура клітин — продуцент вірусу	Генотип/субгенотип EV-71
Beijing Vigoo; CNBG (Китай)	інактивована	Vero	C4
Sinovac (Китай)	інактивована	Vero	C4
PUMC (Китай)	інактивована	KMB-17	C4
National Health Research institutes (Тайвань)	інактивована	Vero	B4
Inviragen (Сингапур)	інактивована	Vero	B

в цей період циркулювали віруси EV-71 та CV-A16 [13]. За даними філогенетичного аналізу збудників, що були етіологічними агентами ХРНР, менінгітів та енцефалітів, штами CV-A16 мали далеко-східне та азіатсько-тихоокеанське походження. 1 штам EV-71, ізольований у 2000 р., належав до генотипу C1, 5 штамів 2004–2005 рр. — до генотипу C4. Віруси зазначених генотипів у саме ці періоди циркулювали в Малайзії, Австралії (C1) та Тайвані (C4), що супроводжувалося спалахами ХРНР. Ці дослідження ще раз доводять відсутність кордонів для збудників та потенційний ризик ускладнення епідемічної ситуації будь-де, зокрема й в Європі, особливо урахувавши той факт, що спалахи ХРНР у минулому столітті були зареєстровані в Болгарії (1975 р, 44 летальних випадки) та Угорщині (1978 р., 47 летальних випадків) [9]. В Україні EV-71 було вперше ізольовано в 1998 р. від пацієнтів із серозним менінгітом [1].

Ураховуючи епідемічну ситуацію, що склалася на сьогодні в країнах Азіатсько-Тихоокеанської частини світу, лише застосування специфічної профілактики може знизити інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції, запобігти циклічним підйомам захворюваності та вплинути на тяжкість клінічного перебігу. Натепер проводяться дослідження щодо розробки специфічної профілактики інфекції, пов'язаної з EV-71. У багатьох країнах Азії здійснюється активний пошук штамів-претендентів для отримання вакцин проти цієї інфекції, які б викликали формування перехресного імунітету

проти різних субгенотипів вірусу. Більшість із них проходять доклінічні дослідження [3, 4, 7, 16]. У Тайвані цільновірionна, інактивована формаліном вакцина показала високу імуногенність на мишах, щурах, кролях та мавпах [5]. У Китаї розпочалися випробування інактивованої вакцини (I фаза, 2011 р.) за участю дорослих (16–22 роки) та дітей (6–15 років) для визначення оптимальної дози препарату та кратності введення [26]. Показано його низьку реактогенність та достатньо високу імуногенність. Вакцини, що є кандидатами для клінічних випробувань, наведені в таблиці 2.

**Висновок.** “Хвороба рук, ніг та рота” як медична проблема протягом 2 останніх десятиріч з кожним роком набуває все більшого значення. Її етіологічними агентами можуть бути ентеровірус типу 71 (EV-71), віруси Коксаки А (CV-A2-10, -12, -16, -24), Коксаки В (CV-B1–3, -5) та ЕСНО (Е-4, -18, -19). Серед них домінуюча роль належить EV-71 та CV-A16. EV-71 на сьогодні розглядається як вископатогенний збудник, що викликає спалахи та епідемії „хвороби рук, ніг та рота” переважно в Азіатсько-Тихоокеанській частині світу. Тільки у Китаї щороку протягом 2009–2012 рр. мало місце понад 1 млн. випадків цієї хвороби. В Україні EV-71 було вперше ізольовано в 1998 р. від пацієнтів із серозним менінгітом. Перспектива отримання вискоефективних вакцин дозволяє сподіватися на контроль над епідемічним процесом інфекції, викликаній цим збудником, у найближчому майбутньому.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Фролов А.Ф. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций. / А.Ф. Фролов, В.И. Задорожная — ДИА: Киев, 2010. — 280 с.
2. Alsop J. “Hand-and-mouth disease” in Birmingham in 1959. / J. Alsop, T.H. Flewett, J.R. Foster // — Br. Med. J. — 1960. — № 2. — P. 1708–1711.
3. Bek E.J. Formalin-inactivated vaccine provokes cross-protective immunity in a mouse model of human enterovirus 71 infection / E.J. Bek, K.M. Hussain, P. Phuektes et al. // Vaccine. — 2011. — Vol. 29. — P. 4829–4838.
4. Chen P. Molecular determinants of enterovirus 71 viral entry: Cleft around GLN-172 on VP1 protein interacts with variable region on scavenger receptor B 2 / P. Chen, Z. Song, Y. Qi et al. // Journal of Biological Chemistry. 2012. — Vol. 287, № 9. — P. 6406–6420.
5. Chou A.H. Pilot scale production of highly efficacious and stable enterovirus 71 vaccine candidates / A.H. Chou, C.C. Liu, C.-P. Chang et al. // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7, № 4, art. no. e34834. — <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034834>



6. *Chumakov M.* Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. / M. Chumakov, M. Voroshilova, L. Shindarov et al // Arch. Virol. — 1979. — Vol. 60. — P. 329–340.
7. *Chung Y.* Immunization with virus-like particles of enterovirus 71 elicits potent immune responses and protects mice against lethal challenge. / Y.C. Chung, M.S. Ho, J.C. Wu et al. // Vaccine. — 2008. — Vol. 26. — P. 1855–1862.
8. *Coz C.L.* Cambodia EV 71 outbreak: Did children die from the use of steroids? / C.L. Coz // Azian correspondent.com. — Jul 16, 2012. — Режим доступу: <http://asiancorrespondent.com/85900/cambodia-killer-ev71-disease/>
9. Epidemiological update: Fatal paediatric infections associated with enterovirus 71 in Cambodia April–July 2012, and hand, foot and mouth disease in Asia.—ECDC. — 2012. — Режим доступу: <http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news>
10. *Gopalkrishna V.* Circulation of multiple enterovirus serotypes causing hand, foot and mouth disease in India. / V. Gopalkrishna, P.R. Patil, G.P. Patil, S.D. Chitambar // J. Med. Microbiol. — 2012. — Vol. 61, № 3. — P. 420–425.
11. Hand, foot and mouth disease // From Wikipedia, the free encyclopedia. — [http://en.wikipedia.org/wiki/Hand,\\_foot\\_and\\_mouth\\_disease#cite\\_note-24](http://en.wikipedia.org/wiki/Hand,_foot_and_mouth_disease#cite_note-24)
12. *Hu Y.F.* Complete genome analysis of coxsackievirus A2, A4, A5, and A10 strains isolated from hand, foot, and mouth disease patients in China revealing frequent recombination of human enterovirus A / Y.F. Hu, F. Yang, J. Du et al. // J. Clin. Microbiol. — 2011. — Vol. 49. — P. 2426–2434.
13. *Kapusinszky B.* Detection of non-polio enteroviruses in Hungary 2000–2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16, and echovirus 30 / B. Kapusinszky, K.N. Szomor, A. Farkas et al. // Virus Genes. — 2010. — Vol. 40, № 2. — P. 163–173.
14. *Lee M.S.* Challenges to licensure of enterovirus 71 vaccines. / M.S. Lee, F.C. Tseng, J.R. Wang et al. // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2012. — Vol. 6. — P. 8. — Режим доступу: [10.1371/journal.pntd.0001737](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001737)
15. *Lin T.Y.* Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition / T.Y. Lin, S.J. Twu, M.S. Ho et al. // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 291–293.
16. *Liu C.C.* Purification and characterization of enterovirus 71 viral particles produced from vero cells grown in a serum-free microcarrier bioreactor system / C.C. Liu, M.S. Guo, F.H. Y. Lin et al. // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6, № 5, art. no. e20005. — <http://www.plosone.org/rticle/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020005>.
17. *Podin Y.* Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years / Y. Podin, E.L.V. Gias, F. Ong et al. // BMC Public Health. — 2006. — 6: 180. — <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/6/180>
18. *Robinson C.R.* Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus / C.R. Robinson, F.W. Doane, A.J. Rhodes // Can. Med. Assoc. J. — 1958. — Vol. 79. — P. 615–621.
19. *Schmidt N.J.* An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of central nervous system / N.J. Schmidt, E.H. Lennett, H.H. Ho // J. Infect. Dis. — 1974. — Vol. 129. — P. 304–309.
20. *Tee K.K.* Evolutionary genetics of human enterovirus 71: origin, population dynamics, natural selection, and seasonal periodicity of the VP1 gene / K.K. Tee, T.T. Lam, Y.F. Chan et al. // J. Virol. — 2010. — Vol. 84. — P. 3339–3350.
21. *Teng Z.* Epidemiology and etiology of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, 2009 / Z. Teng, X.J. Tan, J.J. Shao // Bing Du Xue Bao. — 2010. — Vol. 26, № 6. — P. 437–442.
22. *Van der Sanden S.* Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008. / Van der Sanden S., Koopmans M., Uslu G., van der Avoort H. // J. Clin. Microbiol. — 2009. — Vol. 47. — P. 2826–2833.
23. WHO: Hand, foot and mouth disease (HFMD) // Emerging disease surveillance and response: Situation Updates (4 September 2013). — [http://www.wpro.who.int/emerging\\_diseases/HFMD/en/index.html](http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/HFMD/en/index.html)
24. WHO: Severe complications of hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV-71 in Cambodia — conclusion of the joint investigation // Global Alert and Response. — [http://www.who.int/csr/don/2012\\_07\\_13/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/index.html)
25. *Wu Y.* The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains / Y. Wu, A. Yeo, M.C. Phoon et al. // Int. J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 14, № 12. — P. 1076–1081.
26. *Xu J.* EV71: an emerging infectious disease vaccine target in the Far East? / J. Y. Qian, S. Wang et al // Vaccine. — 2010. — Vol. 28, № 20. — P. 3516–3521.
27. *Yang F.* Survey of enterovirus infections from hand, foot and mouth disease outbreak in China, 2009 / F. Yang, T. Zhang, Y. Hu et al. // Virol. J. — 2011. — Vol. 8. — P. 508.
28. *Yip C.C.* Genetic characterization of EV71 isolates from 2004 to 2010 reveals predominance and persistent circulation of the newly proposed genotype D and recent emergence of a distinct lineage of subgenotype C2 in Hong Kong / C.C. Yip, S.K. Lau, J.Y. Lo et al. // Virol. J. — 2013. — Vol. 10. — P. 222. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822185>
29. *Zenga M.* Seroepidemiology of enterovirus 71 infection prior to the 2011 season in children in Shanghai / M. Zenga, N.F.E. Khatib, S. Tu et al. // J. Clin. Virology. — 2012. — Vol. 53. — P. 285–289.
30. *Zhang Y.* Complete genome analysis of the C4 subgenotype strains of enterovirus 71: predominant recombination C4 viruses persistently circulating in China for 14 years / Y. Zhang, X. Tan, A. Cui et al // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 2. — Режим доступу: [e56341](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056341). doi: 10.1371/journal.pone.0056341. Epub 2013 Feb 18. — <http://www.Ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441179>

## БОЛЕЗНЬ РУК, НОГ И РТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В.И. Задорожная

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины” Проблема “болезни рук, ног и рта” с каждым годом приобретает все большее значение. Ее этиологическими агентами могут быть энтеровирусы нескольких типов, а именно: энтеровирус типа 71 (EV-71), вирусы Коксаки А (CV-A2-10, -12, -16, -24), Коксаки В (CV-B1-3, -5) и ECHO (E-4, -18, -19). EV-71 рассматривается как высокопатогенный возбудитель, вызывающий вспышки и эпидемии “болезни рук, ног и рта” преимущественно в Азиатско-Тихоокеанской части света. Однако риск

осложнения эпидемической ситуации существует для любой страны. В Китае ежегодно в течение 2009–2012 гг. наблюдалось 1,1–1,8 млн. случаев этой болезни, в том числе несколько сотен летальных. В Украине EV-71 впервые изолирован в 1998 г. от пациентов с серозным менингитом. В настоящее время в нескольких странах (Китай, Тайвань, Сингапур и других) проводятся интенсивные разработки по получению вакцин.

**Ключевые слова:** *болезнь рук, ног и рта; энтеровирус типа 71; вирус Коксаки А-16; вакцинопрофилактика.*

## HAND, FOOT AND MOUTH DISEASE AND PROSPECT OF ITS SPECIFIC PROPHYLAXIS

V.I. Zadorozhna

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine”, Kiev Value of “hand, foot and mouth disease” problem increases with every year. Its etiologic agents can be enteroviruses of a few types: enterovirus 71 (EV-71), coxsackieviruses A (CV-A2-10, -12, -16, -24), coxsackieviruses B (CV-B1–3, -5) and echoviruses (E-4, -18, -19). EV — 71 examined as a highly pathogenic virus, that causes outbreaks and epidemics of „hand, foot and mouth disease” mainly in Asian and Pacific parts of the world. However the risk of complication of epidemic situation exists for any country. 1,1–1,8 million cases of this disease were in 2009–2012 in China annually, including several hundreds lethal cases. In Ukraine EV — 71 was first isolated in 1998 from patients with aseptic meningitis. Presently intensive developments are conducted for the receipt of vaccines in a few countries (China, Taiwan, Singapore et al.).

**Key words:** *hand, foot and mouth disease; enterovirus 71; coxsackievirus A-16; vaccine prophylaxis.*

УДК 616.921.8:612.017

**Т.А. Романенко**

## ВПЛИВ ДЕЯКИХ ЧИННИКІВ НА НАПРУЖЕНІСТЬ ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КАШЛЮКУ

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

**Встановлено чинники, що статистично значущо впливають на рівень протикашлюкового імунітету: негативно — відхилення від регламентованої схеми, збільшення терміну від останнього щеплення, перенесені хвороби; позитивно — осінній сезон проведення щеплень, використання АаКДП-вакцин.**

**Ключові слова:** *кашлюк, імунітет, чинники ризику, вид вакцини.*

**В**акцинопрофілактика кашлюку має тривалу історію. Широке впровадження щеплень з 1962 р. сприяло зниженню захворюваності на кашлюк більше ніж в 20 разів [4]. Вакцина проти кашлюку (у комбінації з анатоксинами дифтерії і правця) була включена до Розширеної програми імунізації ВООЗ з моменту створення програми у 1974 р., а в 2008 р. близько 80% дітей в усьому світі мали 3 дози

протикашлюкової вакцини. За оцінками експертів ВООЗ, в 2008 р. завдяки глобальній вакцинації проти кашлюку було попереджено близько 687 тисяч випадків смертей [6]. Підраховано, що при відсутності імунізації проти кашлюку у світі щорічно помирало б від цієї інфекції 800 тис. дітей. Ефективність імунізації підтверджується тим фактом, що відміна щеплень проти кашлюку в деяких розвинутих країнах (Японія, Велика Британія, Ірландія, Швеція, Італія, Австралія, Німеччина) призвела до підвищення захворюваності і летальності [5]. Ці обставини зумовили інтенсифікацію досліджень зі створення нового покоління кашлюкових вакцин зі зниженою реактогенністю. Впровадження в практику охорони здоров'я ацелюлярної кашлюкової вакцини є кроком вперед у боротьбі з кашлюком, вона дає можливість захистити дітей групи ризику щодо розвитку несприятливих подій

© Т.А. Романенко

у післявакцинальному періоді, може бути використана як у більш молодших, так і в більш старших вікових групах. Однак, в нашій країні накопичено ще недостатньо результатів власних досліджень ефективності ацелюлярних кашлюкових вакцин.

Нами було проведено імунологічне обстеження населення п'яти областей України у 2008–2010 рр. та встановлено низький рівень популяційного імунітету проти кашлюку [3]. Імунологічна структура населення на різних територіях України мала суттєві відмінності.

**Метою роботи** було визначити причини регіональних особливостей та чинники, що найсуттєвіше впливають на рівень імунітету проти кашлюку.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено імунологічну структуру населення до кашлюку та чинників, що впливають на рівень протикашлюкового імунітету, серед мешканців Донецької області (146 осіб) і Сумської та Херсонської областей (124 особи). Вибірка обстежених була випадкова, незалежно від щепного статусу, однак, включала переважно щеплених проти кашлюку осіб, адже за умов багаторічної планової вакцинопрофілактики вони в популяції становлять більшість. Група обстежених з Донецької області включала всі вікові групи дітей від новонароджених до 14 років у репрезентативній кількості — від 26 до 39 осіб у кожній групі. З інших областей було обстежено населення індикаторних вікових груп (2 роки і 6 років) у кількості від 27 до 39 осіб. На кожну дитину заповнена анкета дослідження, що включала дані медичної документації (форми 063/о “Карта профілактичних щеплень”, 112/о “Історія розвитку дитини”) щодо анамнезу захворювань і щеплень.

Для визначення рівня протикашлюкового імунітету застосували метод ІФА з використанням тест-системи User's Manual Bordetella pertussis/toxin IgG ELISA виробництва Legal Manufacturer: DRG Instruments GmbH, Germany. Постановку ІФА проводили відповідно з інструкцією до тест-системи. Для оцінки результату вираховували середнє значення абсорбції “Cut-off” (CO) і порівнювали його з показниками абсорбції у досліджуваних лунках. Результати ІФА IgG до Bordetella pertussis/toxin були визначені в DU (DRG UNITS) — міжнародних умовних DRG (аббревіатура виробника) одиницях, які рахували за формулою:  $DU = (\text{середнє значення абсорбції дослідженої сироватки} \times 10) / \text{середнє значення абсорбції "Cut-off"}$ .

Нами було розроблено критерії оцінювання рівня протикашлюкового імунітету для використаної

тест-системи User's Manual Bordetella pertussis/toxin IgG, враховуючи інтерпретацію результатів згідно тест-системи та питому вагу серед обстежених осіб таких, у яких отримали негативний, невизначений і позитивний результат, а також середньоарифметичний показник рівня антитіл у серопозитивних [2]. Виходячи з того, що найбільший відсоток позитивних результатів перебував у межах порогового значення та середньоарифметичного значення показників вмісту антитіл, можна умовно виділити декілька груп результатів, які відображають рівень імунітету: серонегативні (антитіла зовсім не визначаються, негативний результат ІФА), незахищені (показник рівня специфічних антитіл визначається нижче порогового значення, тобто у “сірій зоні”), слабкий рівень імунітету, слабо захищені (рівень специфічних антитіл визначається у межах від порогового до показника нижнього статистичного відхилення середньоарифметичного значення, <M-m), середній рівень, захищені (середньоарифметичне значення зі статистичним відхиленням, M+m), високий рівень, високо захищені (вище верхньої похибки середньоарифметичного значення, >M+m). У перерахунку на міжнародні умовні DRG одиниці (DU/мл) рівень протикашлюкового імунітету у даному дослідженні оцінювали за такими критеріями:

- 0,0–8,9 DU/мл — серонегативні особи (імунітет відсутній),
- 9,0–15,0 DU/мл — слабкий рівень імунітету (слабо захищені),
- 15,1–25,0 DU/мл — середній рівень імунітету (захищені),
- 25,1 DU/мл і вище — високий рівень імунітету (високо захищені).

Статистичну обробку результатів проведено в статистичних пакетах “MedStat” [1] і “MedCalc” (MedCalc Software, 1993–2012). З метою встановлення рівня впливу певних чинників на напруженість імунітету проти кашлюку використані методи математичного моделювання (методом побудови логістичних багатofакторних моделей регресії прогнозувалася ознака відсутності імунітету). Побудована в даному дослідженні модель характеризувалася достатньою інформативністю, що оцінювалася за допомогою розрахунку множинного коефіцієнту кореляції, та адекватністю (тобто відповідністю моделі досліджуваному процесу або об'єкту щодо попередньо зазначених умов), що перевірялася шляхом порівняння розрахункового та табличного значень критерію Фішера ( $F_{\text{табл.}} < F_{\text{розр.}}$ ,  $p < 0,05$ ). Для оцінки якості моделі розраховувалися показники її чутливості і специфічності, для оцінки ступеню

впливу факторної ознаки наводився показник відношення шансів (ВШ) та його 95% вірогідний інтервал (95% ВІ). Адекватність моделі перевірялася шляхом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic — ROC). При здійсненні порівняння інтенсивності впливу певних чинників для кількісної оцінки прояву ефекту був використаний показник відношення ризиків (ВР). Для проведення інтервальної оцінки був розрахований 95% вірогідний інтервал (95% ВІ) цього показника [1].

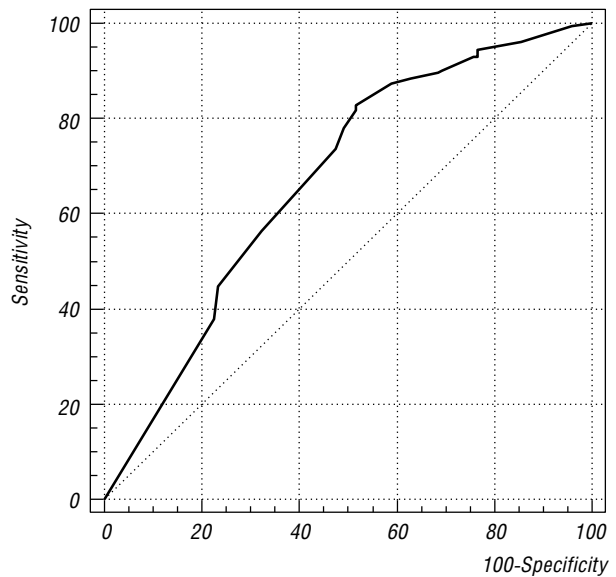
### Результати та їх обговорення

При вивченні чинників, що в найбільшій мірі впливають на рівень збереження специфічних антитіл та індивідуальний протикашлюковий імунітет, були враховані такі ознаки, як проживання обстежених у сільській і міській місцевості; соціально-професійна належність; кількість отриманих протикашлюкових щеплень; термін від останнього щеплення до обстеження; вакцинний препарат, яким щепили дитину; сезон року, в якому проводилися щеплення; вік, у якому розпочато щеплення; дотримання чи порушення схеми вакцинації і ревакцинації; стан здоров'я обстежених: наявність хронічних захворювань, частота і діагноз захворювань за останні півроку до обстеження та інші. Проводився ймовірнісний розподіл цих ознак щодо відсутності протикашлюкового імунітету з оцінкою достовірності одержаних результатів.

Методом покрокового відкидання було виділено чотири ознаки, що найбільш значущо впливали на рівень імунітету проти кашлюку: тип вакцини, якою раніше були щеплені обстежені; дотриманням схеми протикашлюкових щеплень; сезон, у якому розпочато імунізацію проти кашлюку; відношення обстежених до різних соціально-професійних груп населення.

Побудована на цих ознаках модель адекватна ( $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ -квадрат). На рисунку 1 наведена крива операційних характеристик побудованої моделі. Площа під кривою дорівнює  $0,67 \pm 0,03$  (95% ВІ  $0,62-0,72$ ) статистично значущо ( $p < 0,0001$ ) більше 0,5, що підтверджує адекватність моделі. При виборі оптимального порогу прийняття/відкидання моделі чутливість її склала 56,5% (95% ВІ 49,8–62,9%), специфічність — 67,7% (95% ВІ 58,8–75,5%).

Проведення аналізу методом побудови логістичних моделей свідчить, що чітких відмінностей рівня імунітету проти кашлюку в сільських і міських дітей не було.



**Рисунок 1.** Крива операційних характеристик показників якості чотирифакторної логістичної моделі регресії прогнозування відсутності імунітету проти кашлюку

На частоту формування серонегативного стану у популяції обстежених дітей впливав вид вакцинного препарату, яким вони щепилися раніше. Виявлено, що діти, які отримували АаКДП, мали вищий рівень імунітету порівняно з дітьми, щепленими АКДП (серонегативних —  $14,1 \pm 4,3\%$  і  $38,7 \pm 6,2\%$  відповідно, осіб з середнім і високим рівнем імунітету —  $75,0 \pm 5,4\%$  і  $40,3 \pm 6,3\%$  відповідно). При використанні АаКДП-вакцини ризик продукції недостатнього рівня імунітету знижувався ( $p = 0,035$ ) з відношенням шансів 0,52 (95% ВІ 0,28–0,95). Тобто, при введенні АаКДП-вакцини можливість, що дитина може залишитися серонегативною чи втратити імунітет з часом знижується у 0,52 разу.

Беручи до уваги те, що в літературі з'явилися повідомлення про значне підвищення рівня захворюваності на кашлюк останнім часом в країнах, які тривалий період використовують АаКДП (США, Англія та інші), а також припущення, що воно пов'язане з переходом з цільноклітинної вакцини на ацелюлярну, треба констатувати, що дійсне дослідження дало змогу встановити достатньо високу імунологічну ефективність АаКДП-вакцини в Україні в сучасний період. На даному етапі достатнє забезпечення населення та широке використання АаКДП наряду з АКДП буде сприяти підвищенню імунологічної та епідеміологічної ефективності вакцинопрофілактики кашлюку в Україні.

Оцінюючи зв'язок між дотриманням схеми протикашлюкових щеплень і станом специфічного імунітету у дітей, враховували кратність отриманих

щеплень, вік початку вакцинації, інтервал між введенням вакцини. Виявлено, що в осіб, щеплених без відхилень від регламентованої схеми, рівень імунітету був вищим. Серед дітей з порушеною схемою щеплень було в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) менше імунних осіб (концентрація антитіл вища за 15,0 DU/мл) порівняно з правильно щепленими особами ( $42,6 \pm 3,9\%$  і  $67,2 \pm 5,6\%$  відповідно), а серонегативних — в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) більше ( $57,4 \pm 4,2\%$  і  $32,9 \pm 3,9\%$  відповідно). Діти, яким щеплення проти кашлюку було проведено з дотриманням регламентованої схеми, кратності, терміну, мали менший ризик відсутності імунітету ( $p = 0,033$ ), відношення шансів 0,59 (95% ВІ 0,35–0,96), тобто можливість, що правильно щеплена дитина може залишитися серонегативною знижується у 0,59 рази.

Імовірність втрати імунітету з плином часу особами, яких було щеплено з порушенням схеми щеплень, значно вища порівняно з правильно щепленими, бо рівень імунітету змінювався залежно від терміну, що минув від останнього протикашлюкового щеплення. У найближчі строки (0–5 місяців) після імунізації відсоток серонегативних був найменшим —  $20,0 \pm 2,1\%$ . Через 6–11 місяців він зріс до  $35,7 \pm 3,5\%$  та зберігся на такому ж рівні через 1 рік. Далі із збільшенням терміну цей показник поступово підвищувався і через 4–5 років після останньої специфічної імунізації, тобто у віці приблизно 6–7 років, частка серонегативних була найвищою —  $58,3 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У термін,

довший за 6 років, відсоток незахищених проти кашлюку дещо знижувався ( $48,0 \pm 3,8\%$ ) тому, що на імунний прошарок дітей більш старшого віку, імовірно, сильніше впливало природне “проепідемікування” при спілкуванні у шкільних колективах, ніж отримані у минулому щеплення.

При проведенні аналізу підтверджена залежність рівня імунітету від сезону, в якому було проведено щеплення проти кашлюку. Встановлено, що діти, яким щеплення проти кашлюку було проведено восени, мали менший ризик відсутності імунітету ( $p = 0,03$ ), відношення шансів 0,57 (95% ВІ 0,34–0,94). Тож, з метою зниження ризику формування недостатнього рівня протикашлюкового імунітету (серонегативних осіб) доцільно рекомендувати щепити дітей в осінні місяці року.

Ще однією ознакою, від якої залежала частота виявлення серонегативних осіб серед обстежених, є належність їх до різних соціальних груп. Встановлено, що ризик відсутності імунітету зменшується ( $p = 0,026$ ) з відношенням шансів 0,75 (95% ВІ 0,59–0,97) у соціальних групах дошкільники, які не відвідують ДДЗ, студентів Вишів і технікумів, медичних працівників відносно групи дітей ДДЗ, які відвідують ДДЗ, школярів, новонароджених та їх матерів.

Нами також проведено вивчення показників протикашлюкового імунітету в залежності від кратності інфекційних захворювань (ГРВІ, отит, кон’юнктивіт, бронхіт, пневмонія та ін.), на які хворіли діти за останні півроку до обстеження рівня імунітету (рис. 2).

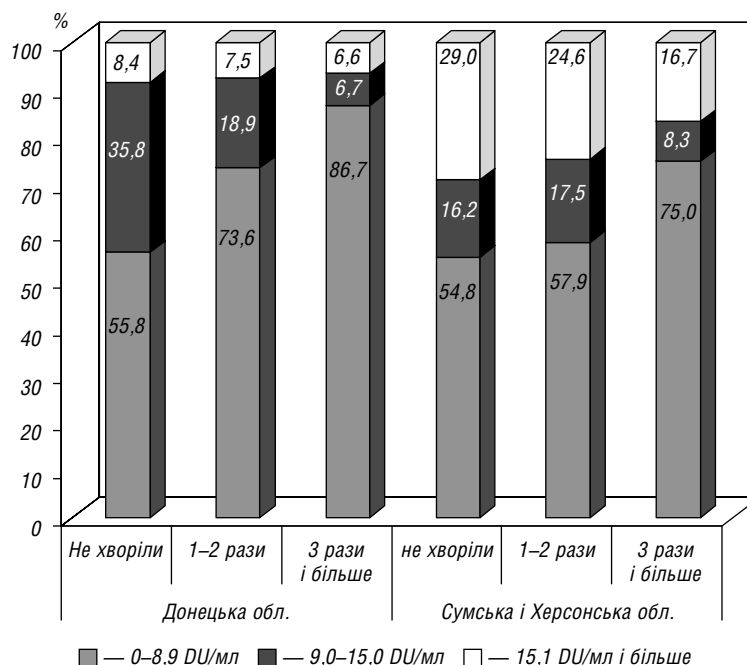


Рисунок 2. Імунологічна структура до кашлюку дітей в залежності від частоти захворювань за півроку до обстеження

Серед дітей Донецької області відсоток серонегативних поступово підвищувався із збільшенням кратності захворювань. Серед обстежених Сумської і Херсонської областей цей показник не відрізнявся у групах дітей, які не хворіли та хворіли 1–2 рази. Зниження імунітету виявлено у групі дітей, які хворіли 3 і більше разів, відсотком серонегативних був в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) вищим порівняно з дітьми, які не хворіли. За даними літератури відомо про негативний вплив перенесених інфекційних та неінфекційних захворювань на стан специфічного імунітету проти кору, дифтерії, правця. Результати наших досліджень підтверджують такий вплив на рівень протикашлюкового імунітету.

В дітей, що мешкають у Донецькій області встановлена швидша та інтенсивніша втрата анти-тіл проти кашлюку порівняно з дітьми північного і південного регіонів під впливом перенесених інфекційних хвороб, з віддаленням від часу імунізації, та інших чинників, що вивчалися. Як найбільш імовірну причину цього феномену можна припустити негативний вплив екологічних факторів довкілля у високо урбанізованому та промислово розвинутому східному регіоні.

### Висновки

Методом побудови логістичних багатофакторних моделей регресії встановлено чинники, що статистично значущо впливають на рівень протикашлюкового імунітету: тип вакцини, якою раніше були щеплені обстежені; дотриманням схеми протикашлюкових щеплень; сезон, у якому розпочато імунізацію проти кашлюку; відношення

обстежених до різних соціально-професійних груп населення.

Діти, що отримували АаКДП-вакцини, мали вищий рівень імунітету порівняно з дітьми, щепленими АКДП-вакцинами. В осіб, імунізованих проти кашлюку без відхилень від регламентованої схеми щеплень, імунітет був кращим, імовірність втрати з плином часу імунітету в осіб, яких було щеплено з порушенням схеми щеплень, значно вища порівняно з правильно щепленими. Із збільшенням терміну від останнього щеплення відсоток серонегативних до кашлюку осіб поступово підвищувався і через 4–5 років після останньої специфічної імунізації, тобто у віці приблизно 6–7 років, частка серонегативних була найвищою (вікова група ризику).

**Перспективи подальших досліджень** полягають в удосконаленні організації імунологічного моніторингу за кашлюком на державному рівні, уніфікованому виборі методів дослідження та діагностичних тест-систем, розширенні вікових груп та територій при вивченні імунологічної структури до кашлюку населення України. Необхідно визначити вплив чинників, що вивчалися в дійсному дослідженні, на інших територіях країни, а також вплив інших чинників, що ще не вивчалися, наприклад, екологічні умови. Потребує більш поглибленого і тривалого вивчення питання імунологічної та епідеміологічної ефективності ацелюлярних протикашлюкових вакцин. Отримані результати необхідно використовувати для цілеспрямованого удосконалення специфічної профілактики кашлюку та подальшого впровадження в практичну роботу закладів охорони здоров'я України.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. — Донецк: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
2. Маричев І.Л. Імуногенність вакцин, їх оцінка / І.Л. Маричев, О.І. Процап, Л.М. Чудна // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 2. — С. 15–18.
3. Результати імунологічного моніторингу кашлюку серед населення п'яти областей України / Т.А. Романенко / Профілактична медицина. — 2011. — № 4(16). — С. 47–53.
4. Тимченко В.Н. Еволюция коклюшной инфекции у детей / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, Г.Я. Ценева. — СПб.: ЭЛСИ-СПб, 2005. — 192 с.
5. Bass J. W. The return of pertussis / J.W. Bass, S.R. Stephenson // *Pediat. Infect. Dis.* — 1987. — Vol. 7. — P. 141–144.
6. Black R.E. For the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis / R.E. Black // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 1969–1987.

### ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОКЛЮША

Т.А. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Установлены факторы, которые статистически значимо влияют на уровень противокклюшечного иммунитета: отрицательно — отклонение от регламентированной схемы, увеличение срока от последней прививки, перенесенные болезни; положительно — осенний сезон проведения прививок, использования АаКДС-вакцин.

**Ключевые слова:** коклюш, иммунитет, факторы риска, вид вакцины.

INFLUENCE OF CERTAIN FACTORS ON THE LEVEL OF ANTIPERTUSSIS IMMUNITY

Romanenko T.A.

M. Gorky Donetsk National Medical University

The statistically significant influence factors on the level of antipertussis immunity were established. There are negative factors — a deviation from the regulated scheme, increasing of the period from the last vaccination, carried diseases in anamnesis; there are positive factors — vaccination at autumn, using of AcellularDTP-vaccines.

**Key words:** pertussis, immunity, risk factors, type of vaccine.

УДК: 303.4+615.371/.616-084:578.833.1(048.83)

**В.Р. Шагинян**

**К ВОПРОСУ О СТРАТЕГИИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

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

*В работе представлены аналитические данные о заболеваемости гепатитом В в странах, использующих различные стратегии вакцинации против этой инфекции. Обобщены результаты современных научных исследований в области иммунопрофилактики гепатита В. Для ретроспективной оценки влияния вакцинации против гепатита В на эпидемический процесс HBV-инфекции использованы результаты исследований, проведенных в Украине. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к стратегии вакцинации против гепатита В в зависимости от эндемичности инфекции.*

**Ключевые слова:** гепатит В, вакцинация, HBV-инфекция, эпидемический процесс.

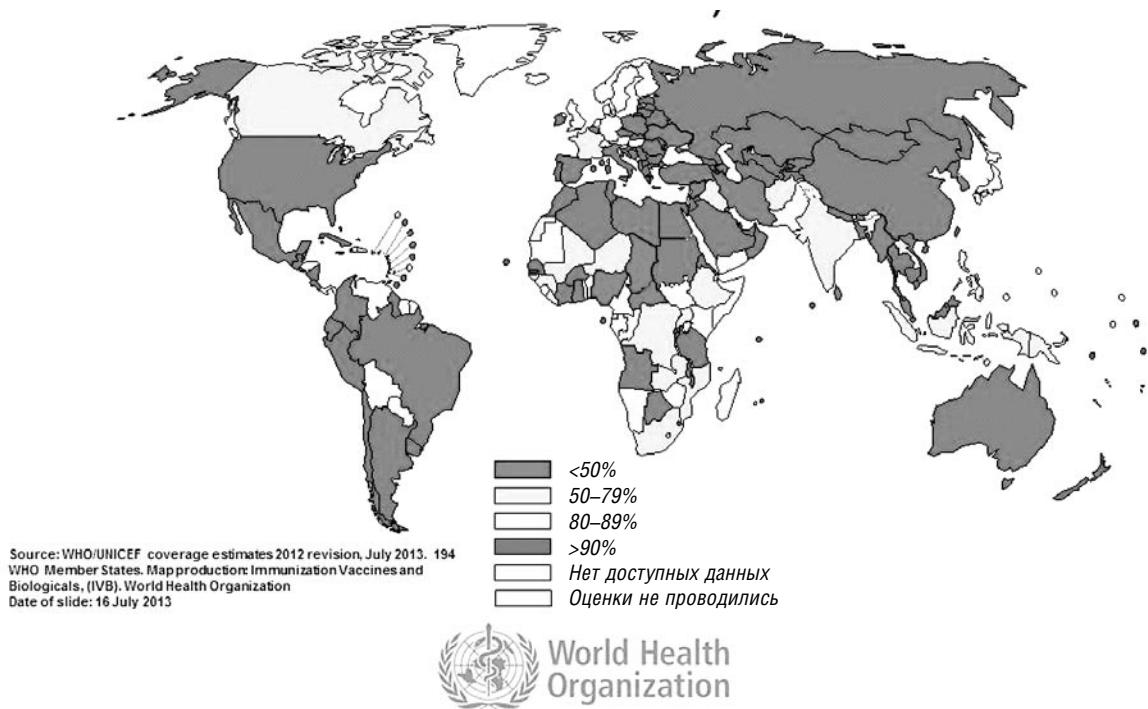
Мировой опыт применения вакцин против гепатита В (ГВ) свидетельствует об их безопасности и высокой эффективности для предупреждения случаев острой и хронической инфекции, вызванной вирусом ГВ (HBV). Ключевой стратегией профилактики хронической HBV-инфекции стала рутинная (всеобщая) вакцинация новорожденных, поскольку известно, что наибольший риск возникновения хронических форм ГВ связан именно с заражением в раннем возрасте, преимущественно в результате перинатального инфицирования. Действенность программ вакцинации новорожденных против ГВ была подтверждена результатами исследований, проведенных в странах, эндемичных в отношении HBV-инфекции. Например, после внедрения программ иммунизации новорожденных в Китае, на

Тайване, Аляске, Гонконге и в ряде других стран существенно уменьшилось бремя болезни: снизилась распространенность, заболеваемость, число случаев тяжелых последствий инфицирования HBV, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы [16, 19, 20, 24, 30]. Достиженные успехи позволили говорить о возможности элиминации и эрадикации HBV-инфекции [13] и послужили основанием для разработки рекомендаций ВОЗ о включении вакцинации против ГВ в национальные календари прививок. К 2009 г. 177 стран мира внедрили универсальную вакцинацию детей против ГВ, в 2008 г. три дозы вакцины получили 69% детей, рожденных в этом году [33]. Согласно последним оценкам ВОЗ (WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revisions, July 2013. 194 WHO Member States), в 7 странах мира 3-ю дозу вакцины получили менее 50% новорожденных, в 24 странах — 50–79%, в 29 странах — 80–89% и в 119 странах — более 90% (рис.).

В последних документах, определяющих позицию ВОЗ в отношении вакцинации против ГВ, рекомендуется следующее: первую дозу вакцины против ГВ все дети должны получить сразу после рождения. Кроме того, охват вакцинацией (привитость) детей против ГВ в течение 24 часов после рождения, является показателем эффективности программ иммунизации [1].

**Цель работы:** установить наличие эпидемиологических и иммунологических обоснований для

© В.Р. Шагинян



**Рисунок.** Охват детей 3-й дозой вакцины (ВОЗ/ЮНИСЕФ)

использования единой стратегии вакцинопрофилактики ГВ в регионах с различной эндемичностью HBV-инфекции.

В соответствии с материалами ВОЗ за 2013 г. [32], календари профилактических прививок в странах Европы различаются по срокам начала вакцинации против ГВ. Среди доступных данных по 45 европейским странам в трех (Австрия, Чехия, Швейцария) первую дозу вакцины получают не новорожденные, а подростки в возрасте 11–15 лет. В Словении вакцинация детей против ГВ начинается в возрасте 5 лет. В 6 странах (Исландия, Ирландия, Финляндия, Нидерланды, Швеция, Великобритания и Северная Ирландия) вакцинации подлежат только группы риска (в том числе дети матерей-носителей HBsAg). В 7 странах (Кипр, Германия, часть Италии, Мальта, Монако, Черногория, Испания), в соответствии с календарем прививок, иммунизацию против ГВ начинают на первом году жизни ребенка, но не при рождении. Таким образом, в ряде стран Европы, характеризующихся невысоким уровнем распространения HBV-инфекции, до настоящего времени стратегией выбора не является рутинная (всеобщая) вакцинация новорожденных. Большинство европейских государств, в которых проводится всеобщая вакцинация новорожденных против ГВ, составляют страны бывшего Советского Союза и Варшавского договора (24 страны из 28, в которых проводится

вакцинация новорожденных). В части этих стран (Албания, Азербайджан, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Туркмения, Узбекистан) вакцинация новорожденных имеет эпидемиологическое обоснование, поскольку распространенность инфекции до внедрения программ вакцинопрофилактики ГВ была высокой (более 8% носителей HBsAg среди населения). В Белоруссии, Болгарии, Грузии, Литве, Румынии, Турции, Черногории распространенность HBV-инфекции расценивалась как средняя (частота выявления HBsAg составляла от 2 до 8%); к странам с низкой эндемичностью HBV-инфекции (менее 2% носителей HBsAg) до начала вакцинации новорожденных были отнесены Армения, Латвия, Российская Федерация, Украина, Хорватия [10]. Таким образом, начало универсальной вакцинации новорожденных против ГВ в ряде стран (1998–2002 гг.) не было обусловлено эпидемиологической ситуацией в отношении HBV-инфекции. В табл. 1 приведены данные Европейского регионального бюро ВОЗ о заболеваемости острым ГВ в некоторых странах бывшего Советского Союза за период 1991–2000 гг. [2], а также наши расчеты эпидемической тенденции заболеваемости, проведенные путем выравнивания динамических рядов методом наименьших квадратов. В большинстве стран с различной интенсивностью эпидемического процесса HBV-инфекции тенденция к снижению заболеваемости ГВ прослеживалась еще до начала



**Таблица 1.** Заболеваемость острым гепатитом В на территории постсоветского пространства в 1991–2000 гг.

Страны	Годы/Заболеваемость на 100 тыс. населения										Рост/ Сниже- ние (%)
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
Азербайджан	25,22	28,04	15,45	8,67	5,77	4,42	4,44	3,87	2,46	2,44	-27,42
Армения	17,23	14,58	14,36	14,34	11,17	10,41	7,98	8,38	7,37	3,97	-12,12
Беларусь	13,68	11,91	12,18	12,72	14,95	16,5	15,76	12,47	9,27	9,29	-2,16
Грузия	37,01	32,26	27,64	19,64	14,72	10,93	9,13	9,35	11,0	9,59	-17,46
Казахстан	31,93	29,29	26,1	24,52	27,82	30,09	30,01	25,7	17,9	22,27	-3,42
Кыргызстан	36,53	32,77	31,88	30,67	28,18	26,56	28,63	26,46	23,47	26,24	-4,00
Латвия	19,96	18,48	16,73	18,18	19,9	17,56	15,33	16,4	18,82	30,11	+2,57
Литва	18,35	16,89	12,83	14,18	14,55	14,37	12,07	13,22	10,63	9,94	-5,49
Республика Молдова	47,31	47,65	47,36	49,8	40,8	30,39	25,95	23,37	19,04	18,29	-11,49
Российская Федерация	17,89	18,02	22,2	26,76	35,43	35,86	36,45	35,64	43,58	42,24	+9,55
Таджикистан	73,63	43,04	33,45	20,96	17,4	16,36	10,04	4,49	5,11	4,88	-28,09
Туркменистан	59,59	39,3	35,14	24,39	23,5	18,45	24,12	11,91	12,86	14,24	-16,45
Узбекистан	146,72	132,69	107,31	83,13	93,05	60,58	55,98	29,62	27,45	29,37	-18,16
Украина	26,21	23,37	25,09	25,16	25,62	23,66	20,09	18,35	16,85	18,99	-4,61
Эстония	7,17	5,77	10,76	15,73	10,69	18,61	40,07	35,41	20,21	31,88	+16,29

вакцинации новорожденных. Среди стран с высокой эндемичностью можно отметить Азербайджан (-27,42%), Таджикистан (-28,09%), Узбекистан (-18,16%); со средней эндемичностью — Грузию (-17,46%) и Литву (-5,49%). Для некоторых стран с низкими уровнями распространенности ГВ в анализируемый период характерным был рост регистрируемой заболеваемости: в Российской Федерации в среднем на 9,55% в год, в Эстонии — на 16,29%.

В период 2002–2011 гг. заболеваемость острым ГВ снижалась практически во всех странах, вне зависимости от проводимой стратегии вакцинации против ГВ. В табл. 2 представлены данные по заболеваемости в некоторых странах, использующих различные стратегии вакцинации [2].

При изучении данных табл. 2 складывается впечатление, что стратегия вакцинопрофилактики ГВ не влияет на динамику и темпы снижения заболеваемости среди населения. Более того, вакцинация только лиц из групп риска, проводимая, например, в Ирландии, оказалась самой эффективной — темп снижения заболеваемости в стране за 2002–2011 гг.

составил -51,17% (самый высокий среди анализируемых стран). В то же время, в некоторых странах с высокой распространенностью HBV-инфекции, судя по показателю эпидемической тенденции (Азербайджан и Таджикистан), проводимую вакцинацию можно считать не эффективной. Однако это не совсем так. Следует учитывать, что темпы снижения заболеваемости в указанных странах были достаточно высокими еще в “довакцинальный” период (1991–2000 гг.). Кроме того, вакцинация новорожденных не может способствовать быстрому снижению заболеваемости населения в целом, учитывая отличия в активности путей передачи HBV и в возрастных группах заболевших. Опять же, показателен пример Ирландии — страны с низкой эндемичностью инфекции: совершенно закономерно, что вакцинация групп риска по инфицированию HBV могла повлиять на общие показатели заболеваемости населения, поскольку случаи ГВ в этой стране регистрировались преимущественно в группах риска. Таким образом, чтобы избежать ошибочных выводов, эффективность вакцинации против ГВ необходимо оценивать не только на

Таблица 2. Заболеваемость острым гепатитом В в 2002–2011 гг.

Страна	Годы / Заболеваемость на 100 тыс. населения										Снижение (%)
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
<i>Всеобщая вакцинация новорожденных</i>											
Азербайджан	н.д.*	1,75	2,11	3,27	н.д.*	4,07	4,57	н.д.*	4,03	2,77	+15,55
Кыргызстан	38,65	14,49	15,17	12,71	н.д.*	12,38	10,52	н.д.*	9,54	9,95	-22,34
Таджикистан	н.д.*	4,49	3,69	3,46	3,76	3,31	4,56	н.д.*	3,85	5,36	-0,69
Республика Молдова	15,4	12,33	11,74	10,91	н.д.*	6,45	5,34	4,21	2,94	3,04	-17,47
Беларусь	6,99	5,85	4,79	3,83	н.д.*	2,84	н.д.*	1,5	1,48	1,34	-22,97
Грузия	5,41	5,6	6,15	6,88	7,29	5,37	4,99	н.д.*	2,39	2,72	-0,35
Литва	7,9	5,07	5,45	4,13	4,74	2,49	2,68	н.д.*	2,14	1,81	-22,07
Российская Федерация	19,58	12,88	10,38	8,6	0,18	5,24	4,01	2,68	2,21	1,71	-25,40
Украина	18,49	14,7	11,34	9,64	7,78	6,31	5,76	5,32	5,17	4,8	-23,41
Эстония	17,92	12,76	9,41	5,8	3,35	3,28	3,95	2,16	1,71	1,19	-38,85
<i>Вакцинация подростков</i>											
Чешская Республика	4,04	3,62	3,84	3,53	2,94	2,97	2,95	н.д.*	2,33	1,82	-6,37
Швейцария	2,24	1,49	1,25	1,00	1,27	1,38	0,73	0,71	0,78	0,91	-14,36
<i>Вакцинация новорожденных HBsAg-позитивных матерей</i>											
Швеция	3,25	4,21	2,81	2,4	1,8	2,18	1,93	н.д.*	1,33	0,94	-14,35
Нидерланды	1,54	2,03	1,82	1,85	1,46	н.д.	1,38	1,22	1,25	1,11	-4,88
Словакия	2,63	2,59	2,05	2,29	2,27	1,9	2,06	н.д.*	2,05	1,7	-4,75
<i>Вакцинация групп риска</i>											
Норвегия	3,98	4,38	4,07	3,14	3,19	2,52	2,16	н.д.*	0,55	1,1	-13,58
Финляндия	3,39	2,03	1,09	0,69	0,7	0,45	0,85	н.д.*	0,88	0,48	-34,90
Ирландия	11,63	13,65	0,88	1,61	2,21	1,22	1,94	н.д.*	1,07	0,99	-51,17

\* — нет данных

основании анализа показателей заболеваемости населения в целом, но также учитывать другие количественные и качественные характеристики эпидемического процесса и, в частности, распространенность инфекции в различных возрастных группах. Кроме того, тенденции в динамике заболеваемости следует рассматривать и сравнивать не только в период проведения плановой вакцинации, но и во временном интервале до ее начала. Следовательно, как разработка стратегии вакцинации против ГВ, так и оценка ее результатов, должны основываться, прежде всего, на региональных характеристиках и особенностях эпидемического процесса HBV-инфекции в отдельной стране.

Анализ результатов исследований, проведенных в Украине с целью оценки влияния вакцинопрофилактики на распространенность HBV-инфекции, показал высокую эффективность плановой вакцинации в отдельных группах населения, в частности — в группе профессионального риска по инфицированию — медицинских работников (МР). По данным Севальнева А.И., заболеваемость ГВ у МР после внедрения программы вакцинации в крупном многопрофильном стационаре снизилась в 4,5 раза [8]. После проведенной вакцинации МР Главного военного клинического госпиталя Украины в течение 5 лет случаи ГВ среди привитых не регистрировались [5]. Аналогичные данные были

получены и в г. Харькове, где заболеваемость МР в результате проведенной кампании вакцинопрофилактики снизилась с 80,4 до 7,9 на 100 тыс. данной профессиональной группы [4]. Опыт массовой вакцинации МР г. Киева показал, что на фоне ее проведения в 2004 г. было достигнуто значительное снижение заболеваемости МР — почти в 6 раз по сравнению с взрослым населением города [3]. Можно утверждать, что вакцинация групп риска по инфицированию HBV является высокоэффективной для предупреждения распространения инфекции, в частности, среди МР.

Однако принятая в Украине в 2000 г. стратегия вакцинации против ГВ, предусматривавшая плановую вакцинацию новорожденных и МР, не оказала значительного влияния на заболеваемость в целом, и даже на заболеваемость детского населения. Несмотря на стойкую тенденцию к снижению регистрируемой заболеваемости острым ГВ как среди населения в целом, так и в отдельных возрастных группах, не следует эти позитивные тенденции объяснять только результатами проводимой вакцинации. Так, при сравнении темпов снижения заболеваемости острыми гепатитами В и С (ГС) в Украине в 2003–2009 гг. в отдельных группах населения оказалось, что они не отличаются, несмотря на плановую вакцинацию новорожденных, проводимую против ГВ. Наиболее выраженные темпы снижения заболеваемости ГВ и ГС отмечены в возрастной группе детей 3–6 лет (–39,65 и –41,55% соответственно), наименьшие — среди взрослого населения. Несмотря на относительно высокий удельный вес детей, получивших полный курс вакцинации (с 2003 по 2009 гг. — не менее 70%), темпы снижения заболеваемости ГВ в возрастных группах 0–2 и 3–6 лет практически не отличались от таковых при ГС [11]. В работе, опубликованной нами ранее [7], было показано, что тенденция к снижению заболеваемости ГВ наблюдалась в Украине во всех возрастных группах населения еще до начала плановой вакцинации против ГВ. Особенно заметной она была среди детей в возрасте 3–6 лет, уровень заболеваемости которых к 2000 г. был наименьшим — 3,7 на 100 тыс. соответствующей возрастной группы, а средний многолетний темп снижения ( $T_{cp.}$ ) — наивысшим — –10,47%.

Сложилось так, что практика всеобщей вакцинации новорожденных в Украине нивелировала особенности ее проведения детям, имеющим высокий риск перинатального инфицирования HBV, в первую очередь, рожденным инфицированными

матерями. Таким детям, как правило, не вводили при рождении специфический иммуноглобулин и даже не всегда проводили полный курс вакцинации, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологического расследования случаев заболевания ГВ детей 0–2 лет. Так, в г. Киеве, начиная с 2001 г. все дети этого возраста, заболевшие ГВ, не прошли необходимый курс вакцинации [9]. Детальный ретроспективный анализ карт эпидемиологического расследования за 2004–2008 гг. позволил установить, что абсолютное число детей данного возраста, заболевших острым ГВ, составило 5 человек, и перинатальный путь инфицирования был установлен для трех из них. Еще в одном случае также нельзя было исключить перинатальное инфицирование, поскольку мать ребенка на момент родов не была обследована на HBsAg и относилась к группе риска по инфицированию HBV (была потребителем инъекционных наркотиков). Таким образом, несмотря на всеобщую вакцинацию новорожденных, к сожалению, не была достигнута ее основная цель даже в столице — г. Киеве: в 80% случаев острого ГВ у детей первых 2-х лет жизни с высокой степенью вероятности можно предположить перинатальное инфицирование. В то же время, именно предупреждение случаев перинатального инфицирования является главной целью вакцинации новорожденных.

Рассматривая вопрос о заболеваемости детей острым ГВ, необходимо учитывать, что клинически выраженные формы заболевания у детей раннего возраста составляют не более 10% от всех случаев инфицирования HBV, в то же время риск развития хронического гепатита у детей, рожденных инфицированными матерями, достигает 90% [12, 34]. На фоне проведения всеобщей вакцинации новорожденных в Украине сохраняется актуальность проблемы хронического ГВ у детей, о чем свидетельствуют результаты последних исследований, проведенных в г. Харькове [4]. Среди больных хроническим ГВ, находившихся на стационарном лечении в Харьковском гепатологическом центре, удельный вес детей составлял 43,6%, в то время как среди больных хроническим ГС — всего 3,0%. При этом среди детей, больных хроническим ГВ, 41,2% приходилось на долю возрастной группы 0–2 года. Следует обратить внимание, что представленные данные относятся к 2010–2011 гг., в то время как вакцинация новорожденных против ГВ в г. Харькове, как во всей Украине, была начата в 2000 г.

Для оценки эпидемической ситуации HBV-инфекции, в настоящее время характери-

зующою переважно прихованим, бессимптомним теченням захворювання, суттєве значення має не тільки вивчення динаміки показників захворюваності, але й її поширеності. Таку інформацію можна отримати при аналізі частоти виявлення серологічних маркерів інфікування HBV—HBsAg і антител до коровому антигену вірусу (анти-HBc), зокрема, в “індикаторних” групах населення, що дає уявлення про “фонові” рівні поширеності інфекції. Для оцінки поширеності HBV-інфекції серед дорослого населення репродуктивного віку коректними можна вважати дані про частоту виявлення HBsAg у вагітних. Слід зазначити, що в Україні, незважаючи на зниження показників реєстрованої захворюваності гострим ГВ, частота виявлення вказаного маркера у вагітних протягом останніх років залишалася практично незмінною, складаючи в 2000 р. 1,20%, а в 2009 р. — 1,25% [11]. Ці дані лише підтверджують очевидний факт, що вакцинація новонароджених не могла впливати на поширеність HBV-інфекції серед дорослого населення, а зниження реєстрованої захворюваності є лише свідченням змін у якості та кількості параметрів епідемічного процесу ГВ, що відбуваються в сучасних умовах, як на паразитарному, так і на екосистемному рівнях.

Більш повне уявлення про епідеміологічну ефективність вакцинації проти ГВ можна отримати при порівнянні серопревалентності HBV-інфекції у привитих і не привитих дітей. В результаті багатокітного дослідження, проведеного в ГУ “Інститут епідеміології та інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (неопубліковані дані), було встановлено, що серологічні маркери інфікування HBV (анти-HBc і HBsAg) були виявлені у (2,3±0,5)% привитих і у (8,0±1,4)% не привитих дітей, при цьому різниця в показателях була статистично достовірною ( $p < 0,005$ ;  $t$ -критерій Стюдента). Коефіцієнт епідеміологічної ефективності вакцинації проти ГВ, розрахований на основі порівняння показників інфікованості привитих і не привитих дітей, склав 71,2%, що підтверджує ефективність застосовуваних вакцин проти ГВ. Однак насторожуючим результатом цього дослідження є відсутність різниць в показателях інфікованості HBV привитих ( $n=107$ ) і не привитих ( $n=98$ ) проти ГВ дітей в віці

10–14 років, серед яких серопревалентність ГВ склала (3,7±1,8)% і (2,0±1,4)%, відповідно. Серологічні знахідки маркерів інфікування HBV у привитих дітей супроводжувалися відсутністю (або втратою) захисних антител (анти-HBs) на протективному рівні. В цілому, серед досліджуваних дітей 10–14 років частка серонегативних в відношенні анти-HBs склала (57,9±4,5)%. Слід підкреслити, що, згідно епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, серед хворих ГВ більш ніж 90% складають особи старше 20 років [6, 9]. Таким чином, не менше половини підлітків, привитих при народженні проти ГВ, досягнувши віку, пов'язаного з підвищеним ризиком інфікування HBV, не будуть мати імунітету проти ГВ, що може суттєво знизити ефективність вакцинації проти ГВ в Україні.

Дані про недостатню захищеність проти HBV-інфекції підлітків, привитих проти ГВ при народженні, підтверджуються також дослідженнями, проведеними в інших країнах. По даним А. Aghakhani і співавт. [21], у 24% дітей, після завершення вакцинації яких пройшло 15 років, відсутні анти-HBs на захисному рівні, що дало авторам підставу рекомендувати введення бустер-дозы вакцини в регіонах з низкою ендемічністю HBV-інфекції. В ряду робіт з регіонів з різною поширеністю ГВ наведені дані про наявність серологічних маркерів HBV-інфекції, що свідчать про інфекційний процес у вакцинованих осіб. Так, в Гамбії через 15 років після імунізації проти ГВ захисний рівень анти-HBs був визначений тільки у 13,8% підлітків, в той же час у 10,1% досліджуваних були виявлені анти-HBc і у 0,7% — HBsAg [18]. Польськими дослідниками було показано, що у 4,5% підлітків, вакцинованих при народженні, виявлялися анти-HBc, а у 1,5% з них — також і HBsAg [22]. По даним китайських дослідників, через 24 роки після вакцинації, початої при народженні, частота виявлення анти-HBs склала 30,2%, HBsAg — 1,0%, анти-HBc — 6,7%, при цьому у 19 з 24 осіб з наявністю анти-HBc була виявлена ДНК HBV, що свідчить про латентну (*occult*) HBV-інфекцію. Також заслуговує уваги той факт, що у одного з досліджуваних через 4 роки після виявлення анти-HBc був виявлений HBsAg [23]. При дослідженні 1214 зразків сироватки крові, отриманих від осіб різного віку, вакцинованих при народженні, було

установлено значительное увеличение с возрастом частоты выявления анти-НВс и ДНК HBV, в том числе с мутациями в S гене, что позволило авторам поднять вопрос о необходимости разработки специальных программ специфической профилактики ГВ у взрослых [15].

В то же время научные доказательства, подтверждающие необходимость широкого внедрения бустер-иммунизации, до сих пор не получены. Полагают, что в регионах с высокой распространенностью HBV-инфекции бустер-иммунизация не является целесообразной, поскольку для лиц, проживающих на этих территориях характерна естественная бустер-реакция (*natural booster response*) — нарастание уровня анти-НВс без ревакцинации, происходящее за счет “контактов” с вирусом на фоне достаточного уровня протективных антител. Это, в свою очередь, способствует усилению иммунного ответа, и при исследовании крови серологические маркеры текущей или перенесенной инфекции практически не обнаруживаются [29].

Таким образом, для того, чтобы вакцинация могла эффективно влиять на распространенность HBV-инфекции, стратегия ее проведения должна определяться особенностями эпидемического процесса в стране. Именно такая стратегия вакцинопрофилактики ГВ была рекомендована экспертами ВОЗ в 2004 г.: “В национальных программах в зависимости от местной эпидемиологической ситуации и программных соображений можно использовать разнообразные схемы иммунизации против гепатита В. Однако в тех странах, где значительная доля ВГВ-инфекции приобретает перинатально, первую дозу вакцины против гепатита В следует вводить вскоре после того, как ребенок родится (<24 часов). В странах, где в перинатальный период ребенок инфицируется ВГВ реже, прежде чем принимать решение об оптимальной схеме вакцинации, следует выявить сравнительную роль перинатального инфицирования ВГВ в общем бремени болезни, а также изучить вопрос о целесообразности и экономической эффективности проведения вакцинации при рождении” [31].

При решении вопроса о выборе стратегии вакцинации против ГВ следует учитывать также данные о причинах и частоте возникновения HBV-инфекции у лиц, иммунизированных против ГВ. На заседании Совета по профилактике вирусных гепатитов (*Viral Hepatitis Prevention Board*), прошедшем в Милане в ноябре 2011 г. [29], было подтверждено, что сероэпидемиологические

исследования, проведенные в разных странах, показали возможность возникновения различных вариантов HBV-инфекции у лиц, ранее привитых против ГВ. В связи с чем, на указанном совещании было предложено стандартное определение термина “прорыв инфекции” (*breakthrough infection*): наличие инфекции у лиц, привитых надлежащим образом, подтвержденное серологическими тестами на HBV-инфекцию (в подавляющем большинстве случаев единственным маркером инфекции являются анти-НВс). Были определены причины, в результате которых может происходить “прорыв инфекции”: неудачная (*failure*) вакцинация; инфекция у детей, рожденных HBsAg-позитивными матерями; появление вирусных мутаций.

Национальная стратегия иммунизации против ГВ должна также учитывать необходимость и целесообразность вакцинации всех новорожденных не только с эпидемиологических позиций, но и с учетом возможности формирования у них достаточного иммунного ответа на вакцину. В последние годы в зарубежной литературе появляются сообщения о том, что протективные антитела быстрее исчезают у детей, вакцинированных при рождении, по сравнению с иммунизированными в более старшем возрасте [14, 17, 25]. По данным Zhu C.L. et al. [23], 31,9% новорожденных, слабо ответивших на иммунизацию, становятся восприимчивы к инфекции в подростковом возрасте. Аналогичные данные, полученные другими авторами [14, 26, 27], все чаще сопровождаются выводом о необходимости проведения бустер-иммунизации подростков, что особенно актуально для регионов с невысокой распространенностью инфекции.

Всеобщая вакцинация новорожденных, прекрасно зарекомендовавшая себя в гиперэндемичных в отношении HBV-инфекции регионах, не может быть столь же эффективной в странах, в которых доминирует половой путь передачи возбудителя инфекции, а наиболее уязвимой возрастной группой являются не дети, а молодые взрослые. Показательны в этом отношении результаты математического моделирования, проведенного в Нидерландах, с учетом частоты половой и перинатальной передачи HBV. Показано, что успех всеобщей вакцинации новорожденных в случае низкой эндемичности инфекции ограничен, и она может предупредить не более 5–10% случаев развития вирусносительства [28].

## Выводы

1. Национальная стратегия вакцинации против ГВ должна основываться на результатах изуче-

ния особенностей региональной эпидемиологии HBV-инфекции (тенденций развития эпидемиологического процесса, ведущих путей передачи возбудителя инфекции, существующих возрастных и поведенческих групп риска по инфицированию и их доли в структуре заболевших).

2. Универсальная вакцинация новорожденных в регионах с невысоким уровнем распространенности HBV-инфекции будет менее эффективной, чем в регионах высокой эндемичности. Это обусловлено тем, что вакцинация не направлена на возрастные группы риска по инфицированию. Предполагаемый “отсроченный” эффект вакцинации будет ниже в связи с утратой иммунологической памяти у части лиц, вакцинированных при рождении.

3. Проведение бустер-иммунизации подростков в дополнение к всеобщей вакцинации новорожденных в странах с невысокой распространенностью HBV-инфекции позволяет повысить эпидемиологическую эффективность иммунопрофилактики, однако данная стратегия может быть экономически не оправданной.

4. Украина, согласно результатам проведенных эпидемиологических исследований, является

страной с относительно невысоким уровнем распространенности HBV-инфекции; возрастной группой риска по инфицированию являются молодые взрослые. Именно в данной возрастной группе необходимо создавать максимальную прослойку защищенных лиц.

5. Существующая в настоящее время в Украине система обследования беременных на наличие HBsAg является основой для создания программы профилактики перинатальной передачи HBV. Новые подходы к вакцинации против ГВ, основанные на приоритетной иммунизации детей из группы риска по перинатальному инфицированию и подростков 11–12 лет, позволят значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск формирования хронических поражений печени у детей раннего возраста.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с долгосрочным сероэпидемиологическим мониторингом программ вакцинации в регионах различной распространенности HBV-инфекции. Необходимо дальнейшее изучение длительности иммунной защиты у привитых, причин “неудачной вакцинации” и случаев “прорыва инфекции”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакцины против гепатита В. Документ по позиции ВОЗ. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int/entity/.../Hepatitis\\_B\\_revised\\_Russian\\_Nov\\_09](http://www.who.int/entity/.../Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09)
2. ВОЗ, Европейское региональное бюро, информационная система по инфекционным заболеваниям (ЦИСИЗ). [Электронный ресурс]. Режим доступа <http://www.euro.who.int/ru/home>
3. Гураль А.Л. Вакцинопрофилактика гепатита В в Украине: проблемы и перспективы / А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 3. — С. 14–23.
4. Коваленко О.С. Прояви епідемічного процесу гепатиту В в умовах проведення вакцинопрофілактики: дис... кандидата мед. наук : 14.02.02. — К., 2012. — 135 с.
5. Курпіта В.І. Епідеміологічні особливості гепатиту В серед персоналу військового лікувального закладу та ефективність вакцинопрофілактики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02. — “епідеміологія” / В. І. Курпіта. — Киев, 2005. — 24 с.
6. Марієвський В.Ф. Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф. Марієвський, О.М. Рубан // Профілактична медицина. — 2008. — № 4. — С. 6–12.
7. Роль вакцинации в снижении заболеваемости гепатитом В на Украине / [Шагинян В., Мариевский В., Гураль А. и др.] // EpiNorth. — 2010. — Vol. 11, № 2. — С. 36–46.
8. Севальнев А.И. Эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов в условиях крупного промышленного региона : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.02.02. — епідеміологія / А.И. Севальнев. — Киев, 2005. — 25 с.
9. Сучасні особливості епідемічного процесу парентеральних вірусних гепатитів у Києві та основні напрямки профілактичних заходів / [Марієвський В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. та ін.] // Профілактична медицина. — 2009. — № 3. — С. 7–16.
10. Укрепление систем иммунизации и внедрение вакцины против гепатита В в странах Центральной и Восточной Европы и в Новых независимых государствах. Отчет о Совещании. Киев. — 2004 г. — 62 с. Режим доступа: <http://www.vhpb.org>
11. Шагинян В.Р. Вакцинация против гепатита В и эпидемиологический процесс HBV-инфекции в Украине / В.Р. Шагинян, А.Л. Гураль, Т.А. Сергеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 6(67). — С. 55–61.
12. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state / [B.J. McMahon, W.L. Alward, D.B. Hall, et al.] // J. Infect. Dis — 1985. — Vol. 151, № 4. — P. 599–603.
13. Chen DS. Toward elimination and eradication of hepatitis B. Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — Vol. 25. — P. 19–25.
14. Hepatitis B vaccination at three months of age: A successful strategy? / [Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al.] // Vaccine. — 2013 Feb 2. pii: S0264-410X(13)00114-X. doi: 10.1016 [Epub ahead of print]
15. Increased seroprevalence of HBV DNA with mutations in the s gene among individuals greater than 18 years old after complete vaccination. / [Lai MW, Lin TY, Tsao KC et al.] // Gastroenterology. — 2012 Aug; 143(2):400–7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.002. Epub 2012 May 10

16. Long-term efficacy of plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in a rural township of Central Taiwan / [Kao JT, Wang JH, Hung CH, Yen YH et al.] // *Vaccine*. — 2009. — Vol. 27. — P. 1858–1862.
17. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town. *Infection*. / [Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B et al.] // *Infection*. — 2012. — Vol. 40(3). — P. 299–302.
18. Long-term protection against HBV chronic carriage of Gambian adolescents vaccinated in infancy and immune response in HBV booster trial in adolescence / [van der Sande M., Waight P.A., Mendy M. et al.] // *PLoS ONE*. — 2007. — № 2(1). — P. 753.
19. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children / [Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, et al.] // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325. — P. 569–574.
20. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska Natives immunized at birth / [Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, et al.] *Pediatr Infect Dis J*. — 2005. Vol. 24. P. 786–792.
21. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen among vaccinated children in a low hepatitis B virus endemic area / [Aghakhani A, Banifazl M, Izadi N. et al.] // *World J Pediatr*. — 2011. — Vol. 7(4). — P. 358–360.
22. *Pokorska-Lis M. Marczyńska M.* [Are teenagers immunized in infancy still protected against hepatitis B?] [Article in Polish] / *M. Pokorska-Lis, M. Marczyńska // Przegl Lek*. — 2010. — Vol. 67(1). — P. 13–17.
23. Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination / [Zhu CL, Liu P, Chen T. et al.] // *Vaccine*. — 2011. — Vol. 29(44). — P. 7835–7841.
24. Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination—China, 1997–2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 May 11;56(18):441–445.
25. *Schillie S.F.* Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: A review. / S.F. Schillie, TV. Murphy // *Vaccine*. — 2012; 12.012. [Epub ahead of print].
26. Significance and anamnestic response in isolated hepatitis B core antibody-positive individuals 18 years after neonatal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. / [Su FH, Bai CH, Chu FY. et al.] // *Vaccine*. — 2012. — Vol. 30(27). — P. 4034–4039.
27. The effects of booster vaccination of hepatitis B vaccine on anti-HBV surface antigen negative children 11–15 years after primary vaccination. / [Yao J, Ren J, Shen L, et al.] // *Hum Vaccin*. — 2011. — Vol. 7(10). — P. 1055–1059.
28. Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. / [Kreizchmar M., de Wit GA, Smits LJ et al.] // *Epidemiol Infect*. — 2002. — 128(2). — P. 229–244.
29. *Viral Hepatitis*. — 2012. — Vol. 20; № 2. — 28 p. [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Premeeting\\_documents/backgrounddoclubjubilana.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Premeeting_documents/backgrounddoclubjubilana.pdf)
30. Waning-off effect of serum hepatitis B surface antibody amongst Taiwanese university students: 18 years post-implementation of Taiwan's national hepatitis B vaccination programme / [Su F-H, Chen J-D, Cheng S-H, et al.]. *J Viral Hepatitis*. — 2008. — Vol. 15 (1). — P. 14–19.
31. *Weekly Epidemiological Record*. — 2004, July. — №.28 (9) ([www.who.int/immunization/Hepatitis\\_B\\_Rus\\_Mar2008](http://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_Rus_Mar2008))
32. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect).
33. World Health Organization, Vaccine-preventable diseases monitoring system, 2009. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/GS](http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS)
34. *Wright T.L.* Introduction to chronic hepatitis B infection / T.L. Wright // *Am. J. Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 101, Suppl. 1. — P. S1–S6.

## ДО ПИТАННЯ ПРО СТРАТЕГІЮ ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ В. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

В.Р. Шагинян

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

У роботі представлені аналітичні дані щодо захворюваності на гепатит В у країнах з різними стратегіями вакцинації проти цієї інфекції. Узагальнено результати сучасних наукових досліджень у галузі імунопрофілактики гепатиту В. Для ретроспективної оцінки впливу вакцинації проти гепатиту В на епідемічний процес HBV-інфекції використані результати досліджень, проведених в Україні. Обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до стратегії вакцинації проти гепатиту В залежно від ендемічності інфекції.

**Ключові слова:** гепатит В, вакцинація, HBV-інфекція, епідемічний процес.

## ABOUT THE STRATEGY OF HEPATITIS B VACCINATION. ANALYTICAL REVIEW

V.R. Shaginian

SI “The Lev Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease NAMS of Ukraine”

The work presents the analytical data on the incidence of hepatitis B in countries with different vaccination strategies. The results of modern research in the field of hepatitis B immunization are submitted. For a retrospective assessment of the impact of hepatitis B vaccination in the epidemic process HBV-infection using the results of studies conducted in Ukraine The differentiated approach to the strategy of hepatitis B vaccination, depending on the prevalence of infection is necessity.

**Key words:** hepatitis B, vaccination, HBV-infection, epidemic process.

УДК 616.915-036.22-084:615.371/.372(100+477)

Т.О. Чумаченко<sup>1</sup>, М.А. Емець<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ КОРУ НА ЕПІДЕМІЧНУ СИТУАЦІЮ В СВІТІ ТА УКРАЇНІ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України, м. Київ

*В статті наводяться дані щодо захворюваності на кір в світі та Україні в сучасних умовах. Спалахи кору вказують на необхідність посилення програм імунізації. Показано недостатнє охоплення щепленнями проти кору населення України. Для досягнення цілей елімінації кору необхідно покращення проведення щеплень.*

**Ключові слова:** елімінація кору, охоплення щепленнями, захворюваність, смертність.

**К**ір — висококонтагіозна інфекційна хвороба, яка відома людству з давних часів. Перший детальний опис клінічної картини кору був зроблений Т. Форрестинсом, Т. Сиденхамом та К. Мортонем в XVII сторіччі в Європі [1, 6]. В історії кору виділяють 4 основних періоди [1, 7]. Перший період — до появи специфічних засобів боротьби — був найбільш тривалим (до 1930-х років), характеризувався широким розповсюдженням інфекції та високою летальністю. В Європі за період 1900–1910 рр. загинули біля 1 млн людей. Другий період тривав в 30-ті роки XX сторіччя, коли для боротьби з кором використовували донорську сироватку. Показники захворюваності залишалися високими, але захворюваність зсунулась в більш старші вікові групи дітей, серопрофілактика вплинула на локалізацію осередків кору та призвела до зниження летальності. Третій період тривав з 1935 р. до середини 1960-х років, коли використовували сульфаніламід та антибіотики для лікування кору. Захворюваність на кір не знизилась, але змінилась частота, характер і тяжкість ускладнень кору бактеріального походження. Початок четвертого періоду пов'язаний з впровадженням вакцинопрофілактики кору [1–6, 13].

В Україні імунізація проти кору стала обов'язковою з 1967 р. [4]. Широке впровадження вакцинопрофілактики дозволило значно знизити захворюваність та смертність, пов'язані з кором. Однак, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), зараз кір залишається однією з найчастіших причин смерті від захворювань, що контролюються засобами вакцинопрофілактики

[8]. Щорічно в світі від кору та пов'язаних з ним ускладнень гине більш 340000 людей, переважно у країнах, що розвиваються [16, 17].

**Метою роботи** була оцінка впливу вакцинопрофілактики кору на епідемічну ситуацію в світі та Україні.

**Матеріали та методи.** Робота проведена за даними ВООЗ, офіційної статистики України, оперативних донесень та звітів про захворюваність на кір, щепленість населення різних вікових груп проти кору та інших документів.

**Результати та обговорення.** В 1974 р. ВООЗ створила Розширену програму імунізації (РПІ), спрямовану на зниження захворюваності і смертності від 6 провідних інфекцій, в тому числі кору, за допомогою вакцинації [1, 5, 6]. Стосовно кору РПІ вплинула на попередження смертності, асоційованої з кором, зниження частоти захворювань, формування популяційного імунітету, обмеження циркуляції вірусу кору. РПІ ставила завдання знизити к 1995 р. захворюваність на кір на 90%, а смертність — на 95% у порівнянні з довакцинальним періодом. Однак, до 1996 р. захворюваність на кір в світі знизилась тільки на 78%, а смертність — на 88% [5, 9]. В 1994 р. в світі проти кору було щеплено 78% дітей, при тому, що вважалось, що для досягнення цілей РПІ необхідно охоплення вакцинацією проти кору в усіх країнах світу не менш 90% [14, 15].

В 1994 р. Американський регіон ВООЗ першим заявив про елімінацію кору до 2000 р. Під елімінацією кору розуміють відсутність ендемічної циркуляції вірусу кору на певній географічній території (наприклад, в регіоні) протягом 12 місяців, при наявності добре функціонуючої системи епідеміологічного нагляду [17]. Передумовою створення програми елімінації кору були наукові дослідження, які свідчили, що кір є строгим антропонозом, при якому немає безсимптомного носійства, корові вакцини безпечні, існуючі програми імунізації мають доведену високу профілактичну ефективність, також враховувався досвід успішної реалізації програм ліквідації натуральної віспи [1–3, 5, 17].

© Т.О. Чумаченко, М.А. Емець



Головним завданням програми елімінації кору в Американському регіоні було припинення місцевої передачі штамів вірусу кору в країнах Північної та Південної Америки, це завдання було успішно виконано. В цей же рік були поставлені нові цілі в боротьбі з кором і в країнах Європи: зниження захворюваності менш 1:100000 населення і ліквідація летальності до 2000 р. Однак, наприкінці 2009 р. в Європейському регіоні ВООЗ почалось широке розповсюдження вірусу кору. Тому виникла необхідність розробити додаткові шляхи для досягнення цілей елімінації кору, і у 2010 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я висунула три рубіжні цілі на шляху до майбутнього викорінення кору, які повинні бути досягнуті до 2015 р.: розширити охоплення першою дозою вакцини, яка містить компонент проти кору в межах регулярної імунізації для дітей у віці одного року до  $\geq 90\%$  на національному рівні і до  $\geq 80\%$  в кожному районі або адміністративній території; зменшити щорічні показники захворюваності на кір до  $< 5$  випадків на один мільйон осіб і підтримувати їх на цьому рівні; знизити рівень смертності від кору, який оцінюється, на  $>95\%$  у порівнянні з 2000 р. [15, 16].

Результатом виконання програм ВООЗ та національних програм країн стало те, що кількість випадків смертей від кору в усьому світі за період 2000–2011 рр. зменшилось на 71% з 542 000 до 158 000 випадків. За цей же період кількість нових випадків захворювання зменшилось на 58% — з 853 500 в 2000 р. до 355 000 випадків в 2011 р. Ці досягнення пов'язані з розширенням охоплення вакцинацією. За оцінками, глобальне охоплення першою дозою вакцини зросло з 72% у 2000 р. до 84% у 2011 р. Кількість країн, в яких застосовують дві дози вакцини для імунізації проти кору, зросло з 97 в 2000 р. до 141 в 2011 р. З 2000 р. масовими кампаніями вакцинації було охоплено більш одного мільярда дітей, з них 225 млн. у 2011 р. [17].

В Американському регіоні ВООЗ вже в 2002 р. була досягнута стійка елімінація кору, зараз наближається до досягнення цілі з ліквідації регіон ВООЗ для західної частини Тихого океану. Однак, великі спалахи кору в останніх регіонах поставили під загрозу досягнення цілі елімінації інфекції на цих територіях. Так, у 2011 р. великі спалахи кору були зареєстровані в багатьох країнах: Демократична Республіка Конго — 134042 випадки; Ефіопія — 3255 випадків; Індія — 29339 випадків; Нігерія — 18843 випадки; Франція — 14949 випадків;

Італія — 5189 випадків; Пакистан — 4386 випадків; Іспанія — 3802 випадки тощо. Більшість з цих країн розташовані у регіонах ВООЗ, які поставили цілі ліквідувати кір до 2015 або 2020 р. [12]. Спалахи кору були зареєстровані в 36 з 53 країн-членів Європейського регіону ВООЗ [10–12].

У зв'язку з погіршенням епідемічної ситуації з кору та неможливості досягнення цілей елімінації у встановлені терміни, ВООЗ і партнери в межах Ініціативи з боротьби з кором та краснухою розробили Глобальний стратегічний план боротьби з кором та краснухою на 2012–2020 рр. В ньому представлена стратегія, яка складається з п'яти компонентів і спрямована на зниження глобальної смертності від кору як найменше на 95% до 2015 р. у порівнянні з рівнем 2000 р. і на досягнення ліквідації кору та краснухи як найменше у п'яти регіонах ВООЗ до 2020 р. Ця стратегія включає: забезпечення високого рівня охоплення вакцинацією; моніторинг розповсюдження хвороби на підставі епідеміологічного нагляду, який підтримується лабораторними даними; забезпечення готовності до спалахів хвороби; прийняття відповідних заходів і ведення випадків захворювання; залучення окремих спільнот і суспільства; наукові дослідження і розробки.

В Україні за період 2000–2012 рр. епідемічний процес кору характеризувався хвилеподібним перебігом, за цей період часу спостерігалось три епідемічних підйоми захворюваності на кір (рис. 1). Захворюваність збільшилась у десятки разів з летальними та випадками важкого перебігу: у 2001 р. захворіло понад 16 тис., у 2006 р. — понад 42 тис., у 2012 р. — понад 12 тис. осіб.

Відомо, що епідемічна ситуація щодо кору залежить від своєчасності та повноти охоплення щепленнями за віком, стану популяційного імунітету. Для запобігання спалахам необхідно забезпечити відповідний колективний імунітет серед усіх вікових груп, що може бути досягнуто безперервним процесом вакцинопрофілактики та охопленням щепленнями не менше 95%. У 2009–2010 рр., коли реєструвалися спорадичні випадки, здавалось є умови для переходу на стратегічний курс, визначений Європейським регіональним бюро ВООЗ щодо ліквідації кору в Україні та сертифікації території, як вільної від кору. Проте, активна антивакцинальна кампанія, яка проводилась в Україні у 2005–2009 рр., сприяла масовим відмовам від щеплень, зменшенню їх обсягів та поступовому накопиченню серед населення когорти сприйнятливих осіб. В останні

## ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ



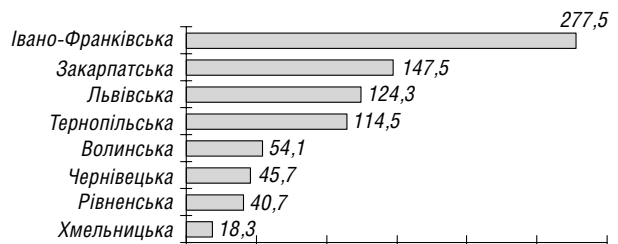
**Рисунок 1.** Кількість випадків кору (абс.) та охоплення вакцинацією (%) населення України за період 2001–2012 рр.

роки в Україні обсяги виконання профілактичних щеплень вакциною проти кору, паротиту та краснухи (КПК) були недостатніми (табл.)

Через значне зниження обсягів вакцинації проти кору, збільшення питомої ваги не імунних осіб, у травні 2011 р. розпочався черговий епідемічний підйом захворюваності на кір. У 2011–2012 рр. захворюваність на кір стала однією з пріоритетних проблем охорони здоров'я України.

У 2011 р. було зареєстровано 1 333 випадків кору, у 2012 р. захворюваність зросла у 9,6 рази, кількість випадків склала 12746, інтенсивний показник дорівнював 27,9 на 100 тис. населення. Лабораторно підтверджено 19,8% випадків кору. Виділення вірусів кору, ідентичних штамам, які до 2011 р. циркулювали у Європі, свідчить про високу ймовірність занесення його в Україну мігруючими особами.

Результати епідеміологічного аналізу показали нерівномірний розподіл випадків кору за територіями. У 2012 р. високі рівні та зростання захворюваності відмічено у 8 областях України (рис. 2): Івано-Франківська (277,5 на 100 тис. населення), Закарпатська (147,4 на 100 тис. населення), Львівська (124,3 на 100 тис. населення), Тернопільська (114,5 на 100 тис. населення), Волинська (54,1 на 100 тис. населення), Чернівецька (45,7 на 100 тис. населення), Рівненська (40,7 на 100 тис. населення), Хмельницька (18,3 на 100 тис. населення).



**Рисунок 2.** Захворюваність на кір в областях України з високим рівнем циркуляції вірусу кору у 2012 р.

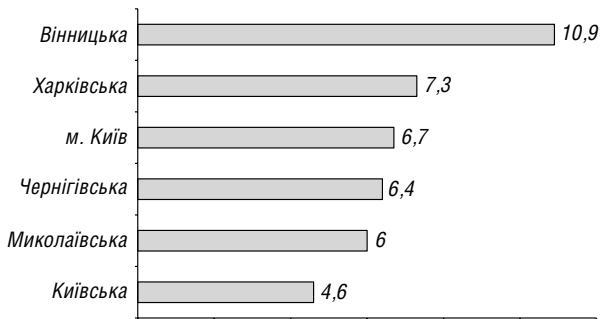
населення), Рівненська (40,7 на 100 тис. населення), Хмельницька (18,3 на 100 тис. населення).

Середні рівні захворюваності на кір виявлялись у 6 регіонах (рис. 3): Вінницька область (10,9 на 100 тис. населення), Харківська область (7,3 на 100 тис. населення), м. Київ (6,7 на 100 тис. населення), Чернігівська область (6,4 на 100 тис. населення), Миколаївська область (6,0 на 100 тис. населення), Київська область (4,6 на 100 тис. населення). У решти регіонів були зареєстровані низькі рівні захворюваності та спорадичні випадки кору.

Аналіз вікової структури захворілих показав, що у 2012 р. хворіли переважно діти до 17 років — 62,2% від числа зареєстрованих випадків кору. Частка дітей до одного року склала 5,5%; 20,8% випадків кору припадало на вікову групу 1–4 роки,

**Таблиця.** Обсяги виконання профілактичних щеплень проти кору, паротиту та краснухи в Україні в 2009–2012 рр.

Роки	КПК-1 (вакцинація) (%)	КПК-2 (ревакцинація) (%)
2009	79,7	83,3
2010	56,1	40,7
2011	67,0	55,6
2012	78,8	83,7

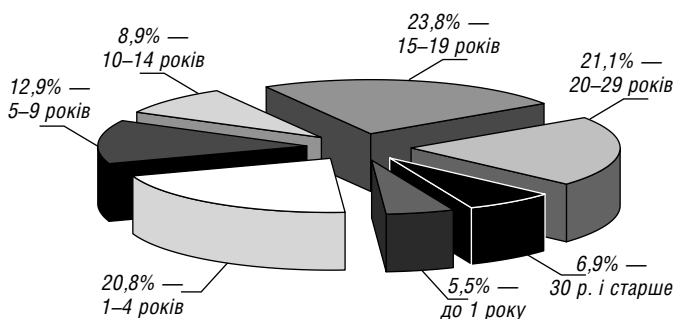


**Рисунок 3.** Захворюваність на кір у регіонах України з середнім рівнем циркуляції вірусу кору у 2012 р.

12,9% випадків — на дітей у віці 5–9 років, частка дітей у віці 10–14 років склала 8,9%, частина осіб у віці 15–19 років дорівнювала 23,8%, 20–29 років — 21,1%, старше 30 років — 6,9% (рис. 4).

Для встановлення причин захворюваності на кір був проведений аналіз щепленості проти кору захворілих. Встановлено, що серед захворілих 3458 (27,1%) осіб не отримали жодної дози вакцини, 2504 (19,6%) осіб одержали тільки одну дозу, 4944 (38,8%) осіб були імунізовані проти кору дворазово, у 1840 випадках (14,4%) число доз не відоме. Найбільше число захворілих, що отримали 2 дози вакцини проти кору, склали особи вікової групи 15–19 років, кількість яких дорівнювала 2282 (46,1%) осіб, що напевно, пов'язано з тривалістю періоду після імунізації, можливими порушеннями холодового ланцюга при транспортуванні та збереженні вакцин 15–18 років тому.

В 2012 р. в Україні працювала місія експертів ВООЗ, ЮНІСЕФ, Європейського та Американського центрів по боротьбі з інфекційними захворюваннями, яка провела оцінку системи управління програмою імунізації, і надала відповідні рекомендації. Експертами відмічено несвоєчасне та нерівномірне забезпечення медичних закладів імунобіологічними препаратами, включеними до календаря профілактичних щеплень, збільшення



**Рисунок 4.** Вікова структура хворих на кір серед населення України у 2012 р.

числа медичних протипоказань, відмов від профілактичних щеплень, наявність осіб, уразливих до захворювань, які можна попередити за допомогою вакцинопрофілактики, які плануються викоринити (кір та поліомієліт). Залишається висока ймовірність подальшої передачі інфекцій чи спалахів захворювань, які можна попередити за допомогою вакцинопрофілактики. Обсяг постачання вакцин є недостатнім для забезпечення високих рівнів охоплення.

Місія ВООЗ також рекомендувала крім покращання стратегії вакцинопрофілактики, для попередження розповсюдженню кору проводити обмежувальні заходи в школах, лікарнях та під час проведення масових заходів: контакти із хворими дозволяти тільки раніше щепленим або перехворілим, уникати контакту немовлят та не щеплених дітей молодшого віку з хворими на кір (краснуху); через високий ризик внутрішньолікарняного інфікування хворих з підозрою на кір госпіталізувати тільки за відповідними показами, обмежити контакти між хворими в амбулаторних відділеннях, де є пацієнти з підозрою на кір. Хворих на кір, що потребують госпіталізації, необхідно ізолювати від моменту появи продромальних симптомів і до закінчення п'ятиденного періоду після появи висипки; медичні працівники, що спілкуються з хворими, підлягають профілактичним щепленням та повинні працювати у захисних масках. Експерти ВООЗ рекомендували, як економічно доцільну стратегію профілактики кору, проведення своєчасного щеплення вакциною КПК дітей згідно з календарем профілактичних щеплень, а також проведення турової (вибіркової) вакцинації дітей, що не отримали планові щеплення.

Для покращення епідеміологічного нагляду за кором рекомендовано оптимізувати звітність (вилучити дані про підозрілі та відмінені випадки), визначити відповідальних осіб за звіти, покращити зворотній зв'язок на всіх рівнях управління.

З метою запровадження рекомендацій місії ВООЗ, в Україні розроблено план заходів щодо удосконалення системи управління програмою імунізації, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15.11.2012 р. № 916. Передбачається скорочення етапів доставки вакцини до споживача, оптимізація холодового ланцюга, забезпечення сучасним холодильним обладнанням, перегляд нормативно-правових актів, навчання пер-

соналу, науковий супровід програми імунізації — всі ці та інші заходи повинні значно покращити систему управління програмою імунізації.

Для подальшого забезпечення і підтримки епідемічного благополуччя в Україні щодо інфекцій, що контролюються засобами специфічної імунопрофілактики, планується забезпечити достатній обсяг охоплення профілактичними щепленнями, рекомендований ВООЗ та закладений у Загальнодержавній програмі з імунопрофілактики, на рівні не менше 95,0%.

Таким чином, встановлено, що в сучасних умовах кір є актуальною проблемою охорони здоров'я як в світі, так і в Україні, що потребує проведення профілактичних заходів для досягнення цілей елімінації кору.

### Висновки

1. Спалахи кору, які реєструються останнім часом в світі, свідчать про необхідність посилення національних систем охорони здоров'я і програм імунізації в країнах світу, в тому числі в Україні.

2. В Україні не завжди спостерігається кореляція між рівнями охоплення першою та дру-

гою дозами вакцини проти кору, показниками захворюваності на кір та даними імунологічного моніторингу стану популяційного імунітету проти вірусу кору.

3. Профілактичні щеплення є пріоритетною необхідністю охорони здоров'я України для подолання ризику захворювання та смертності населення від кору. При спільних діях усіх фахівців охорони здоров'я та громадськості, за відповідної фінансової підтримки, в Україні є умови для якісного проведення профілактичних та протиепідемічних заходів проти кору, які відповідатиме важливим стратегічним завданням, що стосуються досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні.

**Перспективи подальших досліджень.** Для аналізу епідемічної ситуації щодо кору, прогнозування динаміки та проявів епідемічного процесу, умов досягнення елімінації інфекції в Україні необхідно генетично-молекулярне вивчення циркулюючих штамів кору, застосування математичних методів аналізу та моделювання епідемічного процесу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 880 с.
2. Гендон Ю.З. Стратегия ВОЗ полной ликвидации заболеваемости корью / Ю.З. Гендон // *Вопр. вирусол.* — 1996. — Т. 2. — С. 88–91.
3. Зверев В.В. Корь (молекулярная генетика возбудителя, эпидемиология, специфическая профилактика). / В.В. Зверев, С.Г. Маркушин, Н.В. Юминова — СПб., 2004. — 112 с.
4. Мойсеева Г.В. Концепція елімінації кору в умовах України : автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.02.02 / Ганна В'ячеславівна Мойсеева . — Київ : 2011. — 36 с.
5. Рыкушин Ю.П. Стратегия вакцинопрофилактики и элиминации кори в развитых странах / Ю.П. Рыкушин // *Ж. микробиол.* — 1996. — Т. 5. — С. 44–48.
6. Корь и коревая вакцина Л-16. / В.Ф. Попов — М.: Триада-Х, 2002. — 192 с.
7. Детские капельные инфекции у взрослых. / В.А. Постовит — СПб.: Теза. — 1997. — 391 с.
8. Элиминация кори и краснухи. Основы процесса верификации в Европейском регионе ВОЗ. — Всемирная организация здравоохранения, 2012 г.
9. Simons E. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data / E. Simons [et al] // *Lancet.* — 2012. — published online: April 24. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60522-4.
10. Mankertz A. Molecular genotyping and epidemiology of measles virus transmission in the World Health Organization European Region, 2007–2009. / A. Mankertz [et al]. // *Journal of Infectious Diseases.* — 2011. — Vol. 204 (Suppl. 1). — P. 335–342.
11. Mankertz A. Spread of measles virus D4-Hamburg, Europe, 2008–2011. / A. Mankertz [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1396–1401.
12. World Health Organization. Increased transmission and outbreaks of measles, European Region, 2011 // *Weekly Epidemiological Record.* — 2011. — Vol. 86. № 49 — P. 559–563.
13. World Health Organization. Measles vaccines. WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record.* — 2009 — Vol. 84(35). — P. 349–360.
14. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2009. Conclusions and recommendations. // *Weekly Epidemiological Record.* — 2009. — Vol. 84(23). — P. 213–236.
15. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, November 2010. Summary, conclusions and recommendations. // *Weekly Epidemiological Record.* — 2011. — Vol. 86. — P. 1–16.
16. World Health Organization. Monitoring progress towards measles elimination. // *Weekly Epidemiological Record.* — 2010. — Vol. 85(49). — P. 490–495.
17. World Health Organization. Progress in global measles control, 2000–2010. // *Weekly Epidemiological Record.* — 2012. — Vol. 87. — P. 45–52.

**ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КОРИ НА ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ В МИРЕ И УКРАИНЕ**

Т.А. Чумаченко<sup>1</sup>, М.А. Емец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Центр по контролю и мониторингу заболеваний МЗ Украины, г. Киев

В статье приводятся данные о заболеваемости корью в мире и Украине в современных условиях. Вспышки кори указывают на необходимость усиления программ иммунизации. Показан недостаточный охват прививками против кори населения Украины. Для достижения целей элиминации кори необходимо улучшение проведения прививок.

**Ключевые слова:** элиминация кори, охват прививками, заболеваемость, смертность.

**EFFECT OF MEASLES VACCINATION FOR EPIDEMIC SITUATION IN THE WORLD AND IN UKRAINE**

T.O. Chumachenko<sup>1</sup>, M.A. Yemets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>The Center for Disease Control and monitoring of Health of Ukraine, Kyiv

The article presents modern data on the incidence of measles in the world and in Ukraine. Measles outbreaks point to the need to strengthen immunization programs. Displaying lack of measles vaccine coverage of the population of Ukraine. To achieve the goals of eliminating measles needs to improve the delivery of vaccination.

**Key words:** elimination of measles, vaccination coverage, morbidity, mortality.

УДК: 616.921.8–036.22(477)

**А.П. Подаваленко<sup>1</sup>, В.І. Задорожна<sup>2</sup>, А.М. Мохамед<sup>1</sup>, О.В. Подаваленко<sup>3</sup>, Г.С. Головчак<sup>1</sup>**

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ  
З КАШЛЮКУ НА ТЛІ ЙОГО ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ  
В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ**

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет

*Епідемічний процес кашлюку характеризується циклічністю підйомів через 2–5 років, високим рівнем захворюваності дітей та міських жителів. Динаміка багаторічної захворюваності на кашлюк в Україні має тенденцію до зростання. Із урахуванням визначених показників, що на сучасному етапі мають пряме (захворюваності дітей та міських жителів) або опосередковане значення (смертність, стан охорони здоров'я, демографічний розвиток, умови проживання) для ретроспективної, оперативної та проспективної оцінки інтенсивності епідемічного процесу кашлюку, запропоновано використовувати математичну модель розрахунку, розроблену на основі дискримінантного аналізу.*

**Ключові слова:** кашлюк, епідемічний процес, імунопрофілактика.

Кашлюк, незважаючи на тривалий період застосування його імунопрофілактики серед дитячого населення, залишається пріоритетною медичною, соціальною та економічною проблемою для багатьох країн світу. Натепер у ряді країн реєструються підйоми захворюваності на цю інфекцію серед підлітків та дорослих [2, 3, 13–15], які частіше всього стають джерелом інфекції для дітей раннього віку. Серед захворілих спостерігається зростання частки щеплених [2, 12], що, з одного боку, є загальною тенденцією для інфекційних хвороб, які контролюються засобами специфічної профілактики, з іншого боку — свідчить про вплив на ефективність імунізації різноманітних негативних факторів [4, 5, 6, 11].

Згідно із “Загальнодержавною програмою імунопрофілактики та захисту населення від інфек-

© А.П. Подаваленко, В.І. Задорожна, А.М. Мохамед,  
О.В. Подаваленко, Г.С. Головчак

ційних хвороб на 2009–2015 рр.” в Україні до 2010 р. передбачалося знизити захворюваність на кашлюк до рівня 1,0 на 100 тис. населення або нижче [9]. У той же час, протягом 2009–2012 рр. її показники коливалися в межах 2,3–5,0 на 100 тис. населення, причому в 2010 р. спостерігалось зростання захворюваності в більшості регіонів України. Отже, встановлення причин та умов інтенсифікації епідемічного процесу кашлюку в областях та в Україні в цілому є актуальною проблемою.

Зважаючи на вищезазначене, метою роботи була порівняльна оцінка епідемічної ситуації з кашлюку в різних областях України з визначенням причин інтенсифікації епідемічного процесу та наданням рекомендацій по прогнозуванню його тенденцій.

**Матеріали та методи дослідження.** За даними Державної служби статистики України, регіональний розвиток, включаючи медико-екологічну ситуацію, у країні є дуже нерівномірним та розбалансованим [10]. З метою визначення причин, що впливають на тенденції епідемічного процесу кашлюку, дослідження проводили в областях, що відрізняються за медико-екологічною ситуацією: східних (Луганська, Сумська, Харківська області), центральних (Полтавська, Кіровоградська області) та західній (Рівненська область).

Кожна з 6 зазначених областей має певні особливості промислово-господарського розвитку. Так, Харківська область характеризується розвитком переважно важкої промисловості. Головне місце тут займає найбільший в Україні машинобудівний комплекс. Луганська область — значною концентрацією потужних підприємств-забруднювачів довкілля. За обсягами викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря область посідає 3-є місце після Донецької та Дніпропетровської областей. Кіровоградська область, на території якої розташовані найбільш потужні в Україні підприємства

з видобутку та переробки уранової сировини, характеризується підвищеними значеннями активності радону. Полтавщина належить до областей, забезпечених природними ресурсами вище середніх показників по Україні. На території області знаходиться багато нафтових, нафтогазоконденсатних, газових і газоконденсатних родовищ, а також запаси залізних руд. Рівненщина відноситься до регіонів з помірним рівнем забруднення довкілля, але ця область є однією з найбільш постраждалих від наслідків Чорнобильської катастрофи. До зон радіоактивного забруднення віднесено 339 (33,2%) населених пунктів. У Сумській області екологічна ситуація загалом задовільна, екологічні показники життєдіяльності є кращими, ніж у більшості регіонів країни і значно кращими, ніж у середньому по Україні.

У роботі використана офіційна інформація Державної служби статистики України про складові частини інтегрального індексу людського розвитку (ІЛР) [10]. ІЛР — це інтегральні узагальнені показники, що характеризують якість життя людей у різних регіонах. Загальний ІЛР складається з 9 складових частин: демографічний розвиток, розвиток регіональних ринків праці, матеріальний добробут населення, умови проживання населення, рівень освіти населення, стан охорони здоров'я, соціальне середовище, екологічна ситуація і фінансування людського розвитку. Кожна з цих складових включає в себе в середньому по 10–15 показників, які є основою розрахунку індексу конкретної характеристики якості життя [1]. Соціальна характеристика областей дослідження надана в таблиці 1.

Проведено аналіз звітних матеріалів Головних управлінь Держсанепідслужби областей (форми № 2, № 6, № 70) за 1985–2012 рр.; Державної служби статистики України та Національних доповідей про стан навколишнього природного середовища

**Таблиця 1.** Соціальна характеристика областей дослідження в 2011 році

Області	Урбанізація (%)	Особи старше працездатного віку (% від населення)	Середня тривалість життя (роки)	Загальний приріст на 1000 населення
Кіровоградська	62,0	26,7	66,9	-7,7
Полтавська	61,0	31,8	67,4	-7,9
Луганська	87,0	30,1	68,5	-8,8
Харківська	80,0	25,2	68,9	-5,0
Рівненська	48,0	19,8	68,4	0,8
Сумська	67,0	26,7	68,9	-9,3

в Україні та регіонах за 1999–2010 рр. Аналіз проводили за допомогою пакету комп'ютерної програми SPSS 19. Характер розподілу захворюваності на кашлюк оцінювали за критеріями Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка. Визначено відхилення деяких показників від нормального розподілу, тому для епідеміологічного аналізу захворюваності на кашлюк був використаний непараметричний дисперсійний аналіз із застосуванням критеріїв Фрідмана та знакових рангів Вілкоксона, що дозволив оцінити статистичну значущість показників.

За показниками інтенсивності епідемічного процесу кашлюку (захворюваність всього населення, захворюваність дітей, сільських та міських жителів) та рівнем щепленості області умовно було розподілено на 2 групи: 1-а — з низькими показниками інтенсивності епідемічного процесу та високими рівнем щепленості; 2-а — з високими показниками інтенсивності епідемічного процесу та низьким рівнем щепленості.

Наступним етапом роботи було проведення дискримінантного аналізу з урахуванням показників якості життя населення (інтегральний ІЛР та 9 його складових) та соціальних факторів (щільність населення, загальний приріст, природний приріст населення, смертність). Розрахунок дискримінантних перемінних по кожній області за певний рік проводився за рівнянням:  $d = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 \dots$ , де  $d$  — значення дискримінантної перемінної,  $a$  — розрахована константа,  $b$  — коефіцієнти, які визначили,  $x$  — значення показників за певний період [7]. Позитивні значення  $d$  свідчать про високий рівень захворюваності на кашлюк на території дослідження, а від'ємні — про низький. Нижче в таблицях наводяться наступні вибіркові параметри:  $M$  — середня арифметична,  $Me$  — медіана,  $T_{пр}$  — темп приросту;  $P$  — рівень значущості. Динамічний ряд показників захворюваності на кашлюк характеризували за фактичними та теоретичними темпами приросту. Теоретичні темпи приросту розраховували за методом підгонки кривих. Розподіл показників захворюваності аналізували за  $Me$  (при міжквартильній широті 25–75%) та розмахом (різницею) між мінімальними та максимальними показниками захворюваності.

### Результати та їх обговорення

За період 1985–2012 рр. щорічні показники захворюваності на кашлюк в областях дослідження та загалом в Україні у 13–16 разу перевищували значення медіани. Найвищою медіана захворюва-

ності на кашлюк виявилася в Харківській області і становила 5,8 на 100 тис. населення (при квартильних інтервалах 3,1–7,9), що в 1,3 разу перевищувало аналогічний показник в Україні, а найнижчою — у Луганській області — 0,7 на 100 тис. населення (при квартильних інтервалах 0,3–1,4) і була в 6,4 разу нижчою за медіану в Україні (табл. 2).

Таким чином, за такими показниками, як середні арифметичні та медіана захворюваності на кашлюк, Кіровоградську, Луганську та Рівненську області умовно можна віднести до територій з помірним рівнем захворюваності на цю інфекцію (1,1–4,1 на 100 тис. населення), а Полтавську, Сумську та Харківську — з високим (5,4–6,3 на 100 тис. населення).

За офіційними даними в Україні наприкінці 1980-х років та у 1990-х роках відбулося значне погіршення соціально-економічного стану [8, 10]. Для оцінки впливу соціально-економічних факторів на захворюваність на кашлюк динамічний ряд показників захворюваності було розділено на 2 періоди. 1-й період (1985–1998 рр.) характеризувався значними соціально-економічними негараздами; 2-й (1999–2012 рр.) — покращенням соціально-економічного стану.

Визначено статистично значущу різницю у рівнях захворюваності на кашлюк між 1-им та 2-им періодами в Луганській, Полтавській областях та загалом в Україні ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєвий вплив на захворюваність соціально-економічних факторів. При цьому в 1-му періоді показники захворюваності виявилися найвищими в Полтавській області ( $p < 0,05$ ), а найнижчими — у Луганській області ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками в інших областях дослідження та загалом в Україні. У 2-му періоді найвищими вони були в Харківській області ( $p < 0,05$ ), а найнижчими — у Луганській і суттєво відрізнялися від аналогічних показників в інших досліджуваних областях та загалом в Україні ( $p < 0,05$ ).

Розмах коливань показників захворюваності на кашлюк у Луганській області та в Україні був значно більшим у 1-му періоді. У той же час, найвищі його значення протягом обох періодів відмічалися в Полтавській, Сумській та Харківській областях, найнижчі — у Луганській та Рівненській областях (табл. 3).

Отримані результати свідчать про більш виражену інтенсивність епідемічного процесу кашлюку в Харківській, Полтавській та Сумській областях, а вплив соціально-економічних факторів на по-

## ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

**Таблиця 2.** Захворюваність на кашлюк у досліджуваних областях та загалом в Україні протягом 1985–2012 рр. (на 100 тис. населення)

Роки	Області						Україна
	Луганська	Харківська	Кіровоградська	Полтавська	Рівненська	Сумська	
1985	5,6	15,6	10,8	15,0	3,2	13,8	нд*
1986	1,2	5,3	4,3	6,6	1,1	5,9	4,4
1987	1,8	5,3	6,8	5,7	4,0	4,5	4,6
1988	3,6	12,8	3,7	17,3	2,3	14,8	10,5
1989	1,4	7,3	2,7	7,9	4,3	8,7	9,3
1990	1,7	8,1	5,4	8,6	3,4	8,5	3,1
1991	1,3	6,6	4,9	11,6	2,6	5,2	7,5
1992	1,1	4,8	3,4	8,5	4,6	3,9	6,4
1993	4,0	10,5	2,7	12,3	5,4	12,3	13,3
1994	1,8	6,5	7,4	7,6	2,9	6,3	6,5
1995	0,7	2,2	3,5	2,1	0,8	3,9	2,3
1996	0,4	2,4	1,2	2,2	1,0	1,8	2,4
1997	0,8	4,7	1,2	5,1	1,8	3,6	4,5
1998	0,3	5,4	2,0	4,7	0,7	2,1	3,5
1999	0	2,8	2,1	2,4	1,9	3,7	2,5
2000	0,3	7,0	5,3	4,6	1,4	10,8	4,5
2001	0,1	5,8	4,2	4,2	4,6	8,0	4,5
2002	0,04	0,4	1,0	1,0	1,9	0,9	0,8
2003	0	1,7	0,5	1,5	1,9	2,4	1,6
2004	0,7	7,2	1,8	2,4	2,7	3,9	4,7
2005	0,4	5,8	2,9	4,9	5,9	0,9	3,2
2006	0,5	9,0	6,6	4,3	4,6	3,8	5,3
2007	0,6	9,0	5,7	2,9	2,4	5,5	4,7
2008	0,7	4,2	2,8	1,4	1,7	1,8	2,2
2009	0,3	2,6	0,6	1,1	4,1	0,6	2,9
2010	0,2	2,5	0,2	0,5	2,4	1,4	2,3
2011	0,1	13,7	9,8	2,4	5,6	7,9	6,4
2012	0,4	6,7	6,4	1,9	5,0	4,5	5,0
М	1,1	6,3	4,1	5,4	3,0	5,4	4,9
Ме	0,7	5,8	3,6	4,5	2,6	4,2	4,5
квартілі 25–75%	0,3–1,4	3,1–7,9	2,0–5,8	1,9–7,8	1,8–4,5	2,2–7,9	2,5–6,4
Розмах	5,6	15,2	1,6	16,8	5,2	14,2	12,5

нд\* — нема даних



**Таблиця 3.** Значення центральних тенденцій та розсіювання показників захворюваності на кашлюк (на 100 тис. населення) у досліджуваних областях та в Україні (1985–2012 рр.)

Території	1-й період (1985–1998 рр.)			2-й період (1999–2012 рр.)		
	Ме	квартілі 25–75%	розмах	Ме	квартілі 25–75%	розмах
Кіровоградська область	3,6	2,5–5,8	9,6	3,5	1,6–6,0	9,6
Луганська область	1,4	0,8–2,2	5,3	0,3	0,1–0,5	0,7
Полтавська область	7,8	5,0–11,7	15,2	2,1	1,3–1,4	11,0
Рівненська область	2,7	1,1–4,1	4,7	2,6	1,8–4,7	4,4
Сумська область	5,6	3,8–9,6	13,0	3,7	1,3–6,1	11,0
Харківська область	5,9	4,8–8,7	13,4	5,8	2,6–7,7	13,3
Україна	6,4	3,9–8,7	11,0	3,9	2,3–4,8	5,6

казники захворюваності виявився більш значущим у Луганській та Полтавській областях.

Розраховані фактичні та теоретичні темпи приросту захворюваності на кашлюк в областях дослідження в різні часові періоди свідчать про виражену тенденцію до зниження захворюваності в 1-му періоді (Тпр=–6,5% та Тпр=–12,4%). У 2-му періоді за теоретичними величинами спостерігається зростання захворюваності на кашлюк (Тпр=+5,6% та Тпр=+15,7%), окрім Полтавської (Тпр=–5,1%) та Сумської (Тпр=–2,7%) областей. Слід також зазначити, що в Полтавській, Сумській та Луганській областях відмічалися значні розбіжності між фактичними та теоретичними величинами, що може вказувати на недостовірні дані щодо реєстрації захворюваності на кашлюк у цих областях у 2-му періоді (табл. 4).

Аналіз багаторічної динаміки захворюваності на кашлюк свідчить про періодичні підйоми з

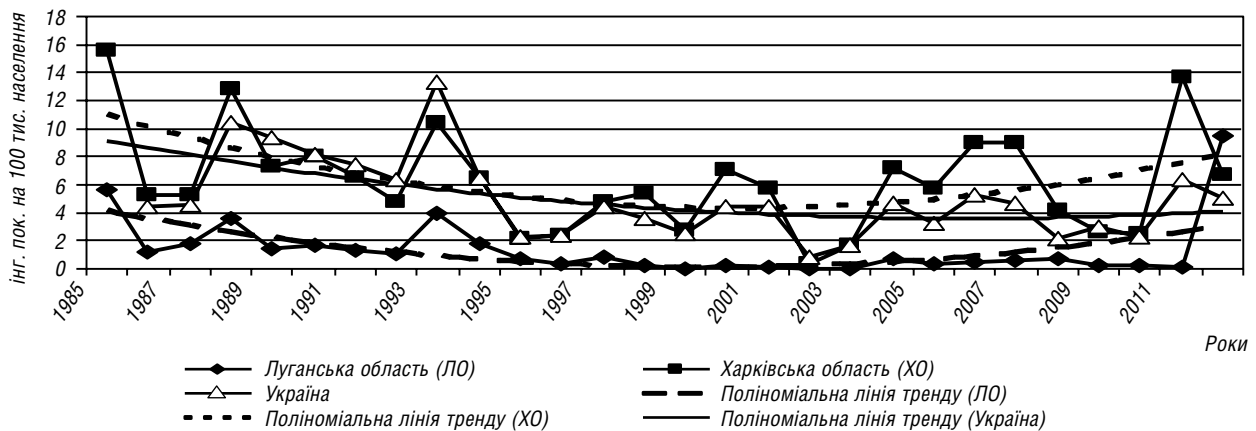
короткими періодами (2–5 років) та тенденцію до зростання захворюваності (рис. 1, 2, 3).

Основним фактором, що суттєво впливає на стан захворюваності на контрольовані інфекції, є імунопрофілактика населення. Так, середній рівень щепленості проти кашлюку дітей за віком згідно з діючим календарем щеплень в Україні становив у 1-му періоді від 90,7% (Харківська область) до 95,9% (Луганська та Рівненська області), у 2-му — від 86,3% (Кіровоградська) до 89,2% (Луганська область). В останні роки відбулося зниження рівня охоплення щепленнями дітей проти кашлюку. Так, за 2009–2012 рр. середній показник щепленості дітей в областях дослідження становив 56,0–64,7% (рис. 4). Її низький рівень ймовірно став причиною зростання захворюваності на кашлюк у 2-му періоді і за таких умов буде сприяти інтенсифікації епідемічного процесу кашлюку в подальшому.

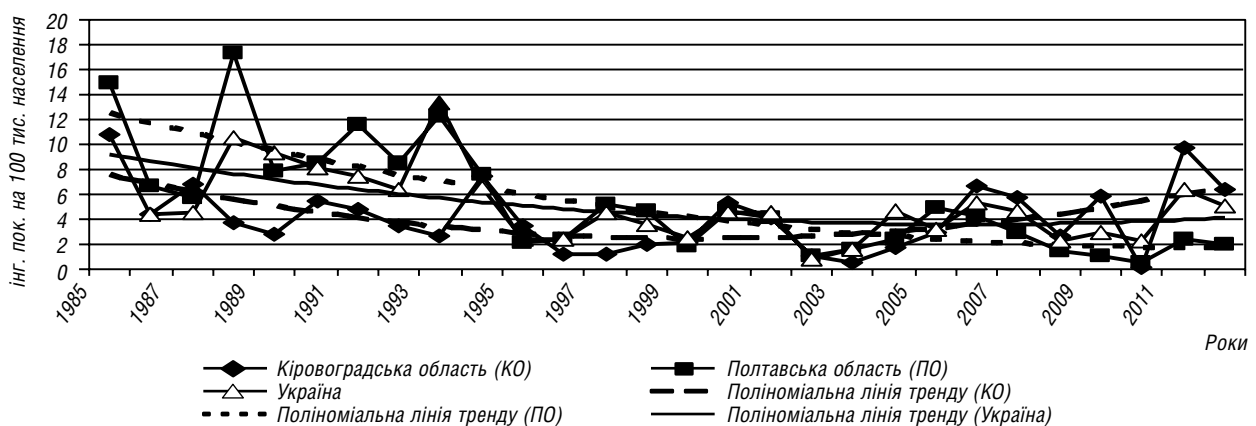
**Таблиця 4.** Фактичні та теоретичні темпи приросту (Тпр) захворюваності на кашлюк у досліджуваних областях та в Україні (1985–2012 рр.)

Області	1985–2012 роки		1-й період		2-й період	
	фактичні	теоретичні	фактичні	теоретичні	фактичні	теоретичні
	Тпр (%)	Тпр (%)	Тпр (%)	Тпр (%)	Тпр (%)	Тпр (%)
Луганська	–18,4	–6,2	–20,2	–12,0	+2,2	+15,7
Харківська	–6,3	–1,1	–7,8	–7,8	+6,9	+5,6
Кіровоградська	–3,9	–0,5	–12,2	–10,1	+9,1	+8,1
Полтавська	–14,7	–7,3	–8,6	–6,5	+0,04	–5,1
Рівненська	+3,5	–4,6	–11,1	–12,4	+7,9	+5,8
Сумська	–8,3	–3,6	–13,4	–8,2	+1,5	–2,7
Україна	+0,9	–3,1	–1,7	–6,6	+5,6	+3,5

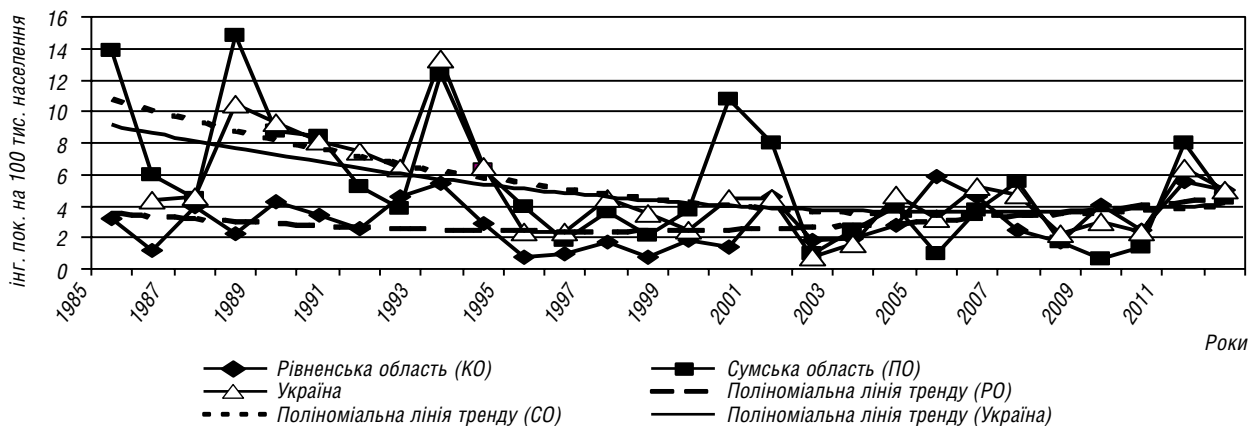
## ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ



**Рисунок 1.** Багаторічна динаміка захворюваності на кашлюк у Луганській, Харківській областях та в Україні (1985–2012 рр.)



**Рисунок 2.** Багаторічна динаміка захворюваності на кашлюк у Кіровоградській, Полтавській областях та в Україні (1985–2012 рр.)



**Рисунок 3.** Багаторічна динаміка захворюваності на кашлюк у Рівненській, Сумській областях та в Україні (1985–2012 рр.)

За даними офіційної статистики кашлюк залишається дитячою інфекцією. Середні багаторічні показники захворюваності дітей до 14 років за 1985–2012 рр. в областях дослідження коливалися від 5,9 (Луганська) до 37,9 на 100 тис. дітей (Харківська область). Середні багаторічні показники захворюваності серед дорослих були

значно меншими — від 0,01 (Луганська область) до 1,6 (Сумська область) на 100 тис. дорослих. Втім, при зростанні захворюваності в Луганській, Рівненській та Харківській областях у 2-му періоді, питома вага дорослих серед захворілих на кашлюк зменшилася у порівнянні з попереднім періодом. Так, якщо у 1-му періоді в цих областях на дорослих

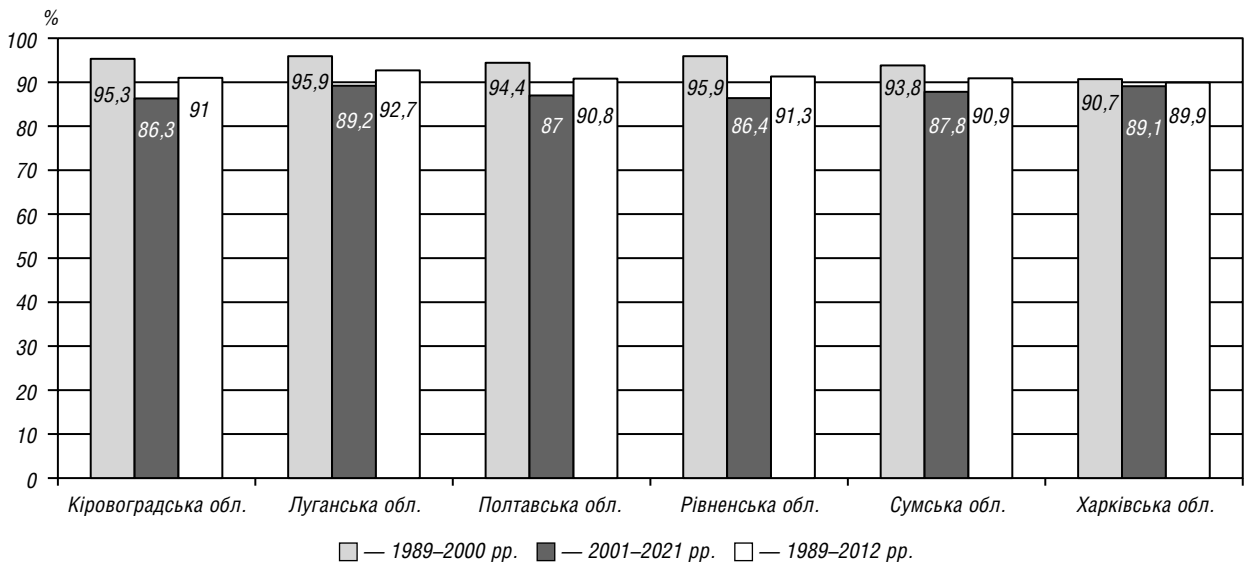


Рисунок 4. Рівень щепленості дітей проти кашлюку в досліджуваних областях (1989–2012 рр.)

приходилося в середньому 2,2–4,6% захворілих, то в 2-му — 0–3,7%. Це може опосередковано вказувати на гіподіагностику кашлюку серед дорослих, зокрема в Луганській, Рівненській та Харківській областях.

За офіційними даними, захворюваність на кашлюк серед міського населення перевищувала аналогічні показники серед сільських жителів. Так, у 1-му періоді середні рівні захворюваності серед сільського населення коливалися в межах від 0,7 (Луганська область) до 5,8 на 100 тис. сільських жителів (Харківська область), а серед міського — від 1,1 (Луганська область) до 7,7 на 100 тис. міських жителів (Харківська область). У той же час, частка жителів села серед захворілих в досліджуваних областях за період спостереження збільшилася, окрім Рівненської області. Так, у 1-му періоді сільські жителі становили 9,0–20,0% від зареєстрованих хворих на кашлюк, а в 2-му — 14,9–32,6%.

Задля встановлення провідних факторів інтенсифікації епідемічного процесу кашлюку провели ранжирування областей за середніми рівнями захворюваності на кашлюк загалом, дитячого, сільського, міського населення та середнім рівнем щепленості проти цієї інфекції. За результатами ранжирування області було розділено на 2 групи. До 1-ої ввійшли Кіровоградська, Рівненська та Луганська, до 2-ої — Полтавська, Сумська та Харківська області.

Із використанням дискримінантного аналізу серед проаналізованих показників епідемічного процесу кашлюку, рівня щепленості, якості життя

населення та медико-соціальних факторів були визначені найбільш значущі на даному етапі критерії оцінки епідемічного процесу (захворюваність дітей та міських жителів) та фактори, що мають опосередковане значення для ретроспективної, оперативної та проспективної оцінки його інтенсивності (смертність, стан охорони здоров'я, демографічний розвиток, умови проживання). Той факт, що рівень щепленості не ввійшов до числа факторів, що впливають на епідемічний процес, свідчить, з одного боку, про не завжди правдиві записи про здійснені щеплення, з іншого — про необхідність внесення змін до схеми імунізації, а саме введення ревакцинації у старших вікових групах дітей.

Для інтегрованої оцінки інтенсивності епідемічного процесу кашлюку, зокрема ретроспективної, оперативної та проспективної, за величинами дискримінантних перемінних (d) було розраховано коефіцієнти для кожного з показників, що є провідним для характеристики епідемічного процесу на даному етапі (табл. 5), та тих, що мають опосередковане значення (табл. 6).

Розроблена математична модель дозволяє ретроспективно, оперативно та проспективно оцінити інтенсивність епідемічного процесу кашлюку на будь-якій території України.

### Висновки

1. В областях дослідження та загалом в Україні спостерігається тенденція до зростання захворюваності на кашлюк, відмічаються періодичні підйоми через 2–5 років, висока захворюваність дітей, жителів

**Таблиця 5.** Коефіцієнти дискримінантної перемінної для інтегрованої оцінки інтенсивності епідемічного процесу кашлюку

Провідні критерії	Розраховане значення коефіцієнтів
Захворюваність дітей на кашлюк на 100 тис. дитячого населення ( $b_1$ )	0,129
Захворюваність міських жителів на 100 тис. жителів міст ( $b_2$ )	-0,509
Константа (a)	-0,607

**Таблиця 6.** Коефіцієнти дискримінантної перемінної для факторів, які опосередковано характеризують інтенсивність епідемічного процесу кашлюку

Провідні критерії	Розраховані значення коефіцієнтів
Загальний приріст населення ( $b_1$ )	0,740
Смертність на 1000 осіб наявного населення ( $b_2$ )	1,704
Індекс стану охорони здоров'я ( $b_3$ )	-0,548
Індекс демографічного розвитку ( $b_4$ )	1,262
Індекс умов проживання ( $b_5$ )	0,532
Константа (a)	-17,794

міст та зростання захворюваності серед сільських жителів. Нерівномірність розподілу показників захворюваності на території України може свідчити про недосконалість діагностики кашлюку.

2. Виявлено більш виражену інтенсивність епідемічного процесу кашлюку в Харківській, Полтавській та Сумській областях, а вплив соціально-економічних факторів на захворюваність на кашлюк — у Луганській та Полтавській областях.

3. Низький рівень охоплення щепленнями дитячого населення проти кашлюку (у середньому 60–70%), виражені депопуляційні процеси, незадовільний стан довкілля є несприятливими фак-

торами, що відбиваються на проявах епідемічного процесу кашлюку.

4. З урахуванням визначених нами показників, що на сучасному етапі мають пряме або опосередковане значення для ретроспективної, оперативної та проспективної оцінки інтенсивності епідемічного процесу кашлюку, запропоновано використовувати математичну модель розрахунку, розроблену на основі дискримінантного аналізу.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають вивчення впливу факторів довкілля на ефективність імунізації та перебіг епідемічного процесу кашлюку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Гришнова О.А.* Людський розвиток: Навч. посіб. — К.: КНЕУ, 2006. — 308 с.
2. Динамика коклюшной инфекции в Архангельской области / Титова Л.В., Самодова О.В., Буланова И.А. [и др.] // Матер. III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 28–30 марта 2011 г.). — М. — 2011. — С. 364.
3. *Задорожна В.І.* Дитячі інфекційні хвороби та перспективи сучасної вакцинології (за матеріалами 5-го Світового конгресу Міжнародного товариства з дитячих інфекційних хвороб) / В.І. Задорожна // Профілактична медицина. — 2008. — № 2. — С. 63–68.
4. Коклюш в одном из промышленных регионов страны / Е.И. Беседина, А.Д. Усенко, И.В. Коктышева, Л.И. Слюсарь // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 79–82.
5. Коклюш у детей на территориях с высоким уровнем техногенного загрязнения окружающей среды / С.В. Ильина, М.А. Дронова, В.Т. Киклевич [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 1. — С. 18–21.
6. *Костинов М.П.* Содержание антител к антигенам Bordetella pertussis у пациентов с ревматическими заболеваниями / М.П. Костинов, А.А. Тарасова, Е.М. Зайцев // Журн. микробиол. — 2007. — № 6. — С. 61–64.
7. *Лаг Т.А.* Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: Практическая медицина. — 2011. — 480 с.
8. Людський розвиток в Україні: соціальні та демографічні чинники модернізації національної економіки (колективна монографія) / Е.М. Лібанова, О.В. Макарова, І.О. Курило [та ін.]; за ред. Е.М. Лібанової. — К.: Ін-т демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України. — 2012. — 320 с.
9. Про затвердження Загальнодержавної програми імунoproфілактики та захисту населення від інфекційних хвороб

- на 2009–2015 роки: Закон України від 21.10. 2009 р. № 1658-VI // Закон. 2009. Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1658-17/print1329936247330497>
10. Регіональний людський розвиток: статистичний бюлетень. — Київ: Державна служба статистики України. — 2011. — 43 с. — (Нормативні директивні правові документи).
  11. Сапрыкина П.А. Современное течение коклюша у детей Иркутской области / П.А. Сапрыкина, В.Т. Киклевич, Н.Н. Богоносова // Матер. IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 26–28 марта 2012 г.). — М. — 2012. — С. 334.
  12. Селезнева Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях / Т.С. Селезнева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 45–48.
  13. Совершенствование диагностики коклюша у взрослых с длительным кашлем / Е.М. Зайцев, И.К. Мазурова, М.С. Петрова [и др.] // Журн. микробиол. — 2009. — № 2. — С. 70–75.
  14. Leung A.K. Pertussis in adolescents / A.K. Leung, W.L. Robson, H.D. Davies // Adv. Ther. — 2007. — № 24 (2). — P. 353–361.
  15. Savickiene E. Pertussis Epidemiology in Lithuania, 2006–2010 / E. Savickiene, D. Razmuviene, S. Caplinskas // EpiNorth. — 2010. — Vol. 13. — № 2. — P. 35–39.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КОКЛЮШУ НА ФОНЕ ЕГО ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ УКРАИНЫ

А.П. Подаваленко<sup>1</sup>, В.И. Задорожная<sup>2</sup>, А.Н. Мохамед<sup>1</sup>, А.В. Подаваленко<sup>3</sup>, Г.С. Головчак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, г. Киев

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский университет

Эпидемический процесс коклюша характеризуется цикличностью подъемов через 2–5 лет, высоким уровнем заболеваемости детей и городских жителей. Динамика многолетней заболеваемости коклюшем в Украине имеет тенденцию к росту. С учетом выявленных показателей, которые на современном этапе имеют прямое (заболеваемость детей и городских жителей) или опосредованное значение (смертность, состояние здравоохранения, демографическое развитие, условия проживания) для ретроспективной, оперативной и проспективной оценки интенсивности эпидемического процесса коклюша, предложено использовать математическую модель расчета, разработанную на основе дискриминантного анализа.

**Ключевые слова:** коклюш, эпидемический процесс, иммунопрофилактика.

### COMPARISON OF PERTUSSIS EPIDEMIC SITUATION AND ITS IMMUNOPROPHYLAXIS IN DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE

A.P. Podavalenko<sup>1</sup>, V.I. Zadorozhna<sup>2</sup>, A.M. Mohamed<sup>1</sup>, O.V. Podavalenko<sup>3</sup>, G.S. Golovchak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>SI “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev

<sup>3</sup>Kharkiv National Medical University

The pertussis epidemic process in Ukraine is characterized by cyclical ups 2–5 years, high level of child and town population morbidity. Long-term pertussis morbidity dynamics tends to decrease. In view of the identified indicators, which at present have a direct (child and town population morbidity) or indirect value (mortality, health status, demographic development, living conditions) for a retrospective, operational and prospective evaluation of intensity of the pertussis epidemic process, is proposed to use a mathematical model to calculate developed on the basis of discriminant analysis.

**Key words:** pertussis epidemic process, immunoprophylactics.

Т.А. Романенко, Ю.А. Лигіна

## ДОСВІД ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ В КРАЇНАХ СВІТУ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

**Аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел літератури виявив дані про високу епідеміологічну, клінічну та економічну ефективність вакцинопрофілактики вітряної віспи, а також наявність недостатньо вирішених питань щодо її впровадження. Існує три підходи до вакцинації: індивідуальні щеплення осіб з груп ризику, щеплення осіб, що спілкувалися з хворим в епідемічному осередку, загальна планова імунізація.**

**Ключові слова:** вітряна віспа, вакцинопрофілактика, вакцина, ефективність.

За даними ВООЗ вітряна віспа є однією з найпоширеніших дитячих хвороб. Щорічно у світі на неї хворіють 80–90 млн. людей. В США на вітряну віспу у дощеплювальний період кожного року хворіло близько 4 млн. осіб, 11–13,5 тисяч осіб було госпіталізовано, зареєстровано 100–150 летальних випадків [36]. У Франції захворюваність на вітряну віспу оцінюється приблизно в 700 тисяч випадків на рік, з яких близько 3,5 тисяч потребує госпіталізації, 15–25 випадків хвороби закінчується летально [21]. Захворюваність на вітряну віспу в Росії також висока. Щорічно реєструється близько 900 тисяч випадків, до 10% хворих становлять дорослі, старші за 15 років, 13–14% — діти до 3 років [1, 13, 14]. В Україні кожен рік реєструється 100–150 тисяч випадків хвороби, спостерігається суттєве почастищення тяжких та ускладнених форм вітряної віспи на тлі стабільно високих показників захворюваності [1, 13, 14, 24]. Актуальність проблеми вітряної віспи в останні роки зумовлена зростанням показників захворюваності серед дорослих, особливо серед осіб молодого віку. З 1997 р. до 2002 р. захворюваність серед дорослого населення збільшилась в 1,7 разу [13].

Вітряну віспу вважають легким за клінічним перебігом захворюванням, проте у хворих з імуносупресією воно може протікати з ускладненнями, найбільш частими з яких є пневмонії та вірусні енцефаліти [9, 12, 31, 40]. Летальність при вітряній віспі варіює від 1,7 на 100 тис. дітей віком від 1 до 14 років до 26 на 100 тис. осіб 30–49 років. Ризик несприятливого перебігу хвороби різко

зростає у дітей з онкологічними захворюваннями та імунodefіцитними станами. Захворювання на вітряну віспу під час вагітності призводить до внутрішньоутробного інфікування плоду, високого ризику розвитку пневмонії вагітних та інших ускладнень. Приблизно в 5% випадків реєструється внутрішньоутробна смерть плоду [3, 46].

В осіб, які перехворіли на вітряну віспу, може відбуватися персистенція вірусу в організмі та його реактивація, внаслідок чого виникає захворювання на оперізуючий лишай. За статистикою на оперізуючий лишай у всьому світі хворіють щонайменше 15–20% людей після 50 років. Вважається, що реактивація вірусу та розвиток оперізуючого герпесу зумовлені порушеннями клітинної ланки імунітету [5, 10, 14].

За рівнем економічних збитків, що спричинені як самою інфекцією, так і її ускладненнями, вітряна віспа посідає третє місце після гострих вірусних респіраторних інфекцій (ГРВІ) та кишкових інфекцій невідомої етіології [14, 16].

Отже, встановлення та оцінка ефективності найбільш раціональних профілактичних заходів щодо віспяної інфекції є важливою проблемою сьогодення. Оскільки механізм передачі збудника реалізується надзвичайно легко і заходи, спрямовані на попередження зараження, в цьому випадку мало ефективні, то завчасне створення специфічного імунітету проти вітряної віспи має бути основним заходом у боротьбі з даною інфекцією.

На теперішній час у світі існують дві вакцини, які використовують для профілактики вітряної віспи — “Окавакс” французької компанії “Aventis Pasteur” та “Варілірікс” бельгійської компанії “GlaxoSmithKline Biologicals”. Обидві вакцини розроблені на основі штаму Ока. Перша у світі жива атенуйована вакцина проти вітряної віспи була розроблена вченим Мітіакі Такахасі у 1974 р. в Японії у лабораторіях Фонду Бікен. Отриманий вакцинний штам був названий Ока, перша вакцина отримала назву “Окавакс”. Згодом японські розробники передали штам Ока фармацевтичним компаніям “Merck & Co” (США) і “GlaxoSmithKline” (Бельгія), які модифікува-

ли штам і розробили ще дві вакцини: “Варівакс” і “Варілрікс” [14, 19].

Проведені протягом 25 років у Японії і більше 10 років у США спостереження свідчать, що вакцина “Окавакс” (Інститут Бікен) проти вітряної віспи має високу імуногенність. Вже наприкінці 1970-х років було встановлено, що після одноразового щеплення сероконверсія відзначалася у 98,7% здорових дітей, у 84–90% осіб, вакцинованих у дитинстві, зберігався захист від вітряної віспи протягом не менш 10 років [14].

Дані клінічних досліджень вакцини проти вітряної віспи “Варілрікс” виробництва компанії “GlaxoSmithKline Biologicals” підтверджують її ефективність як у здорових осіб, так і у пацієнтів з імунодефіцитом. При призначенні вакцини здоровим дітям молодшого та старшого віку, підліткам і дорослим спостерігалася висока частота сероконверсії. У подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази більше 1300 дітей віком 9–36 місяців були щеплені цією вакциною, через 6 тижнів після отримання однієї дози вакцини у 98,6% з них виявлені антитіла проти вакцинного штаму varicella-zoster. З віком відбувається зниження здатності виробляти первинну відповідь на вакцинацію. У здорових підлітків у віці 13 років і дорослих досягнення захисного рівня антитіл спостерігається при призначенні двох доз вакцини з інтервалом 6–10 тижнів. Після введення першої дози вакцини, частота сероконверсії склала у середньому 92%, після введення другої дози вона досягала 100%.

Встановлена достатньо висока епідеміологічна ефективність цих щеплень. Щорічно, серед вакцинованих, хворіє на вітряну віспу близько 3% щеплених дітей. Даний показник не змінюється з плином часу, це підтверджує що захисний імунітет не знижується, однак щорічне накопичення захворюєлих може привести до реєстрації через 5–6 років після вакцинації випадків хвороби у 10–15% із популяції вакцинованих дітей. Якщо вітряна віспа все ж виникає у вакцинованого, хвороба майже завжди має легкий перебіг (кількість елементів не перевищує 50, причому висипка представлена переважно плямами і папулами, а не везикулами, лихоманка і симптоми інтоксикації відсутні). У вакцинованих рідко спостерігають важку форму вітряної віспи, яка характеризується кількістю елементів понад 500, необхідністю госпіталізації через розвиток ускладнень. У дорослих і підлітків, у яких відбулася сероконверсія, ефективність щодо запобігання захворювання складає приблизно

70% у разі контакту з джерелом інфекції в місці проживання. Важливо підкреслити, що ця вакцина призначена головним чином для запобігання важкої форми захворювання, ускладнень і смерті, і в цьому відношенні вона високоефективна [6, 11].

Згідно рекомендацій ВООЗ існує три основні підходи до вакцинопрофілактики вітряної віспи: I — індивідуальна вакцинація осіб із груп підвищеного ризику інфікування (працівників закладів охорони здоров'я та освіти) або ускладненого перебігу інфекції; II — вакцинація осіб, що спілкувалися з хворим на вітряну віспу в осередку з метою попередження спалахів захворюваності; III — загальна планова імунізація на основі включення щеплень проти вітряної віспи в національні календарі щеплень за одно- чи дводозовою схемою імунізації [2, 8, 27, 35, 36].

Вакцина проти вітряної віспи включена до національних календарів щеплень Австралії [29, 47], Австрії [38], календарі щеплень більшості провінцій Канади [43]. Внесена до рекомендації постійного комітету з вакцинації Німеччини [49]. Інші країни Європи мають різні підходи до проведення щеплень (табл.).

У Сполучених Штатах Америки впровадження вакцини проти вітряної віспи в 1995 році було важливим кроком, що призвело до помітного зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з цією інфекцією. Спочатку, коли проводилися щеплення однією дозою вакцини, захворюваність на вітряну віспу протягом 2000–2005 років знизилася на 43%, після впровадження другої дози (2006–2010 рр.) захворюваність на вітряну віспу знизилася на 72% [17, 23, 33]. Рекомендації були змінені через спалах вітряної віспи серед дітей шкільного віку, вакцинованих однією дозою. Вітряна віспа у вакцинованих осіб, зазвичай, має легкий перебіг, але ці діти можуть передавати вірус сприйнятливим особам [18, 39, 41].

В Австралії вакцина проти вітряної віспи була ліцензована в 1999 році, з 2005 року закупівля вакцини фінансується державою. У провінції Вікторія були вивчені тенденції щодо захворюваності на вітряну віспу та кількості госпіталізованих з діагнозами “вітряна віспа” та “оперізуючий герпес” у дощеплювальний та щеплювальний періоди. Кількість випадків госпіталізації хворих на вітряну віспу стала скорочуватися на 7% у рік (95% ДІ: 5–9%) з 2000 по 2007 рр., переважно у дітей до 5 років (12% у рік, 95% ДІ: 9–16%). Було виявлено збільшення випадків госпіталізації хворих на оперізуючий герпес у період з 1998 по 2007 роки —

**Таблиця.** Тактика вакцинопрофілактики вітряної віспи у країнах Євросоюзу та Ісландії [34]

Країна	Застосування вакцини	Країна	Застосування вакцини
Бельгія	Для осіб з груп ризику	Греція	Для всіх осіб, які не хворіли
Данія	Для осіб з груп ризику	Естонія	Для всіх осіб, які не хворіли
Ірландія	Для осіб з груп ризику	Кіпр	Для всіх осіб, які не хворіли
Ісландія	Для осіб з груп ризику	Люксембург	Для всіх осіб, які не хворіли
Литва	Для осіб з груп ризику	Іспанія	За календарем щеплень у регіонах
Мальта	Для осіб з груп ризику	Італія	За календарем щеплень у регіонах
Польща	Для осіб з груп ризику	Латвія	За національним календарем щеплень
Словенія	Для осіб з груп ризику	Нідерланди	Для осіб з груп ризику та профілактики в осередках
Франція	Для осіб з груп ризику	Чеська республіка	Для осіб з груп ризику

5% у рік (95% ДІ: 3–6%). Серед осіб у віці 80 років і старше збільшилася госпіталізація на 5% щорічно (95% ДІ: 3–7%) з 1998 по 2007 рр. Автори зробили висновок про необхідність подальшого вивчення епідемічного процесу вітряної віспи у Австралії задля корекції національного календаря щеплень [22].

В Тайвані впровадження та широке використання вакцини проти вітряної віспи призвело до 75–80% зниження захворюваності на вітряну віспу у дітей. Однак, привернули до себе увагу дані про довгостроковий вплив вакцини на захворюваність на оперізуючий герпес. Результати досліджень свідчать, що, оскільки охоплення вакцинацією дітей збільшується, захворюваність на вітряну віспу зменшується, однак підвищується захворюваність на оперізуючий герпес. Проте, захворюваність на оперізуючий герпес збільшилася ще до впровадження безкоштовної програми вакцинації проти вітряної віспи в 2004 році. Збільшення захворюваності на оперізуючий герпес не може бути повністю віднесено безпосередньо до наслідків широкої вакцинації дітей [45].

У Великобританії та Японії вакцина “Окавакс” використовується лише серед дітей з груп високого ризику ускладнень. У зв’язку з відсутністю обов’язкової вакцинації, в Японії у 2008 р. охоплення щепленнями дітей до 14 років склало лише 40%. Японські спеціалісти вважають за необхідне впровадження у країні загальної планової імунізації проти вітряної віспи задля підвищення охоплення населення щепленнями [19, 35, 37].

У Нідерландах вакцина проти вітряної віспи не включена до національного календарю щеплень, але доступна у країні, рекомендована для осіб з

груп ризику та в осередках. Захворюваність на вітряну віспу в Нідерландах становить близько 254 на 100 тис. населення, кількість госпіталізованих — 1,3 на 100 тис. населення [20, 31, 32].

В Італії Національний план вакцинації рекомендує щеплення проти вітряної віспи для людей з високим ризиком ускладнень, сприйнятливих дорослих, медперсоналу та робітників дитячих садків та початкових шкіл [25, 44]. Масова вакцинація рекомендується тільки в регіонах, де можна досягти охоплення вакцинацією більше 80%. Станом на 2008 рік, на національному рівні масова вакцинація не була впроваджена. Стратегія вакцинації значно різниться у 20 регіонах Італії: деякі регіони вже почали або планують почати масові щеплення, тоді як інші вирішили провести вакцинацію тільки сприйнятливих підлітків [44].

В Іспанії вакцинацію проти вітряної віспи введено до національного календарю щеплень у 2005 році [28]. Проведене у 2007 році вивчення епідемічного процесу вітряної віспи у дощеплювальний та щеплювальний періоди вказує на статистично достовірне зниження захворюваності серед щеплених 10–14 річних дітей протягом 2005–2007 рр. у порівнянні з періодом 1997–2004 рр. Ефективність вакцини проти вітряної віспи була оцінена в дослідженні випадок-контроль у Наваррі (Іспанія) в 2010–2012 роках. Ефективність склала 87% (95% ДІ: 60–97%) при одноразовому введенні вакцини і 97% (95% ДІ: 80–100%) при дводозовій схемі щеплень. Ефективність разової дози становила 93% (95% ДІ: 34–100%) в перший рік, та знизилася до 61% (95% ДІ: –64%–94%) після третього року. Друга доза допомагає відновити високий рівень ефективності і зниження ризику “прориву” вітряної віспи [26].



В Ізраїлі впровадження вакцини проти вітряної віспи серед цивільного населення відбулося в 2000 році. Ефективність щеплень була досліджена шляхом вивчення тенденції захворюваності на вітряну віспу серед військового населення в період 1979–2010 рр. З 2000 року спостерігається різке 10-кратне зниження захворюваності (особливо помітне з 2008 року) з 0,8 на 100 тис. населення у 2000 році до найнижчого показника за всю історію в 2009 році — 0,06 на 100 тис. населення. Результати цього довгострокового дослідження свідчать про те, що захворюваність на вітряну віспу серед військового населення значно знизилася після введення вакцини для цивільного населення в Ізраїлі, а з 2008 року, коли вакцина була включена у фінансований державою рутинний графік імунізації дітей, випадки захворювання практично не реєструються. Автори підкреслюють необхідність розробки ефективної системи епідагляду, що допоможе у визначенні політики в галузі вакцинації [43].

В республіці Білорусь зареєстровані вакцини “Варілрікс” та “Окавакс”, але щеплення проти вітряної віспи не входить до списку обов’язкових. Білоруські спеціалісти вважають за необхідне впровадження щеплень проти вітряної віспи, тому що у цілому по країні захворюваність на вітряну віспу становить від 244,0 до 725,9 на 100 тис. населення. Середній багаторічний показник захворюваності складає  $474,9 \pm 2,22$  на 100 тис. населення. Питома вага вітряної віспи в структурі інфекційної захворюваності населення Республіки Білорусь (за винятком грипу та гострих респіраторних захворювань) у 2006–2008 рр. склала 27,3–34,9%. Вченими встановлено наступне: якщо імунізація проти вітряної віспи буде проводитися в рамках календаря щеплень у віці одного року, то щорічно щеплення проти цієї інфекції отримуватимуть близько 40 тисяч дітей. При такому підході досягти рівня імунізації, при якому може бути досягнуте суттєве зниження захворюваності на вітряну віспу — 24,3%, вдасться тільки через 25 років [15].

На території Російської Федерації для профілактики вітряної віспи першою була зареєстрована вакцина “Варілрікс” (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгія) в 2008 р., а з 2009 р. вакцинація стала широко застосовуватися в рамках регіональних програм імунізації. У 2010 р. в Росії зареєстрована оригінальна японська вакцина “Окавакс”.

Особливості епідеміології вітряної віспи та питання щодо її профілактики за допомогою щеплень вивчалися у Росії в декількох обласних центрах та Москві. В Ярославській області Дружинина Т.А. [4]

встановила, що вибіркова вакцинація вакциною “Варілрікс”, яка проводилась у 2009 році серед дітей віком 3–6 років за клінічними (імунологічна недостатність, супутні захворювання, які знижують імунітет) та епідеміологічними (у осередках вітряної віспи) показаннями, є високоефективною. Коефіцієнт епідеміологічної ефективності становив 5,1. Серед 964 щеплених захворіло на вітряну віспу у легкій формі лише 7 дітей (0,7%). Таким чином, протягом 3 років при щорічній вакцинації навіть однієї вікової групи дітей можна знизити захворюваність на вітряну віспу вдвічі, тому що діти цієї вікової групи становлять 50% від загальної кількості хворих.

Шаханіною І.Л. із співавт. [16] проведено розрахунок економічної ефективності впровадження щеплень проти вітряної віспи у Москві та доведено її високу ефективність та соціальну значущість. На думку вчених, програма вакцинації самоопуається протягом другого року після її впровадження.

У Красноярську проводилася післяекспозиційна (для осіб в осередках інфекції) профілактика вітряної віспи вакциною “Окавакс” [7]. Щеплено 62 дитини, що мали контакт з хворим на вітряну віспу. Щеплення проводились у оптимальні терміни — на 4–5-й день від моменту встановлення діагнозу першому хворому. Протягом 10 днів після завершення вакцинації захворіло 2 дитини з числа щеплених (3,2%). Локалізації осередку інфекції вдалося досягти протягом 15 днів від моменту реєстрації першого випадку. Таким чином, після експозиційну профілактику в епідемічних осередках доцільно рекомендувати для припинення розповсюдження інфекції, тобто ефективного контролю за осередками у організованих колективах.

В Україні вакцина “Варілрікс” зареєстрована в 2002 р. У Національний календар щеплень України вакцинацію проти вітряної віспи введено як рекомендоване щеплення здоровим дітям, які досягли 12-місячного віку й не хворіли на вітряну віспу; дітям, які раніше не хворіли на вітряну віспу при вступі до школи (згідно з медичною документацією); працівникам охорони здоров’я та освіти, які мають високий ризик інфікування й не хворіли на вітряну віспу. Також щеплення проти вітряної віспи в Україні проводяться за станом здоров’я. Вони рекомендовані дітям із хронічною нирковою недостатністю, ВІЛ-інфекцією, при трансплантації кісткового мозку (не раніше ніж через 24 місяці та за відсутності імуносупресії), пацієнтам із первинними імунодефіцитами без ураження Т-клітин [5].

В Україні вивчення питання епідеміології та вакцинопрофілактики вітряної віспи проводилося

О.В. Зубленко [5]. Автором були вивчені сучасні прояви епідемічного процесу вітряної віспи в Україні: високий рівень захворюваності, зимово-весняна сезонність, відсутність періодичності та тенденція до зростання в багаторічній динаміці (протягом 1996–2005 рр.), значне збільшення захворюваності відзначалося серед дорослих та дітей 7–14 років (в 3,5 та в 2,9 рази відповідно), що збільшувало ризик виникнення важких форм хвороби та ускладнень. Встановлено високу імунологічну ефективність, безпечність та низьку реактогенність вакцини “Варілрікс”, доведено, що вакцина “Варілрікс” може бути використана як засіб специфічної профілактики вітряної віспи в Україні.

Таким чином, досвід багатьох країн дозволяє вважати вакцинопрофілактику ефективним засобом

попередження і контролю над вітряною віспою. Однак, в сучасний період існує багато невирішених питань щодо тактики вакцинопрофілактики даної інфекції. В Україні постає необхідність у визначенні епідеміологічних особливостей, економічних збитків, груп ризику щодо рівня захворюваності та клінічних ускладнень вітряної віспи, вивчення імунологічної структури населення. Ці дослідження необхідні для наукового обґрунтування оптимальної стратегії вакцинопрофілактики вітряної віспи.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні закономірностей розвитку епідемічного процесу вітряної віспи на всіх його підпорядкованих функціонально-морфологічних рівнях для вибору оптимальної стратегії імунізації та оцінки її ефективності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7. — № 2. — С. 6–24.
2. Баранов А.А. Стратегия контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 5–11.
3. Влияние инфекционной патологии матери на исход беременности и состояние здоровья плода и новорожденного / В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, О.Н. Плитень, С.А. Шерстюк // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения : Труды 7-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 22–23 ноября 2012 г. — СПб. 2012. — С. 691–693.
4. Дружинина Т.А. Особенности эпидемиологии ветряной оспы в Ярославской области. Опыт вакцинопрофилактики / Т.А. Дружинина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2011. — № 1 (56). — С. 28–33.
5. Зубленко О.В. Епідеміологічна характеристика вітряної віспи в Україні та її вакцинопрофілактика. — Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.02 — епідеміологія. — Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ. 2007. — С. 8–18.
6. Каира А.Н. Ветряная оспа: эпидемиологическая ситуация в Московской области. Проблемы и пути решения / А.Н. Каира // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 4. — С. 12–22.
7. Опыт использования постэкспозиционной профилактики ветряной оспы с целью купирования вспышек в организованных детских коллективах г. Красноярск / Н.В. Бахарева, Н.П. Парфёнова, О.В. Эдомская, С.В. Евреимова // Вопросы современной педиатрии— 2012. — № 2. С. 109–110.
8. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине (Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) / А.А. Баранов, Д.Н. Балашов, А.В. Горелов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2008. — № 3, Т. 5. С. 6–15.
9. Приступа Л.Н. Пневмонии у вагітних / Л.Н. Приступа // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2009. — № 9/2. — С. 3–10.
10. Прокопів О.В. Епідеміологічна та клінічна характеристика вітряної віспи у дітей першого року життя / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Н.М. Прикута // Практична медицина. — 2010. — № 5, Т. 16. — С. 37–41.
11. Румянцев А.Г. Эффективность и безопасность вакцинации против ветряной оспы у детей / А.Г. Румянцев // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4. — № 5. — С. 11–16.
12. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев, М.В. Савина // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1. — № 4. — С. 36–43.
13. Трихліб В.І. Вітряна віспа в осіб молодого віку / В.І. Трихліб, Б.М. Горішній // Інфекційні хвороби. — 2008. — № 2. — С. 65–69.
14. Харит С.М. Вакцинопрофилактика ветряной оспы. Эффективность и безопасность вакцин на основе штамма Ока (обзор литературы) / С.М. Харит, О.В. Иозефович, М.И. Иванова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 6(55). С. 45–49.
15. Чистенко Г.Н. Эпидемиологические особенности заболеваемости ветряной оспой в Беларуси. / Г.Н. Чистенко, Т.С. Гузовская // Военная медицина: научно-практический рецензируемый журнал. — 2010. — № 4. — С. 86–89.
16. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы / И.Л. Шаханина, А.В. Горелов, И.Н. Лыткина, А.Г. Толкушин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. № 3. — С. 49–57.
17. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years and Older—United States, 2013 / С.В. Bridges, L. Woods, T. Coyne-Beasley [et al.] // Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries. — 2013. — Vol. 62. — № 1. — P. 9–19.
18. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients—Arkansas, 2006 / Ph.L. Gould, J. Leung, C.R.N. Scott [ et al.] // The Pediatric

- infectious disease journal. — 2009. — Vol. 28. — № 8. — P. 678–681.
19. *Asano Y.* A live attenuated varicella vaccine / Y. Asano // *Uirusu*. — 2009. — Vol. 59. — № 2. — P. 249–255.
  20. Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands / H.J. Boot, H.E. de Melker, E.A. Stolk [et al.] // *Vaccine*. — 2006. — Vol. 24. — № 37. — P. 6288–6299.
  21. *Bonmarin I.* Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona / I Bonmarin, P. Santa-Olalla, D. Lévy-Bruhl // *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. — 2008. — Vol. 56. — № 5. — P. 323–331.
  22. *Carville K.S.* A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia / K.S. Carville, M.A. Riddell, H.A. Kelly // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28. — № 13. — P. 2532–2538.
  23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evolution of varicella surveillance—selected states, 2000–2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 2012. — Vol. 61. — № 32. — P. 609–612.
  24. Chickenpox: presentation and complications in adults / A.H. Abro, A.M. Ustadi, K. Das [et al.] // *J Pak Med Assoc*. — 2009. — Vol. 59. — № 12. — P. 828–831.
  25. *Dei Ministri C., D'Andrea G.V.* Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano. — 2005.
  26. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain / M.G. Cenoz, V. Martínez-Artola, M. Guevara [et al.] // *Human vaccines & immunotherapeutics*. — 2013. — Vol. 9. — № 5. — P. 53–52.
  27. Effectiveness over time of varicella vaccine / M. Vázquez, Ph.S. LaRussa, A.A. Gershon [et al.] // *JAMA: the journal of the American Medical Association*. — 2004. — Vol. 291. — № 7. — P. 851–855.
  28. Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación / I. Peña-Rey, M.V. Martínez de Aragón, M.T. Arellano [et al.] // *Revista española de salud pública*. — 2009. — Vol. 83. — № 5. — P. 711–724.
  29. Evaluation of Australia's varicella vaccination program for children and adolescents / K. Ward, A. Dey, B. Hull [et al.] // *Vaccine*. — 2013. — Vol. 7. — № 10. — P. 1413–1419.
  30. *Gowin E.* Don't forget how severe varicella can be—complications of varicella in children in a defined Polish population / E. Gowin, J. Wysocki, M. Michalak // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2013. — Vol. 17. — № 7. — P. 485–489.
  31. *Hartwig N.G.* STAND VAN ZAKEN—Vaccineren tegen waterpokken, gordelroos en rotavirus-infectie / N.G. Hartwig, H.C. Rumke, H.K.A. Visser // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. — 2009. — Vol. 153. — № 44. — P. 2157.
  32. *Kemmeren J.M.* Vaccinatiegraad Rijksvaccinatie programma Nederland. Ontwikkelingen in 2009 / J.M. Kemmeren, H.E. de Melker // *RIVM rapport 210021012*. — 2010. — P. 47–51. Режим доступу: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/210021012.html>
  33. Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study/ R. Baxter, P. Ray, N.T. Tran [et al.] // *Pediatrics*. — 2013. — Vol. 131. — № 5. — P. 1389–1396.
  34. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes/ M. Haverkate, F. D'Ancona, C. Giambi [et al.] // *Eurosurveillance*. — 2012. 17(22): Режим доступу : <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N22/art20183.pdf>
  35. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England / A.J. van Hoek, A. Melegaro, E. Zagheni [et al.] // *Vaccine*. — 2011. — Vol. 29. — № 13. — P. 2411–2420.
  36. *Nguyen H.Q.* Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States / H.Q. Nguyen, A.O. Jumaan, J.F. Seward // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — Vol. 352. — № 5. — P. 450–458.
  37. *Ozaki T.* Varicella vaccination in Japan: necessity of implementing a routine vaccination program / T. Ozaki // *Journal of infection and chemotherapy*. — 2013. — Vol. 19. — № 2. — P. 188–195.
  38. *Pirsch O.* Impfaufklärung in Österreich / O. Pirsch, R. Kerbl // *Pädiatrie und Pädologie*. — 2013. — Vol. 48. — № 2. — P. 10–14.
  39. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children / E.M. Michalik, S.P. Steinberg, Ph.S. LaRussa [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 197. — № 7. — P. 944–949.
  40. Respiratory Complications in Children Hospitalized with Varicella / E. Kuchar, K. Miskiewicz, L. Szenborn, A. Nitsch-Osuch // *Neurobiology of Respiration*. — Springer Netherlands. — 2013. — Vol. 788. — P. 97–102.
  41. *Shapiro E.D.* Second dose of varicella vaccine for children: are we giving it too late? / E.D. Shapiro // *Journal of Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 197. — № 7. — P. 935–937.
  42. The effect of active immunization on varicella-related hospitalizations in Israel / L. Lerner-Geva, G. Hirsh-Yechezkel, I. Novikov [et al.] // *Human Vaccines*. — 2009. — Vol. 5. — № 3. — P. 136–140.
  43. The Effect of Funded Varicella Immunization Programs on Varicella-related Hospitalizations in IMPACT Centers, Canada 2000–2008 / B. Tan, J. Bettinger, A. McConnell [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. — 2012. — Vol. 31. — № 9. — P. 956–963.
  44. The epidemiology of varicella zoster virus infection in Italy / G. Giovanni Gabutti, M.C. Rota, M. Guido [et al.] // *BMC public health*. — 2008. — Vol. 8. — № 1. — P. 372.
  45. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000–2008 / D.Y. Chao, Y.Z. Chien, Y.P. Yeh [et al.] // *Epidemiology and infection*. — 2012. — Vol. 140. — № 6. — P. 1131–1140.
  46. Varicella complications: Is it time to consider a routine varicella vaccination? / O. Dulović, E. Gvozdenović, J. Nikolić [et al.] // *Vojnosanitetski pregled*. — 2010. — Vol. 67. — № 7. — P. 523–529.
  47. Varicella immunisation practice: Implications for provision of a recommended, non-funded vaccine / H. Marshall, Ph. Ryan, D. Robertson, J. Beilby // *Journal of paediatrics and child health*. — 2009. — Vol. 45. — № 5. — P. 297–303.
  48. *Wutzler P.* Die Varizellenimpfung in Deutschland / P. Wutzler // *Prävention und Gesundheitsförderung*. — 2010. — Vol. 5. — № 1. — P. 28–32.

## ОПЫТ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В СТРАНАХ МИРА

Т.А. Романенко, Ю.А. Лыгина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Анализ отечественных и зарубежных источников литературы выявил данные о высокой эпидемиологической, клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ветряной оспы, а также наличие неокончательно решенных вопросов по ее внедрению. Наиболее используемыми вакцинами в мире являются “Окавакс” и “Варилрикс”. Существует три подхода к вакцинации: индивидуальное прививание лиц из групп риска, прививание лиц, общавшихся с больным в эпидемическом очаге, общая плановая иммунизация.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, вакцинопрофилактика, вакцина, эффективность.

## EXPERIENCE OF VARICELLA VACCINE IN THE WORLD

T.A. Romanenko, Yu.A. Lygina

The M. Gorky Donetsk National Medicine University

An analysis of national and foreign sources of literature data revealed a high epidemiological, clinical and cost-effectiveness of varicella vaccination, as well as the presence of inconclusively resolved issues for its implementation. The most used in the world vaccines are “Okavaks” and “Varilriks”. There are three approaches to vaccination: individual vaccination of persons at risk, vaccination of persons communicated with patients in an epidemic outbreak, the overall routine immunization.

**Key words:** varicella, vaccine prophylaxis, vaccine, effectiveness.

УДК 615.371+616.915-084(477)

**Г.В. Мойсеєва<sup>1</sup>, О.М. Сахнюк<sup>1</sup>, А.А. Кожокару<sup>2</sup>,  
В.А. Баркевич<sup>2</sup>, Б.І. Веровчук<sup>3</sup>, В.О. Зубицька<sup>4</sup>, І.Л. Маричев<sup>5</sup>**

## НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ДОДАТКОВОЇ ІМУНІЗАЦІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ МОЛОДОГО ПОПОВНЕННЯ ЗС УКРАЇНИ ПРОТИ КОРУ, ПАРОТИТУ ТА КРАСНУХИ

<sup>1</sup>ДП “Державний експертний центр МОЗ України”, м. Київ

<sup>2</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

<sup>3</sup>БЗСЕЛ 10 СЕЗ р. МО України, с.м.т. Десна

<sup>4</sup>Фітоклініка Данила Зубицького, ТОВ “ФІТО-ДАНІМИР”

<sup>5</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, м. Київ

Вивчали напруженість імунітету до кору, паротиту та краснухи серед військовослужбовців (курсантів-добровольців) молодого поповнення 1990–1994 років народження з метою визначення доцільності їх додаткової імунізації проти вищевказаних інфекцій. На підставі проведених досліджень встановлено, що по кору різниця між статистичним і фактичним охопленням щеплення становить 30,0%, тобто, у даній віковій групі третина осіб, що отримала щеплення є незахищеними проти даного захворювання. По паротиту і краснусі їх різниця між статистичним і фактичним охопленням становить 26% і 62% відповідно!

Разом з тим дослідження показують, що деякі особи набувають природного імунітету за рахунок перенесеного захворювання, але інформація про це не відображається у повному обсязі у медичній документації

**Ключові слова:** дослідження, вакцина, кір, паротит, краснуха, щеплення, напруженість імунітету.

Вакцинація відіграє важливу роль в охороні громадського здоров'я і є найбільш безпечним, економічним та ефективним засобом, що дозволяє попередити захворюваність та смертність від інфекційних захворювань. Більшість щеплень людина отримує у дитячому віці, а саме до 6–7 річного віку. Відповідно до чинного законодавства України особи, що досягли 18 річного віку

© Г.В. Мойсеєва, О.М. Сахнюк, А.А. Кожокару,  
В.А. Баркевич, Б.І. Веровчук, В.О. Зубицька, І.Л. Маричев

переходять до категорії дорослі. Нами вивчався рівень захисту вищезгаданих осіб від інфекційних хвороб (кір, епідемічний паротит, краснуха), які на сьогоднішній день є актуальними не тільки для дітей але і для дорослих. Це важливо тому, що ці особи невдовзі стануть батьками і будуть безпосередньо контактувати з своїми майбутніми дітьми. Завдяки набутому імунітету вони можуть бути як захистом для своїх дітей так і джерелом хвороби. Крім того за 18 років з постійною періодичністю вносяться зміни до Календаря щеплень (вводяться нові вакцини, змінюються схеми введення, додаються або вилучаються щеплення), що також може впливати на рівні формування та стан колективного імунітету.

**Мета роботи:** визначити стан імунітету проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, серед курсантів військових формувань з метою надання рекомендацій щодо імунопрофілактики цих інфекцій серед військових контингентів, що проходять службу в різних регіонах України.

### Матеріали та методи дослідження

Проводилось відкрите сероепідеміологічне дослідження з присвоєнням порядкового номера кожному суб'єкту. Дослідження проводилися відповідно до розпорядження ТВО директора ВМД МО України (Головного державного санітарного лікаря МО України) серед курсантів (добровольців) молодого поповнення осіннього призову 2012 р. у в/частині А1048, Навчального центру с.м.т. Десна у кількості 200 осіб. Всі суб'єкти, прізвища, яких були закодовані, підписали Інформовану згоду на забір крові. На кожного суб'єкта медичним персоналом заповнювалась Індивідуальна реєстраційна форма в якій зазначався анамнез щеплення, перенесені інфекційні та неінфекційні захворювання, оперативні втручання та інше. У дослідження увійшли сироватки 176 осіб 1990–1994 року народження. Сироватки протестовані методом ІФА на наявність антитіл до кору на тест-системі Kір-IgG-МБА, виробництва ТОВ “МедБіоАльянс” (Україна), паротиту — Mumps virus IgG ELISA (EIA-3497), виробництва DRG (Німеччина) та краснухи — Virotest Rubella-IgG, виробництва ТОВ “Іноваційно-виробнича компанія “Рамітех” (Україна). Базуючись на статистичних даних щодо охоплення щепленнями (середній за 1990–1994 роки), імуногенності вакцин, що застосовувались у ті роки, специфічності та чутливості тестів, для цієї групи було підраховано очікувану приблизну пропорцію людей імунних до кору, паротиту та краснухи. В іншій моделі

враховувались такі ж самі показники, але, замість статистичних даних про охоплення щепленнями взято фактичний показник охоплення щепленнями даних осіб. На підставі даних чутливості та специфічності тест-систем, які використовувались для визначення напруженості імунітету до кору, паротиту та краснухи було складено таблиці для проведення статистичних розрахунків за методикою — “два на два” [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

У 1986 р., відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 426 від 28.03.1986 р. та № 450 від 02.04.1986 р., до календаря профілактичних щеплень було включено ревакцинацію дітей проти кору у віці 6 років. Діти, які народились після 1986 року повинні були отримати 2 щеплення: проти кору у віці 12 міс., та у 6 років, а також одне щеплення проти паротиту у віці 12 міс. У 2000 р. затверджено новий календар щеплень (наказ МОЗ № 276 від 31.10.2000 р.), яким введено вакцинацію проти кору, паротиту, та краснухи у віці 6 років, визначено доцільність використання трикомпонентної вакцини та введено ревакцинацію проти паротиту для хлопчиків та краснухи для дівчаток у віці 15 років. Особи, які не були щеплені у 6 років, повинні бути ревакциновані у 11 років. Таким чином, всі особи, що увійшли у дослідження повинні отримати два щеплення проти кору та краснухи та три проти паротиту. До 2000 р. щеплення проводились моновакцинами проти паротиту (імуногенність — 64,3%) та кору (імуногенність — 92,5%) виробництва “Науково-виробниче об'єднання по медичним імунобіологічним препаратам “МІКРОГЕН” МОЗ Російської Федерації”. Для профілактики краснухи використовувалась вакцина французького виробництва (Pasteur Merieux), імуногенність якої становила — 98%.

Починаючи з 1990 р. відбулося декілька хвиль зростання захворюваності на кір в Україні, 1992–1994 рр., 2001–2002 рр., 2006–2008 рр. та 2012 р. коли рівні захворюваності в окремих вікових групах сягали майже 100 на 100 тис. населення [1]. Відповідно до звіту про епідеміологічну ефективність вакцин (наказ МОЗ № 19 від 17.01.2008 р.) у 2012 р. на кір захворіло 522 особи (13,9% від загальної кількості) 1990–1994 рр. народження, які отримали щеплення проти кору різними вакцинами, у термін більше 5 років до початку захворювання. Переважна кількість осіб, віком 1–3 роки — 433 (82,9%) щеплені моновакциною російського виробництва. 72% отримали 2 щеплення проти кору

переважно вакциною російського виробництва і тільки 4% щеплені дворазово комбінованими вакцинами. На підставі проведених розрахунків визначено, що різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями становить 30,5% (табл. 1). Тобто, у даній віковій групі третина осіб, що отримали щеплення є незахищеними проти захворювання на кір.

Співвідношення кількості не імунних, згідно фактичних даних, до кількості не імунних згідно виключно статистичних даних становить — 1,74 (95% CI: 1,20–1,74) — тобто майже у два рази більше, ніж очікувалось. Співвідношення кількості не імунних, згідно змішаних статистичних даних, до кількості не імунних, згідно фактичних даних, становить — 1,36 (95% CI: 1,04–1,78). Згідно фактичного охоплення — повинно бути більше не імунних, у порівнянні з фактично виявленими. Це свідчить про те, що за рахунок низького охоплення щепленнями вірус кору циркулював у даній популяції під час спалахів попередніх років і частина людей набула природній імунітет перехворівши на кір. Схожий аналіз було проведено нами для 117 осіб у яких анамнез щеплень був повний. Різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями становила 2%. (табл. 2).

Співвідношення кількості не імунних, згідно фактичних даних до кількості не імунних, згідно виключно статистичних даних, становить — 1,82 (95% CI: 1,18–2,8) — майже у два рази більше а ніж очікувалось. Співвідношення кількості не імунних, згідно фактичних даних, до кількості не імунних, згідно змішаних статистичних даних, становить — 1,99 (95% CI: 1,27–3,12). Таким чином, відповідно до статистичних даних, відсоток осіб не імунних до кору повинен був знаходитись у межах 18–20%,

але фактично становить 37%. Це свідчить про те, що за рахунок можливих перебоїв у холодівому ланцюгу, або фальсифікованих записах у медичній документації, статистичне охоплення щепленнями відповідає дійсності, але різниця у фактично захищених від кору людей є значною (17%).

Захворювання на паротит не призводить до смерті, але має серйозну загрозу здоров'ю населення. Найчастіше хворіють діти від 3 до 15 років. Ускладнення після перенесеної хвороби (глухота, безпліддя, хронічний панкреатит, цукровий діабет та інші) можуть бути причиною інвалідності, та мати певні соціальні наслідки. Особливо ця хвороба є небезпечним для хлопчиків, оскільки, саме відсоток розвитку безпліддя після перенесеної хвороби сягає до 10% [4, 5].

Протягом 1990–2002 рр. в Україні, у зв'язку з відсутністю власного виробництва вакцин, існувала проблема забезпечення імунопрофілактики паротиту. До 2000р. в Україні для профілактики паротиту переважно використовували моновакцину російського виробництва. В деякі роки МОЗ закупувало вакцину IMOVAX OREILLON виробництва Pasteur Merieux (Франція). На теперішній час, як відомо, для профілактики паротиту використовуються вакцини КПК різних виробників, що містять паротитний компонент. Дослідження проведені у 1999–2003 рр. стану післявакцинального імунітету в окремих вікових групах підлітків виявило значну кількість сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту осіб. Серед 3-річних дітей, вакцинованих проти паротиту згідно Календаря щеплень, частка сприйнятливих до вірусу паротиту в залежності від регіону становила 65,2–82,8% [4]. Серед раніше щеплених дітей 5 років — відсоток незахищених від паротиту становив 46,7–54,2%. Фактично, в

**Таблиця 1.** Різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями проти кору (%)

	Статистичні дані	Статистичні дані + фактичне охоплення	Фактичні дані
Охоплення щепленнями у %	92%	62,5%	62,5%
Відсоток осіб, неімунних до кору	19%	44%	32%

**Таблиця 2.** Різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями проти кору (%)

	Статистичні дані	Статистичні дані + фактичне охоплення	Фактичні дані
Охоплення щепленнями у %	92%	94%	94%
Відсоток осіб, неімунних до кору	20%	18%	37%

даному дослідженні аналізується напруженість імунитету до паротиту хлопчиків 1990–1994 рр. народження, які є представниками саме цієї вікової групи. До 2000 року, Календарем щеплень СРСР та наказом МОЗ України № 14 від 25.01.96 р., передбачалось проведення одного щеплення — у віці 12-18 міс. Починаючи з 2000р. введено ревакцинацію у віці 6 років, та додаткову дозу проти паротиту для хлопчиків у віці 15 років. Відповідно до звіту про епідеміологічну ефективність вакцин у 2012 р. на паротит захворіло 16 осіб 1990–1994 рр. народження, які отримали щеплення проти паротиту різними вакцинами у термін більше 5 років до початку захворювання. 4 особи щеплені одноразово вакциною російського виробництва — у віці 1–3 роки. 4 особи отримали вакцинацію, та ревакцинацію вакциною російського виробництва. Інші 8 осіб, були щеплені як моно вакцинами, так і комбінованими вакцинами КПК різних виробників.

З 176 осіб, що вивчалися — 55,6% отримали від одного до трьох щеплень проти паротиту, та за даними медичної документації — не хворіли на паротит. З них, трохи більше половини (54%) мають імунитет. У 58 осіб відсутні дані щодо проведеної вакцинації, разом з тим антитіла до паротиту визначались у 74%.

У цих осіб, із медичної документації не можливо достеменно стверджувати завдяки яким факторам був сформований імунитет до паротиту — чи за рахунок перенесеного захворювання, чи за рахунок вакцинації?

Звертає на себе увагу той факт, що 45 осіб мають запис про щеплення проти паротиту, але імунитет до цієї хвороби у них відсутній. З них 20 отримали одне щеплення, з яких 5 щепленні комбінованою вакциною у віці 11–16 років (табл. 3). Співвідношення кількості не імунних, згідно виключно статистичних даних, до кількості не імунних, згідно фактичних даних, становить — 1,19 (95% CI 0,95 ; 1,5).

Як видно з таблиці 3 різниця між статистичним і фактичним охопленням становить 26%. Оскільки, 95% інтервал був досить широкий для встановлення значимості різниці, додатково розраховували Z-тест

[6]. Після проведення розрахунків визначено, що рівень вірогідності  $p > 0,05$ , що не є статистично вірогідним. Ураховуючи різницю у 26%, під час дослідження ми повинні були знайти статистично значиму різницю між групами статистичних та фактичних даних, але відповідно до розрахунків вона відсутня. Дане явище можливо пояснити тільки тим, що більшість з осіб, які включені в дане дослідження перехворіли на паротит, але інформація з цього приводу відсутня.

Проблема елімінації краснухи протягом багатьох років залишається актуальною завдяки високій сприйнятливості населення до цієї інфекції і її тяжких наслідків — важких форм вроджених вад плоду (синдром вродженої краснухи — СВК) [3]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, для боротьби з краснухою необхідно проведення дворазової вакцинації дітей та селективної вакцинації жінок дітородного віку (15–40 років). Проведення вакцинації дітей проти краснухи рекомендується тоді, коли імунізацією може бути охоплено не менше 95%. В країнах, де рівень охоплення щепленнями нижче 95%, або він є непостійним, зниження циркуляції вірусу серед населення може призвести до підвищення захворюваності в старших вікових групах, включаючи дітородний вік [1]. В Україні щеплення проти краснухи запроваджено з 1996 р. Наказом МОЗ № 14 від 25.01.96 р. передбачалось проведення щеплень дітям у 12 міс. та ревакцинація дівчаток у 15–16 років. Відповідно до Календаря щеплень юнаків 1990–1994 рр. народження не отримували вакцинацію проти краснухи у віці 12 міс. Наказом МОЗ України № 276 від 31.10.2000 р. передбачається щеплення вакциною КПК у віці 12–15 міс. та 6 років. Фактичне впровадження щеплень проти краснухи почалось з 2000 р. Для дівчаток у віці 15 років була передбачена ревакцинація. Рівень охоплення щепленнями у 2000–2008 рр. у віковій групі 7–річних дітей коливався від 10,6 до 99,2%. У 1991–2002 рр. реєструвалось три піки захворюваності: 1994 р., 1998–1999 рр., 2001–2002 рр. Середнє значення показників захворюваності на краснуху (на 100 тис. населення) у 1991–1999 рр. у віковій групі 3–6 років становила 890,39,

**Таблиця 3.** Різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями проти паротиту (%)

	Статистичні дані	Статистичні дані + фактичне охоплення	Фактичні дані
Охоплення щепленнями у %	78,8%	52,8%	52,8%
Відсоток осіб, не імунних до кору	50%	52,8%	41%

у 2000–2008 рр. серед цієї ж популяції дітей, які на той час досягли віку 7–14 років — 421,09 [1].

У 1996 році, в Україні зареєстрована перша вакцина для профілактики краснухи — RUDIVAX виробництва Pasteur Merieux (Франція), у 1997 р. — вакцина ERVEVAX виробництва GSK (Бельгія). Починаючи з 2000р. для профілактики краснухи у віці 12 міс. та 6 років почали використовувати вакцини КПК різних виробників.

Відповідно до звіту про епідеміологічну ефективність вакцин у 2012 р. на краснуху захворіло 34 особи 1990–1994 рр. народження, які отримали щеплення проти краснухи різними вакцинами у термін більше 5 років до початку захворювання. 64,7% щеплені одноразово, з них половина отримала комбіновану вакцину.

З 176 осіб імунітет визначався у 156 (88,6%). З них 33 особи у віці 11–16 років отримали щеплення комбінованою вакциною. У 50 осіб дані про щеплення та перенесене захворювання відсутні, але визначаються антитіла до цієї хвороби. За даними дослідження, різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями становить 62% (табл. 4).

Співвідношення кількості не імунних, згідно виключно статистичних даних, до кількості не імунних, згідно фактичних даних, становить — 1,27 (95% CI: 0,73–2,2). Оскільки, 95% інтервал був досить широкий, з метою визначення значимості різниці, провели розрахунок Z — тесту ( $Z=0,87$ ). Рівень вірогідності був  $p>0,05$ , що є статистично не вірогідним. Ураховуючи різницю (62%) в охопленні щепленнями між фактичними та статистичними даними, різниця між групами повинна бути статистично значимою, але відповідно до розрахунків — вона відсутня. Це можливо пояснити тільки тим, що більшість з осіб, які включені в дане дослідження перехворіли на краснуху, але інформація про захворювання у медичній документації не надана. Підтвердження цього є співвідношення кількості не імунних, згідно змішаних статистичних даних, до кількості не імунних, згідно фактичних даних, яка становить — 5,86 (95% CI: 3,83–9,0). Тобто, згідно фактичного вакцинального охоплення, очікували більшу кількість не імунних, а ніж фактично

виявлено. На підставі цього можливо зробити висновок, що за рахунок низького охоплення щепленнями, частина людей набула природній імунітет, перехворівши на краснуху, що підтверджується рівнями захворюваності для даної вікової групи у 1991–1999 рр. та 2000–2008 рр.

### Висновки

1. Результати вивчення напруженості імунітету до кору, паротиту та краснухи серед військовослужбовців 1990–1994 рр. народження показують існування різниці між статистичним і фактичним охопленням щепленнями.

2. Враховуючи відсоток не імунних осіб проти кору, для забезпечення їх захисту та попередження розповсюдження інфекції серед військовослужбовців, необхідно проведення додаткової вакцинації проти кору.

3. Оскільки, під час дослідження визначено, що більшість з осіб даної вікової групи перехворіли на краснуху та паротит, але інформація про захворювання відсутня у медичній документації, з метою отримання достовірних даних щодо рівнів захворюваності на ці інфекції, необхідно проводити додаткову роботу з населенням (звернення за медичною допомогою) та медичними фахівцями (ведення медичної документації).

4. Особи, які не мають імунітету до кору, паротиту та краснухи будуть відігравати у подальшому певну роль у розповсюдженні цих інфекцій, як на популяційному, так і індивідуальному рівнях. В зв'язку з чим, залишається актуальним проведення подальшого визначення рівнів імунітету до інфекційних захворювань серед даної вікової групи.

**Перспектива подальших досліджень:** вказані дослідження необхідно проводити в межах 100–200 осіб серед військовослужбовців молодого поповнення, оскільки об'єктивна інформація про напруженість імунітету у військовослужбовців ЗС України до інфекцій, які входять до Календаря щеплень надасть можливість проводити профілактичні заходи цілеспрямовано, уникаючи зайвих, необґрунтованих подразнень імунної системи, заощаджуючи кошти на матеріал для проведення щеплення.

**Таблиця 4.** Різниця між статистичним і фактичним охопленням щепленнями проти краснухи (%)

	Статистичні дані	Статистичні дані + фактичне охоплення	Фактичні дані
Охоплення щепленнями у %	92%	30%	30%
Відсоток осіб, неімунних до краснухи	14%	67%	11%



ЛІТЕРАТУРА

1. *Александрін А.В.* Удосконалення епідеміологічного нагляду за краснушною інфекцією в сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.02 "епідеміологія" / А.В. Александрін. — К., 2012. — 23 с.
2. *Мойсеева Г.В.* Концепція елімінації кору в умовах України: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.02.02 "епідеміологія" / Г.В. Мойсеева. — К., 2011. — 36 с.
3. *Петрусевич Т.В.* Аналіз захворюваності на краснуху та стану протикраснушного імунітету / Т.В. Петрусевич, О.В. Зубленко, А.В. Александрін // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. праць УВМА. — 2011. — Вип. 29. — С. 110–114.
4. *Півник В.М.* Епідеміологічний нагляд за крапельними інфекціями (кір та епідемічний паротит) в ЗС України: стан і шляхи удосконалення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.02.02 "епідеміологія" / В.М. Півник. — К., 2008. — 34 с.
5. Эпидемический паротит. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Покровского / И.В. Михеева, Т.Е. Лисукова, К.И. Чекалина. — М., 2009. — 66 с.
6. Basic epidemiology/ 2nd edition/ R Bonita, R Beaglehole, T Kjellstrom/ WHO/2006.

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИММУНИЗАЦИИ МОЛОДОГО ПОПОЛНЕНИЯ ВС УКРАИНЫ ПРОТИВ КОРИ, ПАРОТИТА И КРАСНУХИ**

Г.В. Мойсеева<sup>1</sup>, О.М. Сахнюк<sup>1</sup>, А.А. Кожокару<sup>2</sup>, В.А. Баркевич<sup>2</sup>, Б.И. Веровчук<sup>3</sup>, В.А. Зубицкая, И.Л. Маричев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГП "Государственный экспертный центр МОЗ Украины", г. Киев

<sup>2</sup>Украинская военно-медицинская академия МО Украины, г. Киев

<sup>3</sup>63СЕЛ 10 СЕОр. МО Украины, п.г.т. Десна

<sup>4</sup>Фитоклиника Данила Зубицкого ООО "Фито-ДАНИМИР", г. Киев

<sup>5</sup>ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины", г. Киев

С целью определения целесообразности дополнительной иммунизации -изучали напряженность иммунитета к кори, эпидемическому паротиту и краснухе у военнослужащих (курсантов-добровольцев) молодого пополнения 1990–1994 года рождения. На основании проведенных исследований выявлено наличие разницы между статистическими и фактическими показателями по кори в 30,5%, то-есть — в данной возрастной группе треть обследованных, которые получили прививки, в действительности являются незащищенными против кори. По эпидпаротиту и краснухе разница между статистическим и фактическим охватом прививками составляет 26% и 62% соответственно. Тем не менее, исследования показывают, что некоторые субъекты приобретают естественный иммунитет за счет перенесенного заболевания, однако информация об этом не отображается в полном объеме в медицинской документации.

**Ключевые слова:** исследования, вакцина, корь, паротит, краснуха, прививки, напряженность иммунитета.

**SCIENTIFIC SUBSTATION FEASIBILITY OF ADDITIONAL IMMUNIZATION OF YOUNG RECRUITS AF OF UKRAINE AGAINST MEASLES, MUMPS AND RUBELLA**

G.V. Moiseeva<sup>1</sup>, O.M. Sahnuk<sup>1</sup>, A.A. Kozhokaru<sup>2</sup>, V.A. Barkevich<sup>2</sup>, B.I. Verovchuk<sup>3</sup>, V.O. Zubitska, I.L. Marichev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SE "State expert center Ministry of Health of Ukraine" Kyiv

<sup>2</sup>The Ukrainian Military Medical Academy DOD of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>63SEL 10 SEZ(r). DOD of Ukraine, Desna,

<sup>4</sup>Danila Zubitsky Fitoklinika, Kyiv

<sup>5</sup>SI "Lev Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS Ukraine", Kyiv  
We studied the intensity of immunity to measles, mumps and rubella in military recruits born in 1990–1995 to determine the feasibility of immunization against these infections. Results of the study showed the presence of immunity intensity difference between the statistical and actual immunization coverage. On the basis of research found, what to measles difference between statistical and actual vaccination coverage 30,5%, so in this age group, a third person was vaccinated are unprotected against the disease. For mumps and rubella their difference between the statistical and actual coverage is 26% and 62% in accordance.

However, studies show that some individuals acquire natural immunity due to illness, but the information is not displayed in full in medical documentation.

**Key words:** research, vaccine, measles, mumps, rubella, immunizations, expressing immunity.

УДК 615.281

**В.Ф. Марієвський<sup>1</sup>, Б.О. Мовчан<sup>2</sup>, І.С. Чекман<sup>3</sup>,  
Ж.Е. В'ялих<sup>1</sup>, Н.М. Кролевецька<sup>1</sup>, Н.М. Рубан<sup>1</sup>, С.Б. Білоус<sup>4</sup>**

## АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА — НАНОКОМПОЗИЦІЇ СРІБЛА

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського НАМНУ”, Київ

<sup>2</sup>Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона НАНУ, м. Київ

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>4</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

На основі проведення мікробіологічних досліджень встановлено виражену антимікробну дію наноконпозиції срібла, розробленої “Лабораторією електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України. Мінімальна бактерицидна концентрація наноконпозиції срібла щодо тест-штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa* становить 10 мг/л. Нижчі концентрації наноконпозиції виявляють бактеріостатичну дію щодо вказаних видів мікроорганізмів.

**Ключові слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, наночастинки срібла, мікробіологічні дослідження, лікарські засоби.

З активним розвитком нанотехнологій зростають дослідження щодо створення нових наноматеріалів та застосування їх як активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарських засобів [2, 3, 8, 14, 15]. Важливий інтерес у цьому напрямку становлять наночастинки металів, які мають антимікробні властивості. Це зумовлено тим, що на сьогодні в медицині надзвичайно гостро стоїть питання боротьби зі зростанням резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів [1, 6, 9]. Розвиток резистентності мікроорганізмів — одне із складних питань сучасної антибіотикотерапії; з метою його вирішення впроваджуються антимікробні засоби нових хімічних груп та застосовуються комбіновані препарати [11, 13, 16]. Однак стійкість мікроорганізмів росте у багато разів швидше, ніж створюються нові антимікробні засоби. На фоні значного росту набутої бактеріальної стійкості, в світову клінічну практику за останні роки введена дуже обмежена кількість нових антибактеріальних препаратів. Це пов'язано зі зниженням активності фармацевтичних компаній щодо розробки та дослідження нових антибіотиків [4, 12].

Численні літературні дані останніх років свідчать про ефективність дії наночастинок металів,

зокрема срібла, проти широкого ряду аеробних, анаеробних, грам-позитивних та грам-негативних бактерій, дріжджових грибів, нитчастих грибів та вірусів, про відсутність виникнення резистентності до них з боку мікроорганізмів та про актуальність застосування наночастинок срібла як антимікробного засобу для лікування різних інфекційних уражень [7, 10, 17–21].

**Мета роботи** — вивчити антимікробну дію нового активного фармацевтичного інгредієнта — наноконпозиції срібла та визначити його мінімальну бактерицидну концентрацію щодо тест-штамів мікроорганізмів з метою подальшого його застосування для фармацевтичної розробки нових лікарських засобів.

**Матеріали і методи.** Для дослідження антимікробної активності наночастинок срібла нами використано наноконпозицію, розроблену “Лабораторією електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України [5]. Досліджувана наноконпозиція представляє собою композицію наночастинок оксиду срібла у матриці наночастинок натрію хлориду з вмістом наночастинок оксиду срібла 25%. Досліджено антимікробну дію наноконпозиції срібла в різних концентраціях — 5,0; 10,0; 20,0; 50,0 мг/л. Дослідження антимікробної активності проводили по відношенню до тест-штаму *S. aureus* ATCC 10832 та свіжовиділеного полірезистентного до антибіотиків штаму *P. aeruginosa* 35, отриманого з Музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМНУ”.

### Результати дослідження

Срібло вперше одержало схвалення для застосування як антимікробний засіб у 20-х роках минулого століття, але його використання зменшилось із початком застосування антибіотиків

© В.Ф. Марієвський, Б.О. Мовчан, І.С. Чекман, Ж.Е. В'ялих, Н.М. Кролевецька, Н.М. Рубан, С.Б. Білоус

для лікування бактерійних інфекцій починаючи з 40-років минулого століття. Останнім часом срібло знову набуло популярності, особливо у лікуванні відкритих ран з поширенням метицилін-резистентного золотистого стафілококу [19].

Одним із принципів раціональної антибактеріальної терапії є забезпечення введення хворому антимікробного засобу у відповідних дозах та часовому режимі, які сприяють створенню постійної терапевтичної протимікробної концентрації в крові або в органах та тканинах, де розвивається інфекційний процес [13, 16]. Із зростанням застосування срібла для місцевого лікування виникають проблеми пов'язані із вивченням їх антимікробної дії [19]. З того часу, коли вперше було встановлено, що знищення патогенних мікроорганізмів припиняється, коли концентрація пеніциліну у плазмі падає нижче мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), визначення фармакологічного індексу стало основним параметром при порівнянні антимікробних засобів і розробці оптимальних режимів дозування. МІК срібла активно вивчається у різних галузях його застосування, проте отримані результати не є однозначними [19]. Визначення МІК<sub>50</sub> та МІС<sub>90</sub>, які найчастіше вивчаються при оцінці чутливості мікроорганізмів до антибіотиків не адаптовані для вивчення дії срібловмісних засобів. При вивченні чутливості мікроорганізмів до срібла в різних препаратах автори визначають різні рівні чутливості штамів. Так, МІК срібла по відношенню до *St. aureus* (близько 100 штамів) знаходиться в межах від 8 до 80 мг/л, по відношенню до *Ps. aeruginosa* (близько 100 штамів) — в межах 8 до 70 мг/л. Різниця у результатах досліджень спостерігається через те, що немає стандартизованих методів досліджень для вивчення антимікробної дії препаратів срібла [19].

Нами проведено дослідження антимікробної активності наноконпозиції срібла при струшуванні на "Plate shake PS 4" при температурі 37°C. Тест-штами золотистого стафілокока та синьогнійної палички інкубували протягом 18 год на твердому

та в рідкому поживному середовищі. У роботі використовували випробні бактеріальні суспензії обох штамів у концентрації 3·10<sup>4</sup>–3·10<sup>8</sup> КУО/см<sup>3</sup>. у фізіологічному розчині.

Результати дослідження антибактеріальної дії розчинів з різними концентраціями наноконпозиції срібла в рідкому поживному середовищі на штам *S. aureus* ATCC 10832 наведені в табл. 1.

Як видно з таблиці, антимікробна дія розчинів з наноконпозицією срібла щодо досліджуваного штаму стафілокока виявлялась при концентраціях 10 мг/л та 20 мг/л протягом 96 год спостереження.

Для дослідження динаміки відмирання штаму стафілокока під дією наноконпозиції срібла в різних концентраціях, через 2 та 4 години були зроблені висіви 0,1 мл бактеріальної суспензії на тверде поживне середовище. Результати вивчення дії різних концентрацій наноконпозиції срібла на ріст штаму стафілокока представлено на рис. 1.

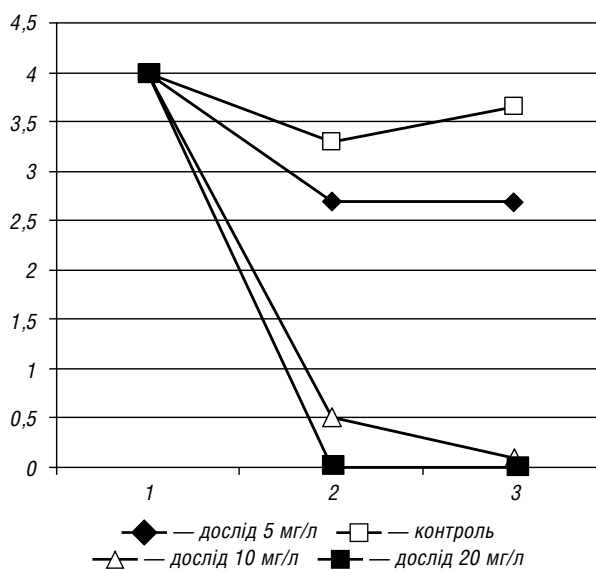


Рисунок 1. Динаміка відмирання *S. aureus* під впливом різних концентрацій наноконпозиції срібла при експозиції 2 та 4 години

Таблиця 1. Антибактеріальна активність наноконпозиції срібла щодо штаму *S. aureus* ATCC 10832

Експозиція у годинах	Концентрація наноконпозиції в мг/л			Контрольний розчин
	5	10	20	
24 год	++++	-----	-----	++
48 год	++++	-----	-----	++
72 год	++++	-----	-----	++
96 год	++++	-----	-----	++

Примітка: + наявність росту бактерій; — відсутність росту бактерій.

Результати досліджень показали, що при збільшенні концентрації наноконпозиції срібла посилюється її бактерицидна дія та наростає динаміка відмирання стафілокока. Необхідно відмітити, що бактерії зазнавали помітної інгібуючої дії наноконпозиції, що виявлялося у затримці росту бактерій і помітному зменшенні розмірів вирослих колоній на твердому поживному середовищі (спостереження через 18, 48 год.) в порівнянні з контрольними. Бактерії відновлювали розміри та форму колоній в порівнянні з контрольними лише через 3 і більше діб інкубування на твердому середовищі.

Проведено також дослідження впливу наноконпозиції срібла у робочій концентрації 10 мг/л на зростаючі дози бактеріальної культури золотистого стафілокока, результати дослідження представлені в табл. 2, де показано що наноконпозиція срібла у концентрації 10 мг/л при експозиції 24–96 год. стабільно проявляла бактерицидну дію на досліджуваній тест-штам незалежно від дози золотистого стафілокока.

Враховуючи, що бактерії синьогнійної палички мають більш високу стійкість до антибактеріальних речовин, для дослідження використовували концентрації наноконпозиції, починаючи з 10 мг/л для бактеріальної суспензії  $3 \cdot 10^7$  КУО/см<sup>3</sup>. Результати вивчення впливу різних концентрацій наноконпозиції на штам *P. aeruginosa* 35 в рідкому середовищі представлені в табл. 3.

Як видно із таблиці 3, під дією наноконпозиції срібла в концентраціях 10, 20 та 50 мг/л відбувалося повне знешкодження тест-штаму синьогнійної палички уже через 24 год. експозиції. Стерильність посівів зберігалася впродовж 3 діб (період спостереження). Найменшою бактерицидною концентрацією наноконпозиції срібла для даного штаму синьогнійної палички була концентрація 10 мг/л.

Таким чином, досліджувана наноконпозиція срібла виявляє антимікробну дію щодо тест-штамів золотистого стафілокока та синьогнійної палички.

### Висновки

1. Новий активний фармацевтичний інгредієнт — наноконпозиція срібла, розроблена “Лабораторією електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України, має виражену антимікробну дію щодо тест-штамів золотистого стафілокока і синьогнійної палички — широко розповсюджених збудників інфекційних захворювань.

2. Мінімальна бактерицидна концентрація наноконпозиції срібла щодо тест-штамів золотистого стафілокока та синьогнійної палички становить 10 мг/л.

**Таблиця 2.** Вплив наноконпозиції срібла у концентрації 10 мг/л на зростаючі дози тест-штаму *S. aureus* ATCC 10832

Експозиція у годинах	Кількість КУО/ см <sup>3</sup> бактерій в розчині з наноконпозицією срібла			
	3·10 <sup>4</sup>	3·10 <sup>5</sup>	3·10 <sup>6</sup>	3·10 <sup>7</sup>
24 год	—	—	—	—
48 год	—	—	—	—
72 год	—	—	—	—
96 год	—	—	—	—

Примітка: результати 5 паралельних досліджень.

**Таблиця 3.** Антибактеріальна дія наноконпозиції срібла в різних концентраціях на штам *P. aeruginosa* 35

Експозиція у годинах	Концентрація наноконпозиції в мг/л			Контрольний розчин
	10	20	50	
24 год	- - - - -	- - - - -	- - - - -	+ +
48 год	- - - - -	- - - - -	- - - - -	+ +
72 год	- - - - -	- - - - -	- - - - -	+ +

3. Наноконпозиція срібла у концентраціях нижчих, ніж 10 мг/л виявляє бактеріостатичну дію щодо тест-штамів золотистого стафілокока та синьо-гнійної палички.

**Перспективи подальших досліджень:** одержані результати ляжуть в основу фармацевтичної розробки нових антибактеріальних лікарських засобів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антибиотикорезистентность: что нас ждет? / Еженедельник Аптека. — 2010. — № 765 (44) Режим доступа: www.apteka.ua
2. Білоус С.Б. Від нанорозмірних речовин до інноваційних лікарських засобів / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Нанотехнології у фармації та медицині: Матер. Міжн. наук. — практ. конф. — Харків, 2011. — С. 35–36.
3. Білоус С.Б. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Фармація України. Погляд у майбутнє. Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України. — Харків.: Вид-во НфаУ, 2010. — С. 443.
4. Колбин А.С. Исследования и разработки (R&D) новых антибактериальных средств. Есть ли ограничения в этом направлении? / А.С. Колбин, Ю.Е. Балыкина, С.В. Сидоренко // Ремедиум. — 2010. — № 12. — С. 44–48. Режим доступа: //http://remedium-journal.ru/arhiv
5. Мовчан Б. Электронно-лучевая нанотехнология и новые материалы в медицине — первые шаги / Б. Мовчан // Вісн. фармакології та фармації. — 2007. — № 12. — С. 5–15.
6. Мокієнко А.В. Стієкість бактерій як міждисциплінарна проблема / А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.С. Боженко // Вісник НАНУ. — 2010. — № 8. — С. 49–55.
7. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению / И.С. Чекман, Б.А. Мовчан, М.И. Загородный, Ю.В. Гапонов и др. // МЛ. — 2008. — № 5(51). — С. 32–34.
8. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження у медичну практику / В.Ф. Москаленко, Л.Г. Розенфельд, Б.О. Мовчан, І.С. Чекман // Перший національний конгрес "Человек и Лекарство — Украина". Тез. допов. — Київ, 2008. — С. 167–168.
9. Рецептурний відпуск: проблема потребує негайного вирішення! / Еженедельник Аптека. — 2010. — № 766 (45) Режим доступа: www.apteka.ua
10. Рибачук А.В. Протимікробні властивості наносрібла / А.В. Рибачук., І.С. Чекман // Український науково — медичний молодіжний журн. — 2009. — № 2. — С. 32–36.
11. Савченкова Л. Проблема антибиотикорезистентности в современной медицине / Л. Савченкова, В. Лукьянчук // Вісник фармакології та фармації. — 2005. — № 1. — С. 2–7.
12. Уварова Ю. Рынок антибактериальных препаратов системного использования / Ю. Уварова // Ремедиум. — 2010. — № 6. — С. Режим доступа: //http://remedium-journal.ru/arhiv
13. Чекман І.С. Антибіотики: проблеми ефективності та раціонального використання / І.С. Чекман // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 8. — С. 24–27.
14. Чекман І.С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 424 с.
15. Чекман І.С. Основи наномедицини. / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук. — К.: Логос, 2011. — 250 с.
16. Ширококов В. Антибіотики: одержання та застосування / В. Ширококов // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 8. — С. 19–23.
17. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli / W.K. Jung, H.C. Koo, K.W. Kim et al. // Appl. Environ. Microbiol. — 2008. — Vol. 74. — P. 2171–2178.
18. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu, et al. // Nanomedicine. — 2007. — Vol. 3 (№ 1). — P. 95–101.
19. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or a cause for concern? / I. Chopra // J. Antimicrob. Chem. — 2007. — Vol. 59. — P. 587–590.
20. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity / A. Panacek, L. Kvitek, R. Prucek, et al. // J. Phys. Chem. — 2007. — Vol. 110 (№ 33). — P. 16248–16250.
21. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J.R. Morones, J.L. Elechiguerra, A. Camacho et al. // Nanotechnology. — 2005. — Vol. 16. — P. 2346–2353.

### АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНГРЕДИЕНТА — НАНОКОМПОЗИЦИИ СЕРЕБРА

В.Ф. Мариевский<sup>1</sup>, Б.А. Мовчан<sup>2</sup>, И.С. Чекман<sup>3</sup>, Ж.Е. Вялых<sup>1</sup>, Н.М. Кролевецкая<sup>1</sup>, Н.М. Рубан<sup>1</sup>, С.Б. Білоус<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМНУ", Киев

<sup>2</sup>Институт электросварки им. Е.О. Патона НАНУ, Киев

<sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев

<sup>4</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого

На основании проведения микробиологических исследований установлено выраженное антимикробное действие наноконпозиции серебра, разработанной "Лабораторией электронно-лучевой нанотехнологии неорганических материалов для медицины" Института электросварки имени Е.О. Патона НАН Украины. Наименьшая бактерицидная концентрация наноконпозиции серебра по отношению к тестовым штаммам *S. aureus* и *Ps. aeruginosa* составляет 10 мг/л. Меньшие концентрации

нанокомпозиції оказують бактериостатичне дієвство по відношенню до вказаних видів мікроорганізмів.

**Ключевые слова:** активний фармацевтичний інгредієнт, наночастиці срібра, мікробіологічні дослідження, лікарські засоби.

### ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT — SILVER NANOCOMPOSITION

V.F. Marievsky<sup>1</sup>, B.O. Movchan<sup>2</sup>, I.S. Chekman<sup>3</sup>, Zh.E. Vyalyh<sup>1</sup>, N.M. Krolevetska<sup>1</sup>, N.M. Ruban<sup>1</sup>, S.B. Bilous<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SI “The L.V. Gromashevsky Institute” of Epidemiology and Infectious diseases of NAMS of Ukraine, Kiev

<sup>2</sup>E.O. Paton Electric Welding Institute of NAS of Ukraine, Kiev

<sup>3</sup>A.A. Bogomoletz National Medical University, Kiev

<sup>4</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

On the basis of microbiological research the antimicrobial action of silver nanocomposition, obtained in “Laboratory of Electron-Ray Nanotechnology of Inorganic Materials for Medicine” of Paton Electric Welding Institute of NAS of Ukraine, is determined. The least bactericidal concentration of silver composition concerning to the testing strains of *S. aureus* and *Ps. aeruginosa* is 10 mg/l. The lower concentrations of nanocomposition have bacteriostatic action concerning to the indicated strains of microorganisms.

**Key words:** active pharmaceutical ingredient, silver nanoparticles, microbiological research, drugs.

УДК 616.9.579.828.:616.921.5.:616.9.578.8.25.12-07

**М.Г. Люльчук**

## МОНІТОРИНГ ПОШИРЕННЯ РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ ВІЛ В УКРАЇНІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ АРТ

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

**Встановлено частоту формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з різною тривалістю антиретровірусної терапії.**

**Ключові слова:** антиретровірусна терапія (АРТ), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази (ІП), мутації резистентності ВІЛ.

Розробка принципів високоактивної антиретровірусної терапії, яка полягає в одночасному застосуванні трьох або чотирьох антиретровірусних препаратів, дозволила більш ефективно контролювати прогресування хвороби та суттєво знизити смертність від СНІДу.

Разом з тим, в процесі лікування великого значення набуває проблема формування медикаментозної резистентності, однієї з найважливіших причин неефективності антиретровірусної терапії, яка

проявляється у спроможності вірусу активно репродукуватися в присутності застосованих препаратів, а отже, може ставити під загрозу тривалість життя ВІЛ-інфікованих та формувати епідемічні, резистентні до лікування штами ВІЛ. На сьогоднішній день існують дані стосовно резистентності ВІЛ практично до всіх класів препаратів, що використовуються у АРВ-терапії [1, 7, 8, 12].

**Метою роботи** було визначити частоту формування резистентності ВІЛ при різній тривалості антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Україні.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились в рамках наукового співробітництва між ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ” та ДУ “Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України”.

© М.Г. Люльчук

Проаналізовано історії хвороб 250 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували АРТ в клініці ДУ “ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрах профілактики і боротьби зі СНІДом в Україні.

Секвенування геному ВІЛ проведено в 40 зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ (рівнем вірусного навантаження (ВН) ВІЛ вище 1000 РНК-копій/мл через 6 та більше місяців після початку АРТ).

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

При секвенуванні геному ВІЛ використовували зареєстровану в Україні тест-систему “ViroSeq™ Genotyping System v.2.1” (фірма Abbott, США) згідно з інструкцією виробника. Визначали послідовність нуклеотидів гену *pol* ВІЛ-1 в ділянках, які кодують протеазу (кодони 1–99) та зворотну транскриптазу

(кодони 1–335). Тестувалися зразки крові з рівнем ВН ВІЛ більше 2000 РНК-копій/мл, оскільки чутливість тест-системи “ViroSeq™ Genotyping System v.2.1” складає 2000 РНК-копій/мл.

### Результати та їх обговорення

Вірусологічна неефективність АРТ, з одного боку, може свідчити про формування стійкості вірусу до певних препаратів (виявити це можна за допомогою методу секвенування геному ВІЛ), з іншого боку — зростання рівня ВН ВІЛ може бути також наслідком тимчасових порушень режиму прийому препаратів (недотримання часу та дози прийому АРВ-препаратів або взагалі відмова від терапії). Вказані порушення прийнято об’єднувати в термін “низька прихильність пацієнта до АРТ” [1, 2, 7].

Для встановлення причин вірусологічної неефективності АРТ проаналізовано наявність мутацій

**Таблиця 1.** Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ 6 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	310319 Наталя	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	D67N, K70E, M184V	V179D, G190S
2	310184 Марсель	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	D67DN, M184I	K101E, Y181C, G190S
3	310479 Сергій	ДУ “ІЕІХ НАМНУ”	TDF/FTC/EFV	немає	A62AV, K65R, M184V	K101E
4	32949 ГА	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	L74V, M184V	K101E, Y181C, G190S
5	2555 ПМВ	Донецький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	D67DN, K70KR, M184V	K101EK, K103KN, G190S, P225HP
6	18649 ЯЮ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	L74V, M184V	K101EQ, Y181C, G190S
7	4356 ТЮА	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	A62V	K103N, P225H
8	2923 ХСВ	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	немає	K65N, V75L, Y115F	G190S
9	БЛВ1975	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/ABC/EFV	немає	K65R, V75L, M184V	K101E, G190S
10	48116 ЧТМ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	немає	K70E, M184V	A98G, G190S

резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів зразки плазми крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю АРТ через 6 (10 зразків), 12 (11 зразків) та 24 (19 зразків) місяців лікування.

При дослідженні генетичного матеріалу зразків крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 6 місяців АРТ отримано наступні результати (табл. 1).

Як видно, в усіх зразках крові виявлено наявність цілого спектру мутацій резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів. Що стосується нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, то найчастіше визначалася мутація резистентності M184V, яка в гені зворотної транскриптази найчастіше з'являється першою та закріплюється на тлі недостатньої вірусологічної відповіді на більшість схем, що складаються з НІЗТ — ламівудину (ЗТС) та емтрицитабіну (ФТС) (чутливість вірусу до цих препаратів знижується більш ніж у 100 разів). Крім того, мутація M184V дещо знижує чутливість вірусу до абакавіру (АВС) і диданозину (ddl) (таке зниження не має клінічного значення за відсутності інших мутацій резистентності) [1, 8, 12].

Разом з тим, мутація M184V значно підвищує чутливість вірусу до азидотимідину (АЗТ), ставудину (d4T), тенофовіру (ТДФ), що в ряді випадків обумовлює доцільність збереження штамів з цією мутацією на домінуючому рівні (тому препарати ЗТС і ФТС, у відповідь на які сформувалася мутація резистентності M184V, як правило, залишають у складі схем АРТ) [3, 8].

В двох зразках крові виявлено мутації резистентності D67N, K70E/R, які відносяться до комплексу МРАТ (мутації резистентності ВІЛ до аналогів тимідину). Вказані мутації найчастіше виникають на тлі прийому зидовудину або тенофовіру [3, 6, 8]. Згідно літературних даних, ступінь резистентності мутантних штамів ВІЛ, виділених від пацієнтів з вірусологічною неефективністю схем терапії із зидовудином, можна вимірити. Так, дві мутації резистентності з комплексу МРАТ, зазвичай, призводять до зниження чутливості до зидовудину в 5,5 разів, три мутації — у 29 разів, чотири мутації і більше — у 100 разів і вище. Чутливість до зидовудину знижується, як правило, при наявності чотирьох і більше МРАТ [1, 8, 12].

Що стосується тенофовіру, то він, як правило, залишається ефективним при наявності однієї чи двох мутацій з комплексу МРАТ і втрачає ефективність, якщо в зразку крові виявлено чотири чи більше мутацій цього комплексу (особливо за

наявності M41L або L210W). Враховуючи вище сказане, можна зробити висновок, що в зразках крові пацієнтів 310319 Наталя, 310184 Марсель, 2555 ПМВ, 48116 ЧТМ, в яких виявлено по дві мутації резистентності з комплексу МРАТ, не повинна знижуватися чутливість вірусу до ТДФ або АЗТ. У вказаних пацієнтів вірусологічна неефективність АРТ пов'язана зі зниженням чутливості вірусу до ННІЗТ. Так, в кожному із перерахованих зразків крові виявлено цілий набір мутацій резистентності до ННІЗТ: K101E, Y181C, G190S. Для розвитку резистентності високого рівня до одного чи більше ННІЗТ достатньою є наявність навіть однієї точкової мутації у вказаних позиціях гену зворотної транскриптази. Мутація резистентності Y181C підвищує стійкість вірусу у 30 разів до невірапіну, також може швидко викликати стійкість й до ефавірензу з втратою вірусологічної ефективності терапії. Значний внесок у підвищення стійкості до ефавірензу вносить також мутація резистентності G190S. У двох зразках виявлено мутацію резистентності K103N, яка призводить до зростання стійкості вірусу до всіх ННІЗТ в 20–30 разів [3, 4, 9, 10, 11].

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що через 6 місяців АРТ причиною вірусологічної неефективності лікування найчастіше стає формування резистентності вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

З метою визначення мутацій резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 12 місяців АРТ, проаналізовано 11 зразків крові (табл. 2).

Отримані дані свідчать, що формування мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів стало причиною вірусологічної неефективності АРТ в 10 випадках із 11 (у пацієнтки 212140 РТВ не виявлено основних мутацій резистентності ВІЛ, що дозволило зробити висновок, що рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушень нею режиму прийому АРТ).

В інших зразках крові виявлено набір мутацій резистентності ВІЛ. Так, у зразку крові n402 БСМ виявлено 3 мутації з комплексу МРАТ та мутацію M184V. Мутація резистентності M184V безпосередньо не впливає на чутливість до абакавіру (АВС), проте спільний вплив мутацій M41L, D67N, T215Y та M184V знижує чутливість вірусу до АВС більш ніж у 7 разів [5,9,10]. В цьому випадку продовжувати терапію абакавіром недоцільно. Що стосується зидовудину, то в літературі [4, 11] описані дані, згідно яких спільний вплив мутацій M41L, D67N, T215Y та M184V, як правило, не при-



**Таблиця 2.** Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ 12 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	310153 Костянтин	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	ABC/3TC/EFV	немає	K65R, L74IL, Y115F, M184V	K101E, Y181C, G190S
2	212140 РТВ	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/rtv	немає	немає	немає
3	1385/11 ЛА	Одеський обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	K65R, Y115FY	K101EQ, Y181C, G190S
4	59 СОІ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, Y318F
5	16172 МЮМ	Вінницький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	K103N, K238KT
6	53658 МЄЮ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	немає	A62V, L74I, V75I, Y115F, M184V	K101E, G190S
7	n386 КВІ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10I	M184V	K103N, G190A
8	n402 БСМ	Київський обл. центр СНІДу	AZT/3TC/ABC	Major: немає; Minor: L10I	M41L, D67N, M184V, T215Y	V179T, G190S
9	100694 БЄВ	Київський міськ. центр СНІДу	ABC/3TC/EFV	немає	A62V, T69IV, L74V, Y115F, M184V	K101H, V179AIT, G190S, Y318F
10	020057 ГАО	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/NVP	немає	M184V	V108I, Y181C
11	110404 САЛ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	G190S

гнічує чутливість вірусу до зидовудину. У даної пацієнтки доцільно було б замінити тільки препарат абакавір на будь-який препарат з групи інгібіторів протеази, оскільки до ННІЗТ може бути стійкість за рахунок мутації G190S.

Як видно з таблиці 2, в двох зразках крові (310153 Костянтин, 1385/11 ЛА) виявлено мутацію K65R. Ця мутація частіше викликає стійкість вірусу до тенофовіру, абакавіру, ламівудину [9, 10, 11] та не викликає перехресної стійкості до зидовудину. У порівнянні з іншими мутаціями, мутація K65R зустрічається рідко (приблизно у 5% пацієнтів, які отримували схеми АРТ з тенофовіром). Проте, при лікуванні трьохкомпонентними схемами з НІЗТ (наприклад, TDF/3TC/ABC або TDF/3TC/ddI) при появі мутації K65R може спостерігатися вірусологічна невдача терапії [4, 9]. Головною причиною,

скоріш за все, є низький генетичний бар'єр таких схем: поява мутації K65R призводить до втрати чутливості ВІЛ до всіх трьох препаратів.

При застосуванні схем із зидовудином, частота появи K65R знижується. Справа в тому, що K65R і мутації комплексу MPAT — це антагоністи: мутації MPAT пригнічують чутливість вірусу до зидовудину, а K65R її відновлює. І навпаки, K65R пригнічує чутливість ВІЛ до тенофовіру, абакавіру, диданозину, а MPAT її відновлюють. Як ми бачимо у таблиці 2, в жодному зразку крові пацієнтів, які отримували схеми АРТ з зидовудином, мутації резистентності K65R не виявлено.

Здатністю підвищувати чутливість до зидовудину мутація K65R дуже схожа на M184V. Ця схожість відчувається також у спроможності обох мутацій знижувати реплікативну активність

вірусу на 40–50%. А за наявності обох мутацій (K65R і M184V) вказана активність вірусу знижується майже на 70% [11].

У зразках крові пацієнтів 310153 Костянтин, 53658 МЄЮ, 100694 БЄВ виявлено мутацію резистентності L74I/V. Ця мутація закріплюється на тлі прийому АВС або ddI і викликає зниження чутливості до вказаних препаратів у 2–5 разів [10]. Проте, зростання стійкості ВІЛ до абакавіру у 2–3 рази на клінічну та вірусологічну ефективність цього препарату не впливає: як ми вже згадували, для втрати ефективності лікування чутливість вірусу до АВС повинна знизитися у 5–7 разів. Така можливість з'являється при приєднанні інших мутацій [9, 11]. Як видно з таблиці, в кожному з трьох зразків разом з мутацією L74I/V виявлено цілий перелік інших мутацій, зокрема Y115F, яка також викликає зниження чутливості вірусу до АВС ще майже у 3 рази. Сумарно мутації резистентності K65R, L74I/V, Y115F призводять до формування стійкості ВІЛ високого рівня до АВС. Тому, пацієнтам 310153 Костянтин і 100694 БЄВ вкрай необхідно замінити препарат АВС на інший НІЗТ (наприклад, на зидовудин, до якого за рахунок мутацій K65R та M184V повинна бути збережена гиперчутливість ВІЛ).

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що через 12 місяців АРТ, на тлі збереження набору мутацій до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, збільшується кількість мутацій резистентності до нуклеозидних інгібіторів ЗТ.

*Визначення мутацій резистентності ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною неефективністю лікування через 24 місяців АРТ.*

Проаналізовано 19 зразків крові з рівнем ВН ВІЛ вище 2000 РНК-копій/мл від пацієнтів клініки ДУ “ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМН України” та регіональних центрів СНІДу. Із 19 зразків крові в 5 (26,3%) зразках мутацій резистентності не виявлено (у цих пацієнтів рівень ВН ВІЛ зріс внаслідок порушення ними режиму прийому АРТ). При дослідженні генетичного матеріалу решти зразків отримано наступні результати (табл. 3).

Слід відзначити, що пацієнти вказаної дослідної групи мали в анамнезі неодноразову (3-х, 4-х-кратну) зміну схем терапії з тих чи інших причин. І найчастішою причиною зміни схеми терапії була вірусологічна неефективність лікування. В минулі роки в Україні не було можливості тестувати зразки крові пацієнтів з неефективністю АРТ на наявність мутацій резистентності ВІЛ, тому зміну схем терапії здійснювали без відповідних обстежень.

З таблиці видно, що майже в усіх зразках виявлено мутацію резистентності M184V. В третині зразків крові (280164 Володимир, 300117 Олександра, ЗМЛ1972, 22243 ДЮО, 100396 СВВ) виявлено також набір мутацій резистентності, які відносяться до комплексу МРАТ.

Привернув увагу пацієнт Кримського республіканського центру СНІДу 18312 ШІА. Цей пацієнт розпочав прийом АРТ ще у грудні 2007 року і до липня 2011 року він знаходився під диспансерним наглядом у Російському федеральному науково-методичному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом (м. Москва, Росія). Протягом вказаного часу пацієнту чотирикратно змінювали схеми АРТ, і з березня 2010 року по серпень 2012 року він отримував монотерапію калетрою (Lpv/r). У витягу з історії хвороби немає детального опису причин частішої заміни схем, тільки вказано в цілому, що зареєстровано імунологічну неефективність АРТ та була спроба знизити можливий токсичний ефект препаратів на нервову систему. У зразку крові 18312 ШІА виявлено велику кількість (6!) мутацій резистентності до ІП за відсутності мутацій резистентності ВІЛ до інших класів препаратів. Літературні дані свідчать, що специфічних для лопінавіру (Lpv) мутацій поки що не описано, проте чутливість до Lpv знижується за наявності будь-яких з наступних мутацій: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M [4, 9, 10]. П'ять і менше мутацій резистентності ВІЛ призводять до зниження чутливості вірусу до ІП у 2,7 рази, 6–7 мутацій (як в нашому випадку) — у 13,5 разів, а 8 і більше мутацій — до зростання стійкості вірусу у 44 рази [11]. Дуже значний вплив на стійкість вірусу до ІП мають мутації у положеннях 50, 54, 82 [9]. Разом з тим, літературні дані свідчать, що прийом лопінавір/ритонавіру у складі схем першого ряду АРТ (а не монотерапія) не призводить до формування стійкості високого рівня до нього. Так, у дослідженнях щодо застосування лопінавіру, посиленого ритонавіром, у складі схем першого ряду АРТ, первинних мутацій резистентності до ІП не виявлено [4, 9, 10, 11]. Враховуючи все сказане, пацієнту 18312 ШІА необхідно замінити препарат калетру на будь-яку схему АРТ першого ряду, яка б не вміщувала ІП.

### Висновки

1. На основі молекулярно-генетичного аналізу геному ВІЛ встановлено спектр мутацій резистентності вірусу до АРВ-препаратів та частоту їх формування у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в залеж-

**Таблиця 3.** Мутації резистентності ВІЛ до антиретровірусних препаратів у зразках крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тривалістю АРТ не менше 24 місяців

№ п/п	Код пацієнта	Заклад, де пацієнт отримує АРТ	Поточна схема АРТ	мутації резистентності ВІЛ		
				до ІП	до НІЗТ	до ННІЗТ
1	280164 Володимир	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	TDF/FTC/EFV	немає	D67G, K70EK, M184V	L100I, K103N
2	300117 Олександра	ДУ "ІЕІХ НАМНУ"	AZT/3TC/TDF	немає	D67DN, K70KR, M184V, T215FS, K219EK	V179E
3	ЗМЛ 1972	Чернігівський обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV/ AZT	Major: немає; Minor: L10FL	M41L, D67N, T69N, K70R, M184V, T215F, K219E	G190S
4	45053 АМВ	Донецький обл. центр СНІДу	ABC/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10I	M184V	E138EK
5	30977 ФЕМ	Донецький обл. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	A62V, M184V, T215Y	немає
6	49758 ВДО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/3TC/Lpv/r	Major: немає; Minor: L10V	немає	K103KN
7	7010 ЗОВ	Донецький обл. центр СНІДу	3TC/NVP/TDF	немає	K65R, M184V, K219N	K101H, Y181C, G190S
8	22243 ДЮО	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/EFV	Major: немає; Minor: L10IV	M41LM, L74I, M184V, T215Y	K101P, K103S, G190A
9	46215 БРМ	Донецький обл. центр СНІДу	TDF/FTC/Lpv/r	Major: M46I, V82FV; Minor: немає	V75LV, M184V	K103N, P225HP
10	18312 ШІА	Кримський республіканськ. центр СНІДу	Lpv/r	Major: M46I, I54V, V82A; Minor: L24IL, L33F, Q58E	немає	немає
11	6327 ОСВ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	TDF/3TC/EFV	Major: немає; Minor: L10IV	K65R, L74I, Y115F, M184V	G190S
12	11813 МВЮ	Кримський республіканськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, V108IV, P225HP
13	090257 ЗКІ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V	K103N, P225H, K238T
14	100396 СВВ	Київський міськ. центр СНІДу	AZT/3TC/EFV	немає	M184V, T215Y	K103N

ності від тривалості прийому АРВ-препаратів та приналежності їх до певної фармакотерапевтичної групи. Виявлено, що причиною вірусологічної неефективності лікування на ранніх строках АРТ

найчастіше стає формування резистентності вірусу до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Зі збільшенням тривалості терапії зростає стійкість вірусу до аналогів тимідину.

2. Довготривала монотерапія препаратом групи інгібіторів протеази може призвести до перехресної стійкості ВІЛ до всього класу препаратів ІП. АРВ-препарати доцільно застосовувати тільки у складі схем АРТ.

3. Встановлено, що серед факторів, які впливають на формування вірусологічної неефективності АРТ, одне з головних місць займає низький рівень прихильності ВІЛ-інфікованих пацієнтів до лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции: Пер. с англ. // Дж. Бартлет, Дж. Галант — М.: EnRus, 2012. — 531 с.
2. *Bangsberg D.R.* Comparing Objective Measures of Adherence to HIV Antiretroviral Therapy: Electronic Medication Monitors and Unannounced Pill Counts. / D.R. Bangsberg, F.M. Hecht [et al] // *AIDS and Behavior*. — 2001. — Vol. 5. — P. 275–281.
3. *Casado J.L.* Extend and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure / Casado J.L., Moreno A., Hertods K. [et al]. // *AIDS Res. Hum. Retrovirus*. — 2002. — Vol. 18 (11). — P. 771–775.
4. *Hang J.Q.* Substrate-dependent inhibition or stimulation of HIV RNase H activity by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) / J.Q. Hang, Y. Li, Y. Yang, [et al] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. — 2007. — Vol. 352. — P. 341–350.
5. *Harrigan P.R.* Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy / Harrigan P.R. [et al] // *J. Infect. Dis*. — 2000. — Vol. 181. — P. 912–920.
6. *Larder B.A.* HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy / B.A. Larder, G. Darby, D.D. Richman // *Science*. — 1989. — Vol. 243(4899). — P. 1731–1734.
7. *Nikolenko G.N.* Mechanism for nucleoside analog-mediated abrogation of HIV-1 replication: Balance between RNase H activity and nucleotide excision / G.N. Nikolenko, S. Palmer, F. Maldarelli [et al]. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102. — P. 2093–2098.
8. *Nikolenko G.N.* A Novel Molecular Mechanism of Dual Resistance to NRTIs and NNRTIs / G.N. Nikolenko, K.A. Delviks-Frankenberry, V.K. Pathak. // *J. Virol*. — 2010. — Vol. 84. — P. 5238–5249.
9. *Paolucci S.* NNRTI-selected mutations at codon 190 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase decrease susceptibility to stavudine and zidovudine / S. Paolucci, F. Baldanti, G. Campanini [et al]. // *Antiviral Res*. — 2007. — Vol. 76. — P. 99–103.
10. *Sluis-Cremer N.* Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / N. Sluis-Cremer, G. Tachedjian // *Virus Res*. — 2008. — Vol. 134. — P. 147–156.
11. *Tachedjian G.* Efavirenz enhances the proteolytic processing of an HIV-1 pol polyprotein precursor and reverse transcriptase homodimer formation / G. Tachedjian, K.L. Moore, S.P. Goff, N. Sluis-Cremer // *FEBS Lett*. — 2005. — Vol. 579. — P. 379–384.
12. *Wagner T.A.* Clinical significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations / T.A. Wagner, L.M. Frenkel // *Lab. Med*. — 2006. — Vol. 37(9). — P. 554–561.

### МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАТЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВИЧ В УКРАИНЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ АРТ

М.Г. Люльчук

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины” Установлен спектр мутаций резистентности ВИЧ к АРВ-препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной продолжительностью антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия (АРТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), мутации резистентности ВИЧ.

### MONITORING THE EMERGENCE OF HIV DRUG RESISTANCE AMONG HIV-INFECTED PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF ART IN UKRAINE

M.G. Liulchuk

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv Monitoring of acquired HIV drug resistance among HIV-infected adults receiving different duration ART has been implemented.

**Key words:** antiretroviral therapy (ART), Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), Protease inhibitor (PI) antiretroviral drugs (ARVs), HIV drug resistance.

УДК: УДК 616.831:[9+002]/839.616:[07+03]

В.І. Матяш<sup>1</sup>, Н.В. Ралець<sup>2</sup>, С.П. Борщов<sup>1</sup>, О.Л. Панасюк<sup>1</sup>

## ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ВПЛИВ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ ПУНКЦІЇ НА СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛИТАХ

<sup>1</sup>ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” м. Київ<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня № 4 м. Київ

*В статті представлені данні оцінки терапевтичного впливу субарахноїдальної пункції (СП) на стан вегетативної нервової системи у хворих на менінгоенцефаліт. Визначено, що проведення СП з виведенням ліквору зменшує вегетативні порушення, вираженість патологічного процесу у хворих на менінгоенцефаліт, сприяє стабілізації серцево-судинної системи, підвищує адаптаційні можливості організму.*

**Ключові слова:** менінгоенцефаліт, вегетативна нервова система, лікування.

Гострий менінгоенцефаліт (МЕ) — інфекційне захворювання для якого характерні ураження оболонок і головного мозку, середньотяжкий або тяжкий перебіг з досить високою летальністю, яка сягає 10–15%. На теперішній час, незважаючи на значний обсяг досліджень в галузі неврології та інфектології [4, 11, 12, 14, 15] при нейроінфекціях, патогенез МЕ залишається не зовсім дослідженим, зокрема, не визначено зміни стану вегетативної нервової системи (ВНС), як провідного гомеостатичного фактора в патологічному процесі [1, 5, 7]; терапевтичний вплив лікарських препаратів на стан ВНС. Все це негативно впливає на якість медичної допомоги і вимагає проведення досліджень по підвищенню ефективності діагностичних та невідкладних лікувальних заходів [8, 11, 13]. Метою роботи є оцінка терапевтичного впливу субарахноїдальної пункції на стан ВНС при МЕ.

**Матеріали і методи.** До дослідження було включено 64 хворих на МЕ з тяжким та середньотяжким перебігом віком від 18 до 60 років, стан яких відповідав за шкалою Глазго > 8 балів. Хворі були розділені на 2 групи: 1 група дослідження — 32 хворих, стан яких оцінювався після проведення субарахноїдальної пункції (СП) на тлі стандартної терапії; 2 група контролю — 32 хворих стан яких оцінювався після стандартної терапії.

Оцінка стану хворих здійснювалась за такими критеріями:

1. Шкала Глазго оцінки тяжкості коми.
2. Пітсбургська шкала оцінки стану стовбуру мозку.
3. Шкала діагностики смерті мозку (з змінами пітсбургського університету).
4. Шкала APACHE II для оцінки тяжкості стану хворих.

Терапія менінгоенцефаліту здійснювалась відповідно:

- рекомендацій Європейської федерації асоціацій неврологів (Європа, 2008р).
- нормативних документів МОЗ наказ № 354 від 09.07.04 — “Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю “Інфекційні хвороби”.

Лікування включало етіопатогенетичне та симптоматичне лікування (антибактеріальні, протівірусні препарати, сольові розчини, діуретичні, глюкокортикоїдні, анальгетичні, серцево-судинні препарати).

Вплив СП на стан ВНС оцінювали через 8 годин після проведення маніпуляції. Обсяг виведеного ліквору складав  $8,5 \pm 0,6$  мл. Фотоплетизмографія та кардіоінтервалографія проводилась згідно методики Р.М. Баєвського [2].

Фотоплетизмографія [11] — метод дослідження параметрів гемодинаміки за даними форми об'ємної пульсової хвилі, яка реєструється фотоплетизмографічним датчиком на дистальному кінці фаланги пальця руки. Пульсова хвиля формується об'ємом крові з лівого шлуночка в судини великого кола кровообігу з злиттям двох об'ємних пульсових хвиль (анакротичної та дикрротичної) і характеризується амплитудно-часовими показниками.

Нами визначались амплитудно-часові характеристики пульсової хвилі:

1. Висота амплітуди А1 (в мм) — (анакротичної) перший пік систолічної прямої хвилі, що формується ударним об'ємом крові, який передається в напрямку від лівого шлуночка до пальців верхніх кінцівок.

2. Висота інцизури  $A_2$  (в мм) — між анакротичною та дикротичною пульсовою хвилею (в нормі  $2/3$  від  $A_1$ ).

3. Висота амплітуди  $A_3$  (в мм) — (дикротичної) другий пік, що утворюється відбитим об'ємом крові від магістральних судин нижніх кінцівок до висхідного відділу аорти і пальців верхніх кінцівок (в нормі  $1/2$  від  $A_1$ ).

4. Індекс відбиття (ІВ) — співвідношення амплітуд  $(A_2/A_1) \cdot 100\%$  (в нормі ІВ складає від 30 до 70% і не залежить від віку та статі [6]).

5. Час відбиття пульсової хвилі (ЧВПХ) — термін між піками анакротичної —  $A_1$  та дикротичної хвилі —  $A_3$  (в нормі 0,03–0,04 с).

6. Тривалість пульсової хвилі — час від початку пульсової хвилі  $T_0$  до кінця хвилі  $T_4$  (в нормі 0,66–1,1 с).

7. Тривалість систолічної фази: пульсової хвилі — час від початку пульсової хвилі —  $T_0$  до інцизури —  $T_2$  (с); серцевого циклу — час від початку пульсової хвилі —  $T_0$  до початку дикротичної хвилі —  $T_3$  (с).

8. Тривалість діастолічної фази: пульсової хвилі — час від інцизури —  $T_2$  до кінця пульсової хвилі —  $T_4$  (с); серцевого циклу — час від початку дикротичної хвилі —  $T_3$  до кінця пульсової хвилі  $T_4$  (с).

9. Час наповнення судин (ЧНС) — час від початку пульсової хвилі  $T_0$  до піку анакротичної хвилі  $T_1$  (норма 0,06–0,12 с).

10. Індекс хвилі, що піднімається (ІХ) — співвідношення тривалості висхідної частини пульсової хвилі до тривалості всієї пульсової хвилі  $(T_0 - T_1 / T_0 - T_4) \cdot 100\%$  (в нормі дорівнює 15–24%).

11. Індекс жорсткості (ІЖ) =  $L(m)/T(c)$  — співвідношення зросту обстеженого  $L$  (в метрах) до часу відображення пульсової хвилі  $T$  (с). ІЖ визначає швидкість розповсюдження пульсової хвилі та за-

лежить від віку (за даними [6]). У нормі складає 6,5–10 м/с у осіб до 40 років та 8–11,5 м/с у осіб старше 40 років.

Облік результатів проводився із застосуванням програми “Microsoft Excel 2007” (Microsoft Corporation). Статистична обробка здійснювалась за допомогою програми Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc.). Для перевірки відмінностей середніх значень між групами застосовувались методи дисперсійного аналізу для одноразових і повторних вимірювань, при цьому перевірка відмінностей в дослідній групі між 1-й та 2-й підгрупами проводилось за критерієм Ньюмана-Кейлса [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

В процесі дослідження аналізувались дані рефлексометрії, тонометрії (табл. 1), фото плетизмографії (табл. 2), варіаційної кардіоінтервалографії на першому тижні перебування в стаціонарі. Отримані данні свідчать про позитивну дію СП на стан пацієнтів: нормалізацію діяльності ВНС при МЕ, що супроводжується зменшенням симпатикотонії, відновленням ваготонії. Дані рефлексометрії свідчать, що застосування СП сприяє нормалізації діяльності ВНС на тлі активного патологічного процесу.

Після проведення СП на тлі стандартної терапії спостерігались зміни симпатoadреналового фону в бік ейтонії за рахунок помірного зменшення ЧСС, систолічного АТ, ЧД, в той час як у 2-й групі подібних змін не відбулось.

В процесі лікування спостерігається: зменшення АТ систолічного на 8,09 мм рт.ст. (2-а група — на 1,24 мм рт.ст.), АТ діастолічного на 2,53 мм рт.ст. (в контролі зростало на 1,10 мм рт.ст.), АТ середній динамічний — як збірна величина функціональної діяльності серця та кровообігу на 6,24 мм рт.ст. (контроль — на 1,96 мм рт.ст.).

**Таблиця 1.** Показники тонометрії в залежності від тяжкості перебігу МЕ

Ознаки (Од. виміру)	До СП $M \pm m$	Після СП $M \pm m$	Без СП $M \pm m$
АТ систолічний (мм рт.ст.)	129,17±2,02	121,06±1,53*	126,81±1,93
АТ діастолічний (мм рт.ст.)	87,92±1,21	82,65±0,87*	85,66±1,02
АТ пульсовий* (мм рт.ст.)	41,25±0,53	38,41±0,47*	42,15±0,43
АТ середній динамічний за формулою Хікема* (мм рт.ст.)	101,67±1,12	95,43±1,03*	99,71±1,11
Вегетативний індекс Кердо [1 — (АТдіастолічне : ЧСС)]·100 од.	7,2±0,42	6,6±0,39	7,1±0,40

\*  $P < 0,05$  відносно даних до лікування.

Таблиця 2. Дані фотоплетизмографії в залежності від методу лікування хворих на МЕ

Ознаки (Од. виміру)	Показники		
	До СП М±m	Після СП М±m	Без СП М±m
ЧСС (хв.)	94,7±1,35	88,47±1,06*	92,16±1,07
Висота систолічної пульсової хвилі (A <sub>1</sub> ) (мм)	21,04±0,046	18,15±0,031*	20,68±0,041
Висота інцизури (A <sub>2</sub> ) (мм)	15,36±0,036	14,22±0,027*	15,05±0,038
Висота діастолічної пульсової хвилі (A <sub>3</sub> ) (мм)	14,28±0,042	13,01±0,013*	13,99±0,029
Час відбиття пульсової хвилі (ЧВПХ) = A <sub>3</sub> -A <sub>1</sub> (с)	0,035±0,005	0,039±0,003*	0,037±0,004
Індекс відбиття пульсової хвилі (ІВПХ) (A <sub>3</sub> /A <sub>1</sub> )·100 %	67,87±0,74	71,68±0,65*	67,65±0,82
Тривалість пульсової хвилі T <sub>4</sub> -T <sub>0</sub> с	0,630±0,011	0,678±0,012*	0,650±0,019
Тривалість систолічної фази: пульсового циклу T <sub>2</sub> -T <sub>0</sub> с	0,302±0,004	0,288±0,002*	0,300±0,003
серцевого циклу T <sub>3</sub> -T <sub>0</sub> с	0,331±0,004	0,333±0,003	0,334±0,002
Тривалість діастолічної фази пульсового циклу T <sub>4</sub> -T <sub>2</sub> с	0,328±0,003	0,390±0,002*	0,350±0,002*
серцевого циклу T <sub>4</sub> -T <sub>3</sub> с	0,299±0,002	0,345±0,002*	0,316±0,003*
Час наповнення судин (ЧНС) T <sub>1</sub> -T <sub>0</sub> с	0,102±0,001	0,096±0,001*	0,098±0,001*
Індекс хвилі. Що піднімається (ІВХ) (T <sub>1</sub> -T <sub>0</sub> /T <sub>4</sub> -T <sub>0</sub> )·100%	17,0±0,014	14,16±0,012*	15,08±0,013*
Індекс жорсткості (ІЖ)** (L — 1,75 м/т (A <sub>3</sub> -A <sub>1</sub> ) м/с	5,00±0,092	4,49±0,068*	4,73±0,077

\* P < 0,05 відносно даних до лікування, \*\* L (Зріст) — 1,58–1,75 м

Вегетативний індекс Кердо, як показник стану ВНС, суттєво знижується після проведення СП з боку ейтонії.

Зміна амплітудних показників супроводжувалась зменшенням висоти анакротичної з 21,04±0,046 до 18,15±0,031 мм, та в меншому ступені дикротичної хвилі з 14,28±0,042 до 13,01±0,013 мм, що обумовлювало збільшення індексу відбиття пульсової хвилі (ІВПХ) на 3,10 мм (з 67,87±0,74 мм до 0,039±0,003 мм) при зменшенні часу відбиття пульсової хвилі. Зміни в контрольній групі були статистично незначущі. Висота інцизури пульсової хвилі після СП знижувалась наближуючись до фізіологічної норми, в той час як в контрольній групі вона залишалась практично на попередньому рівні.

Зміни часових показників характеризувались більш значним ніж в контрольній групі збільшенням тривалості пульсової хвилі з 0,630±0,011 с до 0,678±0,012 с за рахунок зростання діастолічної фази пульсової хвилі на 0,062 с (з 0,328±0,003 с до 0,390±0,002 с). В меншій мірі відбувались зміни серцевого циклу — на 0,046 с (з 0,299±0,002 до 0,345±0,002 с) в той час як в контрольній групі

зростання спостерігалось лише на 0,017 с. Зменшувалась тривалість систолічної фази, зокрема пульсової хвилі на 0,014 с (в контрольній групі на 0,002 с).

Підвищення ЧСС, високі показники ПАПР, ВПР, ІВР, ІН свідчать про значне домінування симпатикотонічного фону у хворих на МЕ до лікування. При лікуванні через 8 годин спостерігається динамічне зменшення симпатикотонії та зростання ваготонії, більш виражене після проведення СП ніж після традиційної терапії. ІН найбільш повно інформує про ступінь напруження компенсаторних механізмів організму, рівень функціонування центрального контуру регуляції ритму серця. На тлі лікування ІН зменшується, при цьому після СП — в 1,77 разів до рівня — 127,58±2,12 од., що відповідає біологічній нормі (<150 од). В той же час в 2-й групі ІН залишався підвищеним в 1,33 рази відносно 1-ї групи, що виходить за межі норми (табл. 3).

### Висновки

1. Вегетативні розлади при менінгоенцефалітах носять стійкий характер та в значній мірі обумовлюють виразність патологічного процесу.

Таблиця 3. Данні варіаційної кардіоінтервалографії

Ознаки/Од. виміру	Показники		
	До СП (M±m)	Після СП (M±m)	Без СП (M±m)
ЧСС (хв)	94,70±1,35	88,47±1,06*	92,16±1,07
R–R (середнє) с	0,630±0,011	0,678±0,012*	0,650±0,019
Мода (Мо) с	0,631±0,021	0,677±0,016*	0,649±0,018*
Амплітуда моди (АМо) %	30,32±0,53	26,41±0,57	28,05±0,72
Варіаційний розмах (ВР) с	0,106±0,014	0,153±0,013*	0,127±0,012*
Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР=АМо/Мо) од.	48,05±1,57	39,01±0,99*	43,22±1,06*
Вегетативний показник ритму (ВПР = 1/ (Мо·ВР) од.	14,93±0,47	9,71±0,36*	11,36±0,48*
Індекс вегетативної рівноваги (ІВР = АМо:ВР) од.	286,04±4,88	172,61±4,18**	220,87±3,65*
Індекс напруження (ІН = АМо/(2Мо·ВР) од.	226,27±3,67	127,58±2,12**	170,0±2,89**

\* P <0,05; \*\*P <0,01 відносно даних до лікування.

Застосування стандартних методів медикаментозного лікування недостатньо для усунення ВР, і симпатoadреналова система залишається в напруженні тривалий час.

2. Застосування СП на тлі традиційної терапії суттєво впливає на вираженість ВР, зменшуючи симпатотонію, стабілізуючи стан серцево-судинної системи.

3. Доцільно в терапії МЕ, з виразними проявами патологічного процесу, ВР ліквородинамічними порушеннями, застосовувати СП з лікувальною

метою для зниження лікворної гіпертензії, стабілізації діяльності ВНС та відновлення компенсаторних можливостей організму.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно провести більш масштабні дослідження з оцінки глибини вегетативних розладів при МЕ. Оцінити терапевтичну ефективність стандартних методів лікування, напрацювати нові методи лікування, здатні впливати на стан вегетативної нервової системи з метою нормалізації компенсаторних процесів організму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. — М., 1975. — 447 с.
2. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. / Р.М. Баевский. — М., 1979. — 298 с.
3. Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. / Р.М. Баевский, О.И. Кирилов, С.З. Клецкин. — М.: Наука. — 1984. — 221. С. 39–93.
4. Болезни нервной системы : руководство для врачей в 2-х томах. — Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — 774 с.
5. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев [и др.]. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
6. Власова С.П. Возможности компьютерного анализа фотоплетизмограммы в оценке эластических свойств артерий у больных с гипертонической болезнью / С.П. Власова, П.А. Лебедев, Л.И. Калакутский и др. // Мат. XI международной конф. и дискуссионного клуба "Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии". — Ялта, 2003. — С. 58–59.
7. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. / Л.Х. Гаркави. — М.: Имедис, 1998. — 556 с.
8. Зубик Т.М. Интенсивная терапия инфекционных больных. Руководство для врачей. / Зубик Т.М., Жданов К.В., Ковеленов А.Ю., Левшанков А.И. — СПб ЭЛБИ-СП, 2010. — 304 с.
9. Основы вегетативной биодиагностики (ВБД) по В. Макацу (часть третья). Прототипы ВБД — электропунктурные диагностики и кардиоинтервалография. / В.Г. Макац, Д.В. Макац, Е.Ф. Макац, Д.В. Макац. // Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php.sid=41522> — Альтернативная медицина (информация 21) — 28.06.2010. — 10 с.
10. Медико-биологическая статистика / С. Глац. — М.: Практика. — 1998. — 459 с.
11. Попова Л.М. Нейрореаниматология. / Л.М. Попова. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.
12. Скицюк А.С. Менінгіти та менінгоенцефаліти у клініці інфекційних хвороб: діагностичне та прогностичне значення провідних клінічних симптомів. Автореф. дис. канд. мед наук. — К. 2012. — 20 с.
13. Шанин В.Ю. Патолофізіологія критических состояний. / В. Ю Шанин. — СПб.: "ЭЛБИ-СП", 2003. — 436 с.
14. Шуляк В.І. Клініко-патогенетична оцінка, прогноз і корекція реакцій систем адаптації на ендогенну інтоксикацію



у хворих на менингоенцефаліт. Дис. доктора мед. наук, Запоріжжя 2005. — 296 с.

15. Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики.

Руководство для врачей многопрофильных стационаров. / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 448 с.

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАХ

В.И. Матяш<sup>1</sup>, Н.В. Ралец<sup>2</sup>, С.П. Борщов<sup>1</sup>, Е.Л. Панасюк<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница № 4

В статье представлены данные оценки терапевтического влияния субарахноидальной пункции на состояние вегетативной нервной системы у больных с менингоэнцефалитами. Установлено, что проведение субарахноидальной пункции с выведением ликвора уменьшает вегетативные нарушения, выраженность патологического процесса, способствует стабилизации сердечно-сосудистой системы, повышает адаптационные возможности организма.

**Ключевые слова:** менингоэнцефалит, вегетативная нервная система, лечение.

### THERAPEUTIC INFLUENCE OF THE SUBARACHNOIDAL PUNCTURE ON THE CONDITION OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AT MENINGOENCEPHALITIS

V. Matyash<sup>1</sup>, N. Raletc<sup>2</sup>, S. Borschov<sup>1</sup>, E. Panasyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI “L.V. Gromashevskiy’s Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kiev, Ukraine,

<sup>2</sup>Kiev City clinical hospital № 4 in, Ukraine

In the article these estimations of therapeutic influence of subarachnoidal puncture are presented on the state of the vegetative nervous system for patients with meningocephalitis. It is set that the leadthrough of subarachnoidal puncture with the leadingout of neurolymph diminishes vegetative violations, the severity of the pathological process that helps to stabilize the cardiovascular system, increases the adaptability of the organism.

**Key words:** meningoencephalitis, vegetative nervous system, treatment.

УДК 616–036.8+616.578.833.2–036]:578.833.2.53

С.В. Федорченко, Ж.Б. Клименко, О.В. Ляшок, В.І. Янченко, В.А. Резник, Т.Л. Мартинович

## ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ IL-28B ТА РАННЄ ЗНИКНЕННЯ АНТИ-HCV-IgM ЯК ПРЕДИКТ-ФАКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

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

Вивчався поліморфізм гену IL-28B по алелям rs 12979860 та rs 8099917 у 26 хворих на ХГС. Отримані дані відрізняються від досліджень світової літератури та потребують подальших вдосконалень. Генотип С/С являється прогностичним фактором самостійного видужання при HCV-інфекції. Зникнення анти-HCV IgM являється одним з основних предикт- факторів для досягнення

стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). У пацієнтів, які досягли СВВ, було раннє зникнення анти-HCV IgM.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, поліморфізм гену IL-28B, спонтанний кліренс HCV, анти-HCV IgM.

Вірусні гепатити, зокрема гепатит С, є глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними різних авторів інфікованість вірусом гепатиту С (HCV) складає від 200 млн. до 1 млрд. людей планети, серед яких ознаки хронічного враження

© С.В. Федорченко, Ж.Б. Клименко, О.В. Ляшок, В.І. Янченко, В.А. Резник, Т.Л. Мартинович

печінки відмічаються не менше, ніж у 350 млн., внаслідок чого щорічно помирає приблизно 10 млн. хворих. Спостерігається постійне зростання захворюваності на ХГС [ 7 ].

Гепатит С характеризується високою частотою хронізації: у 70–80% хворих, які перенесли гострий гепатит С (ГГС) формується хронічний гепатит (ХГС). В подальшому у хворих розвивається цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) [1].

Комбінована терапія пегільованим інтерфероном та рибавирином є стандартом допомоги хворим на ХГС. Ефективність лікування загалом досягає 54–56%, для пацієнтів з 1 генотипом ХГС складає 40–50%, для пацієнтів з генотипами 2/3 — 70–80% [4]. Як показали дослідження останніх років, певний вплив на результат лікування, а також можливість самостійного одужання при інфікуванні HCV мають генетичні фактори, а саме поліморфізм гену інтерлейкіну-28В (*IL-28B*). Повногеномний пошук асоціацій (genome-wide association study, GWAS), який був проведений у 2009 році, дозволив виділити одонуклеатидні поліморфізми (single nucleotide polymorphism, SNP) гену інтерлейкіну людини 28В (*IL28B*). Цей ген локалізований у 19 хромосомі та залучений в імунну відповідь до певних вірусів, в тому числі до HCV [9, 17]. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції найчастіше використовується два основних SNP біля гену *IL28B*: *rs 12979860* (алелі — CC, CT, TT) та *rs 8099917* (TT, TG, GG). Сприятливими є SNP CC *rs 1297960* та TT *rs 8099917*, які мають більш високу прогностичну цінність позитивної відповіді на лікування у пацієнтів з 1 генотипом HCV [10, 11, 12, 14, 19].

Одним із варіантів природного перебігу HCV-інфекції є спонтанний кліренс вірусу у частини хворих. З найбільшою частотою він спостерігається при ГГС і може досягати 15–45% всіх випадків захворювання. При хронічному перебігу процесу імовірність спонтанного кліренсу складає 8%, його частота оцінюється як 0,74% протягом року. Фактори, які впливають на спонтанний кліренс HCV, різнобічні та включають генетичний поліморфізм людини, шлях інфікування, стать, вік хворих, генотип вірусу, рівень віремії HCV, наявність коінфекції HBV, HAV, HDV і HIV [5, 14, 15].

Одним з основних критеріїв для оцінки та прогнозування ефективності противірусної терапії (ПВТ), протягом та після її проведення, поряд з моніторингом вірусної кінетики є визначення антитіл до вірусу гепатиту С — *Ab-HCV IgM* та

строків їх зникнення [2, 3]. *IgM* — це антитіла до пептиду, який кодується “ядерним” — регіоном РНК HCV та виявляється при ГГС в період з 20 по 150 день інфікування ( в середньому на 50 день) та при загостреннях ХГС [3, 6, 13, 18]. Зазвичай у пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю не виявляються *Ab-HCV IgM* та РНК HCV [3, 8].

**Мета роботи:** оцінити вплив поліморфізму гену *IL28B* на ефективність застосування противірусної терапії ХГС. Вивчити частоту спонтанного кліренсу HCV в залежності від поліморфізму гену *IL28B*, встановити залежність формування стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих на ХГС від строків зникнення *Ab-HCV IgM*.

**Матеріали і методи.** В дослідження були включені 26 хворих на ХГС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в клініці вірусних гепатитів ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (ІЕІХ НАМНУ), мали різну ступінь біохімічної та вірусологічної активності. Серед хворих було 17 чоловіків (65,4%) та 9 жінок (34,6%) у віці 22–59 років. Переважали особи молодого та середнього віку (до 40 років) — 20 хворих (76,9%). Відповідно в підгрупах у віці до 34 років, 35–50 років, старше 50 років знаходилось 61,5%, 30,8% і 8,7% обстежених. Переважали особи, інфіковані HCV менше 5 років тому, — 76,9%. У 19,2% пацієнтів тривалість хвороби була до 10 років, у 3,8% — більше 10 років.

Застосування наркотичних речовин як фактор ризику інфікування HCV підтвердили 19,2% пацієнтів. Гемотрансфузії були виявлені у 2 пацієнтів (8,7%), медичні парентеральні та оперативні втручання відмічені у 9 (34,6%) хворих на ХГС, на відвідування стоматолога вказували 6 хворих (23,1%). У 4 осіб (15,4%) навіть при детально зібраному анамнезі не вдалося встановити фактор ризику інфікування HCV. Серед обстежених пацієнтів у 57,7% був виявлений 1-й генотип HCV у 38,5% — 3-й, у 3,8% — 2-й генотип HCV.

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проводили біохімічний і клінічний аналіз крові. Діагноз ХГС підтверджували при спостереженні за хворими не менше 6 місяців та даними морфологічного дослідження тканини печінки. Лабораторна діагностика ХГС базувалась на виявленні у сироватці крові антитіл до структурних та неструктурних білків HCV за допомогою ІФА, кількісне визначення РНК HCV та генотипу вірусу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). З дослідження були виключені особи

з маркерами гепатитів А, Е а також ВІЛ-інфекції. Хворим на ХГС (n=18) була проведена пункційна біопсія печінки з наступним морфологічним дослідженням біоптату. При морфологічному дослідженні біоптату печінки визначали ступінь активності по індексу гістологічної активності (ІГА) і стадію фіброзу по шкалі R.G. Knodell [16] і METAVIR.

Для вивчення проблеми чи залежить СВВ від строків зникнення *Ab-HCV IgM* було включено 95 хворих на ХГС. Розподіл хворих за статтю, генотипом HCV, схемами застосування ПВТ представлені в табл. 1–2.

### Результати та їх обговорення

У всіх пацієнтів активність АлАТ коливалась в межах від нормальних показників до високих (від 16 до 352,9 Од/л). Кількість осіб, в яких були нормальні показники активності АлАТ склала 8 (30,8%), з високою біохімічною активністю (вище 176 Од/л) було 30,8% хворих, у 38,5% пацієнтів показники активності АлАТ були помірними (від 45 до 176 Од/л).

Рівень вірусного навантаження коливався від низького ( $5,79 \times 10^3$  МО/мл) до високого —  $2,9 \times 10^7$  МО/мл. У 26,9% хворих на ХГС вірусне навантаження було високим (вище  $2 \times 10^7$  МО/мл), у 73,1% осіб — низьким.

У 57,7% хворих на ХГС була виявлена супутня патологія; найчастіше — з боку шлунково-кишкового тракту (66,7% серед цих хворих) — холеци-

стити, гастродуоденіти, виразкова хвороба 12-палої кишки. Цукровий діабет відмічався у 6,7% хворих, аутоімунний тиреоїдит у 25,0% пацієнтів. Патологія з боку інших органів та систем (серцево-судинної, шкіри) мала місце в поодиноких випадках.

Пункційна біопсія печінки була проведена 18 хворим. На основі проведеного морфологічного дослідження тканини печінки фіброз печінки F<sub>3-4</sub> був діагностований у 4 (22,2%) хворих, F<sub>1-2</sub> — також у 4 (22,2%), F<sub>0</sub> — у 10 (55,5%) хворих.

У 7 пацієнтів (всі жінки у віці 23–57 років) діагностовано спонтанний кліренс HCV. Для виключення хибнопозитивних результатів виявлення анти-HCV було проведено підтверджуюче дослідження з визначенням спектру антитіл до білків HCV: core, NS3, NS4, NS5. Спонтанний кліренс HCV діагностували при наявності анти-HCV IgG до core та (або) до одного з неструктурних вірусних білків (NS3, NS4, NS5) за умови відсутності РНК-HCV у дворазових обстеженнях з інтервалом не менше ніж 6–12 місяців. Ці пацієнти були обстежені на поліморфізм гену *IL28B* по SNP's *rs12979860* та *rs 8099917*.

Всі 26 пацієнтів отримували комбіновану протівірусну терапію пегільованими інтерферонами та рибавірином протягом 48 тижнів при встановленні 1-го генотипу HCV та 24 тижнів — при 2-му або 3-му генотипі HCV. Швидка вірусологічна відповідь (через 4 тижні від початку лікування) була зафіксо-

**Таблиця 1.** Розподіл хворих на ХГС за статтю та генотипом HCV

Показники	Кількість хворих, абс. число	Кількість хворих, %
Всього хворих	95	100
Стать	32	33,7
жінки	63	66,3
чоловіки		
Визначення генотипу	95	100
1 в	49	51,6
2	6	6,3
3 а	36	37,9
не встановлений	4	4,2

**Таблиця 2.** Розподіл хворих на ХГС за схемами застосування протівірусної терапії

Розподіл на групи хворих на ХГС	Схеми застосування протівірусної терапії у хворих на ХГС	Кількість хворих, абс. число	Кількість хворих, %
1 група	Пегінтерферон альфа-2а або альфа-2в та рибавірин	25	26,3
2 група	ІФН альфа-2в та рибавірин	70	73,7

вана у 19 хворих на ХГС, що склало 73,1%. Стійка вірусологічна відповідь (через 6 місяців після закінчення терапії) спостерігалась у 17 осіб (65,4%), три пацієнти не відповіли на терапію (11,5%), шість знаходяться в процесі лікування та потребують подальшого спостереження. Під час проведення терапії у 14 (53,8%) хворих відмічалось зниження показників гемоглобіну до 80–100 г/л.

Із 15 пацієнтів з 1-м генотипом HCV при визначенні поліморфізму гену *IL-28B* було встановлено, що генотип CC *IL-28B* (SNP rs 12979860) виявлений у 3-х осіб (20%), у 8 хворих визначався генотип C/T *IL-28B* (53,3%) та у 4 пацієнтів — T/T (26,6%); по алелю rs 8099917 — у 5 хворих мав місце T/T генотип *IL-28B* (33,3%), у 8 пацієнтів — T/G (53,3%), у 1 особи був виявлений G/G генотип *IL-28B* (6,7%); стійка вірусологічна відповідь спостерігалась у 8 осіб (53,3%), у 3-х пацієнтів (20%) — “не відповідь”, 4 (26,7%) хворих продовжують лікування. Із 10 пацієнтів з 3-м генотипом HCV у 5 осіб визначався генотип C/C поліморфізму гену *IL-28B*, у 2 — C/T та у 3 — T/T по алелю rs12979860; у 6 хворих мав місце T/T генотип *IL-28B*, у 3 осіб T/G та у 1 пацієнта — G/G по алелю rs8099917.

Згідно з отриманими даними генотип C/C поліморфізму гену *IL-28B* (алель rs12979860) у хворих на ХГС виявлено рідше, ніж генотип C/T, який зустрічався в нашій групі значно частіше, і склав 53,3%; по алелю rs8099917 переважав генотип T/G (53,3%), генотип T/T визначався у 33,3%.

Аналіз ефективності лікування залежно від генотипу *IL-28B* виявив, що стійка вірусологічна відповідь мала місце у 8 пацієнтів з 1-м генотипом HCV, серед яких у 4 осіб був визначений C/T генотип поліморфізму гену *IL-28B*, у 3 хворих — T/T, у 1 — C/C. Дані наших досліджень відрізняються від даних світової та вітчизняної літератури та потребують подальшого продовження для отримання статистично достовірних результатів. Всі пацієнти зі спонтанним кліренсом (n=7) були обстежені на поліморфізм гену *IL28B* по SNP rs 12979860 та rs 8099917 (табл. 3).

Щодо розподілу 95 хворих на ХГС за строками зникнення анти-HCV IgM та ефективністю ПВТ дані представлені в табл. 4–5.

При аналізі даних виявлено те, що у хворих, які досягли СВВ, було раннє (на 1–4 місяці ПВТ) зникнення анти-HCV IgM (у хворих з 1 генотипом HCV у 45,8% — на 1–2 місяці, у 41,7% хворих — на 3–4 місяці, у 8,3% — на 5–6 міс, у хворих з 3 генотипом — у 50% — на 1–2 місяці, у 35,7% — на 3–4 місяці, лише у 10,7% пацієнтів — на 5–6 міс., у 3,6% — не зникли взагалі протягом ПВТ. У всіх пацієнтів з 2 генотипом HCV було зареєстровано зникнення анти-HCV IgM (на 1–2 міс. — у 50%, на 3–4 міс. — у 33,3% та на 5–6 міс. ПВТ — у 16,7% хворих). В групі хворих з не встановленим генотипом HCV строки зникнення анти-HCV IgM були ранніми (по двоє пацієнтів, у яких

**Таблиця 3.** Виявлення поліморфізму гену *IL28B* у хворих різних груп

Групи хворих	rs 12979860			rs 8099917		
	CC	CT	TT	TT	TG	GG
ХГС (n=26)	8	10	8	12	12	2
СК (n=7)	7	0	0	7	0	0

**Таблиця 4.** Розподіл хворих за ефективністю проведеної комбінованої ПВТ в залежності від генотипу HCV

Розподіл хворих за генотипом	Кількість хворих		Наслідки ПВТ							
			СВВ		Невідповідь		Вірусологічний прорив		Рецидив	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-в	49	51,6	24	49,0	8	16,3	6	12,2	11	22,4
2	6	6,3	6	100	0	0	0	0	0	0
3	36	37,9	28	77,8	1	2,8	2	5,6	5	13,9
не встановлений	4	4,2	4	100	0	0	0	0	0	0

**Таблиця 5.** Розподіл хворих на ХГС з СВВ після проведеної комбінованої ПВТ за строками зникнення анти-НСV ІgM в залежності від генотипу НСV

Розподіл хворих на ХГС, які отримали СВВ по генотипам, абс. кількість хворих (всього 62 з 95 обстежених)	Строки зникнення анти-НСV ІgM (місяць ПВТ)	Досягнення СВВ, кількість хворих	
		абс. число	%
1-в (24 хворих)	1–2 місяці	11	45,8
	3–4 місяці	10	41,7
	5–6 місяці	2	8,3
	не зникли протягом ПВТ	1	4,2
3 генотип (28 хворих)	1–2 місяці	14	50,0
	3–4 місяці	10	35,7
	5–6 місяці	3	10,7
	не зникли протягом ПВТ	1	3,6
2 генотип (6 пацієнти)	1–2 місяці	3	50,0
	3–4 місяці	2	33,3
	5–6 місяці	1	16,7
	не зникли протягом ПВТ	0	0
Не встановлений (4 хворих)	1–2 місяці	2	50
	3–4 місяці	2	50
	5–6 місяці	0	0
	не зникли протягом ПВТ	0	0

зникли анти-НСV ІgM на 1–2 та 3–4 міс ПВТ). Дослідження тривають.

### Висновки

1. Згідно з отриманими даними відносно поліморфізму гену *ІЛ-28В* (*rs 12979860*), генотип С/С у хворих на ХГС виявлено рідше, ніж генотип С/Т, який зустрічався в нашій групі значно частіше, і склав 53,3%; по алелю *rs 8099917* переважав генотип Т/Г (53,3%), генотип Т/Т визначався у 33,3%. Результати проведеного дослідження відрізняються від даних, отриманих іншими авторами, але недостатня кількість спостережень потребує подальшого збору доказового матеріалу.

2. Генотип С/С варіанту поліморфізму *rs 12979860* гену *ІЛ-28В* спостерігався в 100% пацієнтів зі спонтанним кліренсом, що є генетично

детермінованим прогностичним фактором самостійного одужання при НСV-інфекції.

3. Отримані дані свідчать про те, що зникнення анти-НСV ІgM являється одним з основних предикт-факторів для досягнення СВВ поряд з вірусологічною відповіддю в певні строки лікування протівірусними препаратами.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні варіантів поліморфізму гену *ІЛ-28В* (*rs 12979860* і *rs 8099917*) в українській популяції з метою підвищення ефективності лікування хворих на ХГС з урахуванням багатьох предикторів стійкої вірусологічної відповіді та продовжене вивчення залежності СВВ від строків зникнення анти-НСV ІgM та навпаки, залежності строків зникнення анти-НСV ІgM від генотипу, статі, вірусного навантаження, активності печінкових ензимів тощо.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28В / А.Н. Козина, Д.Д. Абрамов, Е.А. Климова, Е.В. Пыпкина [и др.] // Медицинский научно-практический журнал "Лечащий врач". — 2011. — № 10. — С. 39–43.
2. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С (Серологические маркеры и методы их выявления). Вирусные

- гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. — 2001.
3. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография / С.В. Федорченко. — К.: ВСИ “ Медицина”. — 2010. — 272 с.
  4. An IL-28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patient who do not achieve a rapid virologic response / A. Mangia, A.J. Thompson, R. Santoro, V. Piazzolla [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 821–827.
  5. A polymorphism near IL-28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / H.L. Tillmann, A.J. Thompson, K. Patel [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1586–1592.
  6. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus / M. Abdel-Hamid, M. El-Daly, El-Kafrawy [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1656–1659.
  7. European interactive summit on hepatitis C / A. Graxi, R. Esteban-Mur, P. Marcellin, M. Manns [et al.] // Athens, Greece, June 23–25, 2006.
  8. Evolutional selection of a combinatorial phage library displaying randomly-rearranged various single domains of immunoglobulin (Ig)-binding proteins (IBPs) with four kinds of Ig molecules // H. Yang, J. Cao, L.Q. Li, X. Zhou [et al.] // *BMC Microbiology*. — 2008. — Vol. 13. — P. 545–547.
  9. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson [et al.] // *Nature*. — 2009. — Vol. 461(7262). — P. 399–401.
  10. Genetic variation in IL-28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D.L. Thomas, C.L. Thio, M.P. Martin [et al.] // *Nature*. — 2009. — Vol. 46(7265). — P. 798–801.
  11. Genetic variation in IL-28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes [ et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138 (4). — P. 1338–1345.
  12. Genome-wide association of IL-28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama, M. Kurosaki [et al.] // *Nature Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1105–1109.
  13. Hepatitis C virus-specific B cell activation: IgG and IgM detection in acute and chronic hepatitis C / I. Quinti, N.F. Hassan, D. Salman, H. Shalaby [et al.] // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 23. — P. 640–647.
  14. IL-28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel, T. Berg [et al.] // *Nature Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 1100–1104.
  15. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski [ et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 120–129.
  16. Knodell R.G. Formulation and application of a Numerical Scoring System for assessing Histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell [et al.] // *Hepatology*. — 1981. — Vol. 1(5). — P. 431–435.
  17. Lange C.M. IL-28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C / C.M. Lange, S.J. Zeuzem // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 17–23.
  18. Long-term follow-up study of serum IgM antibody to hepatitis C virus (HCV), HCV replication, and liver disease outcome in chronic hepatitis C / J.A. Quiroga, M. Herrero, I. Castillo, S. Navas [et al.] // *J Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 170(3). — P. 669–673.
  19. Morgan T.R. IL-28B-Genotype Testing Now and in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents / T.R. Morgan, T.R. O'Brien // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9(4) — P. 293–294.

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА IL-28B И РАННЕЕ ИСЧЕЗНОВЕНИЕ АНТИ-HCV-IGM КАК ПРЕДИКТ-ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

С.В. Федорченко, Ж.Б. Клименко, О.В. Ляшок, В.И. Янченко, В.А. Резник, Т.Л. Мартынович  
 ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев  
 Изучался полиморфизм гена *IL-28B* по аллелям *rs 12979860* и *rs 8099917* у 26 больных с ХГС. Полученные данные отличаются от исследований мировой литературы и нуждаются в дальнейшем изучении. Генотип C/C является прогностическим фактором самостоятельного выздоровления при HCV-инфекции. Исчезновение анти-HCV IgM является одним из основных предикт- факторов для достижения УВО. У пациентов, которые достигли УВО, наблюдалось раннее исчезновение анти-HCV IgM.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, полиморфизм гена *IL-28B*, спонтанный клиренс HCV, анти-HCV IgM.

### GENE POLYMORPHISM OF IL-28 AND EARLY DISAPPEARING AB-HCV-IGM AS PREDYKT-PERFORMANCE FACTORS OF ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

S.V. Fedorchenko, Zh.B. Klimentenko, O.V. Lyashok, V.I. Yanchenko, V.A. Reznik, T.L. Martynovich  
 SI “The L.V. Gromoshevsky institute of epidemiology and infectious disease of NAMS of Ukraine”  
 Interleukin-28B polymorphism on alleles *rs 12979860* и *rs 8099917* was studied with 26 patients on chronic hepatitis C. Obtaining findings are different from investigations of world literature and need in future improvement. Genotype C/C is a prognostic factor of spontaneous clearance on HCV- infection. IgM-Ab-HCV was studied with 95 patients. Loss of IgM-Ab-HCV is a one of the main predictor of SVR. Patients, who achived SVR, had early clearance of IgM-Ab-HCV.

**Key words:** Chronic hepatitis C; Interleukin-28B polymorphism; spontaneous clearance HCV; IgM-Ab-HCV.

УДК 612.017.1.616–008+616.10

М.Г. Романцов<sup>1</sup>, А.А. Шульдяков<sup>2</sup>, Ф.И. Ершов<sup>3</sup>, А.Л. Коваленко<sup>4</sup>

## ИНДУКТОРЫ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА В ИНФЕКТОЛОГИИ (Научный обзор)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО “Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова”, Санкт-Петербург<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия<sup>3</sup>ФГБУН “НИИ эпидемиологии и микробиологии”, Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБУН “НИИ токсикологии”, Санкт-Петербург, Россия

*В статье рассмотрены и проанализированы индукторы интерферона различных химических групп, относящиеся к противовирусным средствам. Описана индукция разных типов эндогенного интерферона в сыворотке крови. Дана оценка эффективности циклоферона в комплексном лечении больных хроническим гепатитом С, туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, хроническим бруцеллезом, арбовирусными заболеваниями, гриппом и другими острыми респираторными вирусными болезнями.*

**Ключевые слова:** индукторы интерферона, противовирусное действие, циклоферон, иммунный ответ.

Отдельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, способных “запускать” систему интерферона за счет синтеза в клетках эндогенных интерферонов получил название индукторов эндогенного интерферона (ИИ) [6].

Интерфероны — это цитокины, обладающие антивирусной, иммуномодулирующей и другими видами активности, которые обеспечивают естественный иммунитет, а также влияют на адаптивный иммунный ответ. Доказано, что течение и исход вирусных инфекций во многом зависит от способности системы интерферона быстро реагировать на внедрение возбудителя [8].

В настоящее время известны соединения природной и синтетической природы, которые в разной степени способны индуцировать активность интерферона. Ершовым Ф.И. с соавт. (2008) была разработана классификация индукторов эндогенного интерферона [20], которая представлена в таблице 1.

Для успешного использования в клинической практике индукторов интерферона необходимо их соответствие определенным требованиям. В первую очередь это безопасность, специфическая активность и отсутствие токсичности [6]. В связи с этим обращают на себя внимание такие синтетические и

природные препараты нуклеиновых кислот как амплиген, полигуацил, полудан, ларифан, ридостин, а так же полифенолы природного происхождения — рагосин, кагоцел, саврац, гозалидон. Среди ароматических соединений, в которых активные ИИ встречаются наиболее часто, следует выделить флюореноны и акриданоны, производные карбоновых кислот [22, 25].

Несмотря на то, что чаще всего индукторы интерферона проявляют полимодальное действие, влияя не только на синтез эндогенного интерферона, в то же время они способны оказывать прямое противовирусное действие, противовоспалительное, иммуномодулирующее. Например, арбидол, обладающий высокой интерферониндуцирующей активностью, способен специфически подавлять вирусы гриппа А и В, за счет воздействия на гемагглютинин. Циклоферон блокируя синтез собственных белков, нарушает процесс, так называемого, “одевания” вируса в оболочку, тем самым препятствуя сборке вирионов. Данный препарат обладает не только прямым, но и опосредованным действием на различные звенья иммунитета, обеспечивая смешанный тип иммунного ответа. Воздействуя на клетки макрофагально-фагоцитарной системы циклоферон осуществляет свою иммуотропную активность. [2, 6, 20]. Иммуномодулирующий эффект циклоферона связан с его воздействием на стволовые клетки костного мозга, активацией макрофагов и их миграцией в ткани, усилением активности цитотоксических Т-лимфоцитов, посредством индукции эндогенного интерферона.

Специфические особенности рецепторного и генетического аппарата являются причиной разного потенциала клеток к продукции интерферона и чувствительности к индукторам интерферона [2, 22]. Интерферониндуцирующая активность любого индуктора определяется сродством конкретного препарата к рецепторам той или иной популяции иммунных клеток. При применении определенного

© М.Г. Романцов, А.А. Шульдяков, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко

**Таблица 1.** Современная классификация индукторов эндогенного интерферона

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
<b>А. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ</b>	
Флуореноны	Амиксин
Акриданоны	Циклоферон
Олигопептиды	Аллокин
Производное имидазо (4,5-С) квинолина	Имиквимод (альдара)
Полимеры (дс-РНК)	Полудан; Полигуацил
<b>Б. ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОСНОВНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ</b>	
Полифенолы	Кагоцел; Мегосин; Саврац; Рагосин; Гозалидон
Полимеры (дс-РНК)	Ридостин; Ларифан
Производные флавоноидов и аминокислот	Протефлазид
<b>В. ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ</b>	
Т-миметики	Тимоген; Тактивин; Изопринозин (гропринозин); Иммунофан
Иммуномодуляторы бактериального происхождения — зубиотики	Лактобактерин; Биоспорин
Вакциноподобные препараты	Бронхомунал; Рибомунил; ИРС-19; Уроваксом
Липополисахариды	Пирогенал; Продигиозан
Производные нуклеиновых кислот	Натрия нуклеинат
Препараты пурина и пиримидина	Метилурацил; Пентоксил
Производные бензимидазола	Дибазол
Производные индола	Арбидол
Растительные иммунокорректоры	Родиола розовая; Гексал (экстракт эхинацеи)
<b>Г. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП С ВТОРИЧНОЙ ИНТЕРФЕРОНИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ</b>	
Метилксантины	Теofilлин; Эуфиллин; Дипиридамол (курантил); Кофеин
Производные изохинолина	Папаверин; Ношпа
Производные бензофурана	Кордарон
Производные хромена	Интеркордин

индуктора интерферон может синтезироваться различными клетками иммунной системы, однако существуют индукторы, увеличивающие продукцию интерферона через определенные популяции клеток, что имеет преимущество перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерфероном.

Лейкоциты периферической крови, несомненно, универсальные продуценты интерферона. Участие различных популяций лимфоцитов в продукции интерферона подтверждается тем фактом, что лейкоциты синтезируют 2 или более пика интерферона, в то время как гранулоциты, выде-

ленные из лейкоцитарной массы периферической крови, синтезируют один пик продукции интерферона. Иммуноциты синтезируют интерферон через разные промежутки времени вне зависимости от примененного к ним стимула. Было установлено, что синтез “позднего” интерферона осуществляют в основном Т-лимфоциты. В то время как В-лимфоциты в ответ на индукцию циклоферона, осуществляют продукцию “раннего” интерферона. В связи с этим, скорость накопления интерферона в организме зависит от участия той или иной популяции иммуноцитов в синтезе интерферона



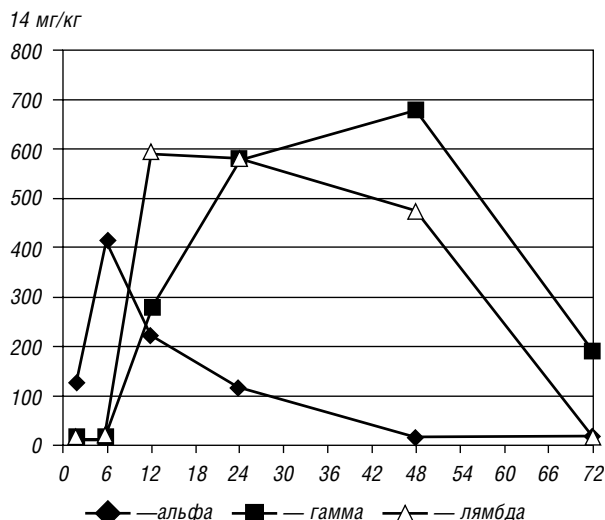
в ответ на примененный индуктор. Под влиянием высокомолекулярных индукторов растительного происхождения (гозалидон, саврац) и низкомолекулярного индуктора интерферона амиксина в культурах лимфоцитов образуется “поздний” интерферон. Стимулируя продукцию интерферона, в основном в культурах В-лимфоцитов и, в меньшей степени, в Т-лимфоцитах, циклоферон проявляет свои интерферониндуцирующие способности. Двуспиральные индукторы интерферона (полудан, амплиген, ларифан, ридостин) являются поликлональными стимуляторами, т.е. способны вызывать синтез интерферона разными клетками мононуклеарно-фагоцитарной системы (Т-В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты). Наиболее активный синтез интерферона в ответ на введение дс-РНК осуществляют Т-клетки, которые продуцируют интерфероны только в присутствии макрофагов [6, 9, 25].

Ведущую роль в распределении интерферона в организме играет способность индуктора вызывать синтез интерферона в той или иной ткани.

Например, при использовании ларифана в мышцах, селезенке и мозге животных начинает определяться интерферон. Уровень его достигает максимума уже через 4–8 часов после приема препарата. В других органах — печени, легких и сыворотке крови максимум накопления отмечается только через 48 часов, причем концентрация интерферона в легких, печени, мозге и селезенке, в 4–8 раз выше уровня интерферона в сыворотке крови [12, 22, 25].

Так же индукторы, которые принадлежат разным классам соединений, отличаются объемом доз, стимулирующих образование интерферона. Циклоферон (меглюминовая соль акридонуксусной кислоты) уже в дозе 4–14 мг/кг вызывает продукцию  $\alpha/\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ -ИФН от 2 до 72 часов, от момента введения (рисунок 1), реализуя, таким образом, антивирусную, иммуномодулирующую активность [2]. В тоже время, максимальная интерферониндуцирующая активность полинуклеотидов (амплиген, полигуацил) выявлена при концентрации препаратов равной 25–50 мкг/мл, а производные госсипола (кагоцел, саврац) осуществляют максимальную индукцию синтеза интерферона в дозе 125–150 мкг/мл.

Знания о специфических особенностях индукторов интерферона индуцировать синтез интерферона в органах и тканях позволяют говорить о перспективах их применения в клинической практике. На сегодняшний день наиболее выраженной



**Рисунок 1.** Индукция эндогенного интерферона под влиянием меглюмина акридонацетата

способностью вызывать активную продукцию интерферона обладает циклоферон, индуцирующий в организме животных до 1000000 ЕД/мл и в культурах клеток лимфоцитов человека до 1280–2560 ЕД/мл ИФН. Активным индуктором интерферона также оказался и растительный полифенол (рагосин), вызывающий продукцию интерферона в концентрации 1280 ЕД/мл, а также ларифан (до 8000 ЕД/мл) [9].

Таким образом, принимая решение о выборе индуктора интерферона для клинического использования необходимо учитывать особенности его действия — способность стимулировать выработку интерферона у различных клеток, дозу индуктора интерферона, необходимую для выработки достаточного количества интерферона, спектр его биологических эффектов, быстроту образования интерферона в ответ на индукцию и т.д. Наиболее востребованным в настоящее время интерферониндуцирующим препаратом с высокой доказательной базой является циклоферон.

Препараты, индуцирующие интерферон I типа (смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферона) обладают антивирусным (этиотропным) эффектом. Клиническая практика показала возможность успешного применения циклоферона при многих вирусных инфекциях.

Несмотря на активную вакцинацию против гриппа это не является гарантией полной защиты от возбудителей ОРВИ, к тому же рост резистентности к противовирусным препаратам прямого действия значительно влияет на их эффективность. Исход респираторного заболевания во много зависит от иммунного ответа, в частности от комплексного взаимодействия факторов естественного (врожден-

ного) и адаптивного (приобретенного) иммунитета [24]. В этом случае обосновано использование препаратов, влияющих на его качество, в частности — индукторов интерферона. Так как образующийся в организме интерферон не успевает защитить его от быстро развивающейся инфекции, необходимо использовать те индукторы, которые способны к быстрой стимуляции синтеза эндогенного интерферона. Одним из таких индукторов является циклоферон, который может быть применен с лечебной и профилактической целью. Его эффективность против респираторных заболеваний и гриппа связана с тем, что уже через 2 часа после применения циклоферона высокая концентрация эндогенного интерферона обнаруживается в крови, а через 4–6 часов — в тканях легких, а АУК (активный компонент циклоферона), связываясь с рецепторами стимулятора интерфероногенеза (*STING*), активируется ТВК1 и киназой, стимулирует интерферонрегуляторный фактор (*IRF*), обеспечивая продукцию ИФН 1 типа [7, 9, 12, 29].

Сродство циклоферона к рецепторам альвеолярных макрофагов способствует интенсивной продукции интерферона в легких, с последующей активацией естественного и коррекцией адаптивного иммунитета. Таким образом, учитывая высокую чувствительность больных (в 73% случаев) к циклоферону, что связано с опосредованным подавлением репликации вируса, дает право считать его препаратом выбора в данной группе заболеваний. Клинические исследования, которые были проведены в сезон эпидемического подъема респираторной заболеваемости 2009/10 гг., характеризовавшейся наличием смешанной (вирусно-вирусной) микст инфекции (циркулировали вирусы гриппа А (*H1N1/09*, *H3N2*), парагриппа, адено- и РС-вирусы), выявили следующие клинические эффекты циклоферона: минимизация синдрома интоксикации и катарального синдрома, нормализация температурной реакции на 4 сутки приема препарата без использования антибактериальных средств, снижение частоты случаев и продолжительности ОРВИ и гриппа. Было установлено высокое цитопротекторное действие циклоферона на слизистую оболочку полости носа, которое заключалось в снижении деструкции нейтрофилов, плоского, цилиндрического эпителия, лимфоцитов. Содержание *sIgA* в ротоглоточной жидкости увеличивалось в 4,5 раза, сохраняясь на высоком (410,62 мг/л) уровне спустя 1 месяц. Уровень лизоцима после приема циклоферона увеличивался

на 24,2%, что не наблюдалось у больных группы сравнения [10, 11, 16, 19, 28].

Применение циклоферона не ограничивается только респираторными инфекциями. Так как циклоферон имеет сродство к рецепторам клеток Купфера и стимулирует синтез интерферона в печени, вполне обосновано его применение при вирусных гепатитах [12]. В настоящее время актуальность парентеральных гепатитов не вызывает сомнений, учитывая повсеместное распространение гепатотропных вирусных инфекций и неуклонный рост числа больных хроническим гепатитом, частоту формирования хронических поражений печени (вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы) [28].

Хронический гепатит С, характеризующийся малосимптомной клиникой, с умеренно выраженным цитолитическим синдромом и высоким или умеренным уровнем виремии, иммуносупрессией, имеющий в своем исходе у большинства больных цирроз печени, а в 15% случаев — гибель больных, является “бичом” 21 века [28]. Комбинация противовирусных препаратов и индукторов интерферона является обнадеживающей и адекватной перспективой лечения больных хроническим гепатитом С.

В эксперименте было установлено, что циклоферон существенно снижает титры HCV [1, 11]. В инфицированных вирусом клетках в культуре МТ4 ингибируется активность интерферона, интерлейкина-2,4,6, заметно (до 11,5 Lg) нарастают титры вируса. В тоже время обработка инфицированных клеток циклофероном восстанавливает активность мРНК цитокинов. Определенную роль при вирусном ответе играет интерлейкин-4. Циклоферон позволяет преодолеть его ингибицию HCV, что играет важную роль в подавлении инфекционной активности вируса.

Экспериментальными исследованиями доказано, что циклоферон в 1,9–2,4 раза снижает активность вируса (таблица 2), что делает его весьма перспективным для снижения инфекционной активности HCV.

Включение циклоферона в противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С с генотипом 1b, не ответивших на ранее проводимое лечение, позволило получить хороший клинический эффект, проявившийся полным ответом у 38,4% больных (по результатам ПЦР и активности АлАТ). Устойчивый вирусологический ответ в течение 18 месяцев наблюдали у 30,7%, биохимический — у 41% пациентов. При проведении трехкомпонентной

**Таблица 2.** Влияние циклоферона на вирус гепатита С в случае хронической инфекции

Пробы культуральной жидкости из HCV-инфицированных культур клеток MT4, обработанных:	Титры HCV (Lg ) на день наблюдения за инфицированными культурами клеток	
	4-й день	7 день
Циклоферон	1,5	6,0
Контроль, без обработки	3,6	11,5

терапии (рибавирин+интераль+циклоферон) к 48 неделе лечения уже в 68% случаев РНК HCV у больных не определялся, в то время как только у 27,2% пациентов, не получавших циклоферон, регистрировалось отсутствие вируса. Фармакоэкономический анализ у получавших трехкомпонентную терапию по соотношению затраты/эффективность составил 25,9 против 32,8 у не получавших циклоферон. Таким образом, синергизм препаратов обеспечивал лучший фармакотерапевтический эффект, что позволяет считать данную трехкомпонентную терапию перспективным способом лечения больных с хроническим гепатитом С [21, 23].

Хорошие результаты были получены при лечении детей с генотипом HCV 1b комбинацией препаратов (интераль+циклоферон). У них наблюдали исчезновение РНК через 6 месяцев от начала лечения в 62,5% случаях, при этом отмечено влияние препаратов на иммунную систему больных детей. Так, положительный клинический эффект сопровождался активацией синтеза *IL-1* и *ИФН-γ* существенным сдвигом баланса цитокинов *Th1/Th2* в сторону *Th1*. Снижались также исходно высокие уровни *TNF-α* и интерлейкина-1 [4, 5].

Сложным оказывается выбор иммунотропных препаратов при ВИЧ-инфекции, особенно при ее сочетании с туберкулезом. Число больных ВИЧ/СПИДом и туберкулезом постоянно увеличивается, поэтому растет необходимость поиска и использования эффективных отечественных препаратов, так как назначаемые специалистами зарубежные препараты являются дорогостоящими и не всегда доступны для применения. Включение в терапию препаратов интерферонового ряда (интераль, ингарон) и индуктора интерферона (циклоферон) показано больным с уровнем CD4+ выше 350 кл/мкл, для предотвращения перехода ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа. Как показали клинические исследования, иммунокорректирующее действие циклоферона у пациентов с иммунным резервом способствует относительно быстрой ликвидации симптомов туберкулезной интоксикации и уменьшением респираторных проявлений [13, 14].

Еще одна способность циклоферона расширяет круг его применения. Это способность проникать через гематоэнцефалический барьер и стимулировать клетки-продуценты интерферона (клетки нейроглии) в ответ на заражение вирусами, способными размножаться в ЦНС, что дает возможность применять его при арбовирусных инфекциях. Положительный клинический эффект комбинации циклоферона и рибавирина получен при лечении больных с крымской геморрагической и астраханской риккетсиозной лихорадками. Он заключался в уменьшении числа случаев тяжелых форм заболевания, минимизации синдрома интоксикации, раннем разрешении геморрагического синдрома, сокращении частоты осложнений за счет стимуляции неспецифических механизмов, активирующих метаболическую активность фагоцитов [2, 26, 27].

На долю вируса Западного Нила среди всех арбовирусов, которые выделяются на территориях юга европейской части России, Западной Сибири, Украины, Беларуси, Казахстана приходится 53,1% [17]. Расширение с 1999 г. ареала вируса приводит к росту заболеваемости. В условиях отсутствия противовирусных средств прямого действия, поиск средств этиотропной терапии в настоящее время является актуальным. Первые исследования, посвященные изучению эффективности включения в комплексную терапию больных с лихорадкой Западного Нила циклоферона, назначавшегося по схеме, рекомендованной инструкцией по медицинскому применению препарата, дали обнадеживающие результаты. Все пациенты находились в стационарах не более 3 недель, были выписаны с выздоровлением. Критериями выписки были: удовлетворительное состояние, нормализация лабораторных показателей и ликвора. Летальных исходов и каких-либо нежелательных реакций на препарат отмечено не было [15].

В тех случаях, когда развитие иммунопатологических реакций занимает значимое место в патогенезе заболевания (не только вирусного, но и бактериального) возможно назначение цикло-

ферона, обладающего иммуномодулирующими и противовоспалительными потенциями. Убедительные данные были получены при изучении результатов включения циклоферона в комплексную терапию больных с активным хроническим бруцеллезом. Тот факт, что циклоферон, не обладая антимикробным действием, способен подавлять факторы персистенции внутриклеточных бактерий за счет снижения антилизоцимной и антикомplementарной активности микроорганизмов явился дополнительным основанием для использования этого препарата при бруцеллезе [3].

Включение циклоферона в инъекционной форме в комплексную терапию больных с активным хроническим бруцеллезом способствовало сокращению длительности проявлений интоксикации и воспалительного процесса. На фоне лечения наблюдалось значительное улучшение состояния опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы: снижалась частота и выраженность болевого синдрома, усталости в ногах, похолодания конечностей, повышался мышечный тонус, нормализовались поверхностная и глубокая чувствительность, что приводило к улучшению показателей качества жизни. Использование ци-

клоферона позволило существенно ускорить наступление ремиссии, снизить частоту обострений бруцеллезной инфекции (в 1,9 раза) и развития интеркуррентных заболеваний (в 2,2 раза). Так же использование у больных хроническим активным бруцеллезом циклоферона в комплексной терапии сопровождалось снижением выраженности процесса перекисного окисления липидов, повышением активности антиоксидантов, уменьшением уровней противовоспалительных цитокинов, что, скорее всего, и повлияло на положительную клиническую динамику [18].

### Заключение

Система интерферона, препятствуя проникновению инфекционного агента внутрь клетки и запуская цитотоксический ответ и адаптивный иммунитет, обеспечивает эффективную защиту организма от вирусных и бактериальных инфекций. Раннее назначение циклоферона, его сочетание с этиотропными препаратами и иммуномодуляторами при лечении как острых, так и хронических заболеваний позволяет получить наиболее оптимальный фармакотерапевтический эффект.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антивирусные средства в педиатрии / Ершов Ф.И., Романцов М.Г. — М.:ИД "Русский врач", 2005. — 244 с.
2. Бухарин О.В. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О.В. Бухарин, Д.А. Кириллов, Н.В. Шевенков, В.А. Кириллов // Журнал микробиологии. — 2005. — № 3. — С. 8–10.
3. Баженова Е.Д. ЦФ: механизм действия, функции и применение в клинике // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2012. — № 7. — С. 40–44.
4. Васильева Д.К. Особенности иммунного ответа детей с хроническим гепатитом С, получавших этиотропную и патогенетическую терапию / Д.К. Васильева, Л.Г. Горячева, Н.Е. Монахова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 12. — С. 33–35.
5. Горячева Л.Г. НВ-НС- вирусная инфекция у детей, инфицированных в раннем возрасте // Автореф. дисс. .... д.м.н. — Санкт-Петербург, 2005.
6. Григорян С.С. Индукторы интерферона: итоги и перспективы / С.С. Григорян // Интерферону — 50 лет. Юбилейный сборник, посвященный открытию интерферонов. Под ред. акад. РАМН проф. Ф.И. Ершова. Москва, 19–20 ноября 2007 г. — С. 66–71.
7. Деева Э.Г. Противовирусные препараты: интерфероны и индукторы интерферонов / Э.Г. Деева, О.И. Киселев // Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цибаловой, В.И. Покровского. М.: ООО "Издательство" Медицинское информационное агенство". — 2012. — С. 338–345.
8. Ершов Ф.И. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский // Интерферон 2011: сборник научных статей. Москва. — 2012. — С.14–34.
9. Ершов Ф.И. От чего зависят эффекты индукторов интерферона? / Ф.И. Ершов, Э.Б. Тазулахова // Интерферон 2011: сборник научных статей. Москва. — 2012. — С. 80–106.
10. Ершов Ф.И. Вопросы лечения гриппа и ОРВИ у детей / Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — № 6. — С. 41–45.
11. Ершов Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 1. — С. 3–6.
12. Индукторы интерферона как антивирусные препараты этиотропного действия / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев // в кн. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа". — 2005. — С. 211–220.
13. Иванов А.К. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами / А.К. Иванов, А.М. Пантелеев, Д.С. Суханов // Клиническая медицина. — 2010. — № 5. — С. 71–76.
14. Комплексное лечение больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ, с применением циклоферона / А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев, Д.С. Суханов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2010. — № 7. — С. 32–35.

15. Клиническая эффективность препарата циклоферон при Лихорадке Западного Нила у детей / О.Г. Кимирилова, О.В. Назарочкина // Сб.: XII конгресс педиатров России. Москва. — 2008. — С. 150.
16. Лазуткина Е.Л. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции / Е.Л. Лазуткина, Л.Л. Лазаренко, Ю.С. Ландышев // Новости хирургии. — 2012. — № 43. — С. 23–27.
17. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила: по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг. / Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А. Григорьева И.И. В. Волгоград: Издатель. — 2004. — 104 с.
18. Ляпина Е.П. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей; Сост.: Е.П. Ляпина, В.Ф. Спириин, А.А. Шульдяков и др. / Под ред. А.А. Шульдякова, М.Г. Романцова. — Саратов-СПб., 2006. — 28 с.
19. Петрова А.Г. Лечение острых респираторных заболеваний и гриппа // Поликлиника. — 2012. — № 5. — С. 58–59.
20. Романцов М.Г. Иммуный ответ при вирусных инфекциях / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов // в кн. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: “ГЭОТАР-Медиа”, 2009. — С. 134–142.
21. Романцов М.Г. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчетом риска исхода заболевания, терапия больных вирусным гепатитом С / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — № 3–4. — С. 45–54.
22. Соколова Т.М. Иммуное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводят к индукции интерферонов и воспалительных цитокинов // Интерферон 2011: сборник научных статей. Москва. — 2012. — С. 52–62.
23. Сологуб Т.В. Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В / Т.В. Сологуб, А.А. Шульдяков, Л.Г. Горячева // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — № 9. — С. 37–41.
24. Степанова Л.А. Иммуный ответ на гриппозную инфекцию // Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под редакцией О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. — М.: ООО “Издательство” Медицинское информационное агенство”. — 2012. — С. 82–108.
25. Тазулахова Э.Б. Индукция и продукция интерферонов / Э.Б. Тазулахова, Ф.И. Ершов // в кн. Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина, 1996. — С. 71–87.
26. Черенов И.В. Оценка эффективности противовирусных средств в терапии Крымской геморрагической лихорадки / И.В. Черенов, Х.М. Галимзянов, Т.В. Сологуб // Клиническая медицина. — 2012. — № 4. — С. 59–62.
27. Шерышева Ю.В. Оценка безопасности и фармакологической эффективности применения циклоферона при лечении астраханской риккетсиозной лихорадки / Ю.В. Шерышева, Х.М. Галимзянов, А.Л. Коваленко // Антибиотики и химиотерапия. — 2012. — № 1. — С. 26–31.
28. Ющук Н.Д. Оптимизация диагностических подходов в тактике ведения больных гриппом / Н.Д. Ющук, Н.О. Боккова, О.О. Знойко. // Лечащий врач. — 2012. — № 10. — С. 64–67.
29. Cavlar T. Species-specific detection of the antiviral-molecule compound CMA by S TING / T. Cavlar, T. Deimling, A. Ablasser, K. P. Hopfner, V. EMBO J. — 2013. — Vol. 32(10). — P. 1440–1450.

### ИНДУКТОРИ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНУ В ИНФЕКТОЛОГІЇ (Науковий огляд)

М.Г. Романцов<sup>1</sup>, А.А. Шульдяков<sup>2</sup>, Ф.І. Єршов<sup>3</sup>, А.Л. Коваленко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДБОУ ВПО “Північно -Західний медичний університет ім. І.І. Мечникова”, Санкт-Петербург, Росія

<sup>2</sup>ДБОУ ВПО Саратовський ДМУ ім. В.І. Розумовського, Росія

<sup>3</sup>ФДБУН “НДІ епідеміології і мікробіології”, Москва, Росія

<sup>4</sup>ФДБУН “НДІ токсикології”, Санкт-Петербург, Росія

У статті розглянуто та проаналізовано індуктори інтерферону різних хімічних груп, що відносяться до противірусних засобів. Описана індукція різних типів ендogenous інтерферону в сироватці крові. Дана оцінка ефективності циклоферону в комплексному лікуванні хворих із хронічним гепатитом С, туберкульозом на тлі ВІЛ-інфекції, хронічним бруцельозом, арбовірусними захворюваннями, грипом та іншими гострими респіраторними вірусними хворобами.

**Ключові слова:** індуктори інтерферону, противірусна дія, циклоферон, імунна відповідь.

### INDUCER OF ENDOGENOUS INTERFERON IN INFEKTOLOGY (Scientific review)

M.G. Romantsov<sup>1</sup>, A.A. Shuldyakov<sup>2</sup>, F.I. Yershov<sup>3</sup>, A.L. Kovalenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SEIHE “The I.I. Mechnikov Northwest Medical University.”, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>SEIHE The V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russia

<sup>3</sup>FSIS “Institute of Epidemiology and Microbiology”, Moscow, Russia

<sup>4</sup>FSIS “Toxicology Research Institute”, St. Petersburg, Russia

Interferon inducing agents of different chemical groups that refer to antiviral medications are studied and analyzed. Induction of different types of endogenous interferon in blood serum is described. Efficacy of Cycloferon in the complex treatment of chronic hepatitis C, HIV-associated TB, chronic brucellosis, and arboviral diseases is assessed.

**Key words:** interferon inducing agents, antiviral medication, Cycloferon, immune response.

## До ювілею академіка Сергія Васильовича КОМІСАРЕНКО



В липні 2013 року академіку — секретарю Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України, академіку НАМН України, лауреату Державної премії України та премії НАН України: ім. О.В. Палладіна, ім. І.І. Мечникова, Заслуженому діячу науки і техніки України, директору Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України виповнюється 70 років.

С.В. Комісаренко народився 9 липня 1943 року в м. Уфа, з відзнакою закінчив у 1966 році Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця та аспірантуру Інституту біохімії АН УРСР (1969 р.). Одночасно навчався на вечірньому відділенні механіко-математичного факультету Київського університету (1964–1966 рр.). З 1969 по 1992 роки працював в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна АН України — молодшим, старшим науковим співробітником, вченим секретарем, завідуючим лабораторією, завідуючим відділом, директором Інституту (1989–1992 рр.).

Академік С.В. Комісаренко є засновником молекулярної імунології на Україні. Головні напрями його наукової діяльності пов'язані з імунохімічним дослідженням антигенної структури білків та пептидів. Він першим в колишньому СРСР започаткував дослідження імунохімічної структури пептидів та білків, впровадив методи імуноензиматичних досліджень і точну цитофлуориметрію та одним з перших в СРСР ввів у дослідження гібридомну техніку одержання моноклональних антитіл.

За ініціативою та під керівництвом С. Комісаренка було проведено унікальне дослідження імунітету у людей, які працювали після аварії на Чорнобильській АЕС. За допомогою найсучасніших методів вже наприкінці 1986 року було вперше знайдено і доведено (всупереч офіційній позиції, яка існувала у ті роки), що низькі дози радіації суттєво пригнічують систему природного імунітету, зокрема, знижують кількість та активність природних клітин — кіллерів, які відповідають за протипухлинний та протівірусний імунітет у людини. Саме С. Комісаренко ввів у обіг термін “Чорнобильський СНІД”.

Роботи С.Комісаренка мають велике науково-прикладне значення. Так, за імунохімічне дослідження білків молока йому була присвоєна Державна премія УРСР (1979 р.). Під його керівництвом вивчена біологічна дія фосфорорганічних комплексонів — бісфосфонатів та знайдена протипухлинна та імуномодуюча активність метилен-бісфосфонові кислоти, на основі якої створено лікувальний препарат “Мебіфон”, який успішно пройшов клінічні випробування, впроваджений в онкологічних клініках. Є підстави вважати, що препарат стане чи не найбільш ефективним вітчизняним лікарським засобом проти пухлин передміхурової залози у чоловіків і грудних залоз у жінок, а також метастазів пухлин у кісткову систему. Академік С.В. Комісаренко є ініціатором і співавтором винаходу технології отримання високоочищених і вірусбезпечних антигемофілічних препаратів з крові людини.

Багато уваги С.В. Комісаренко приділяє проблемам зменшення біозагроз в Україні. Він організував серію міжнародних конференцій і семінарів з проблем біобезпеки і біозахисту, з 2005 року — очолює делегацію України на зустрічах експертів держав-учасниць Конвенції із заборони біологічної і токсинної зброї. Фактично він є головним вітчизняним експертом з питань біобезпеки в Україні.

С. Комісаренко працював в Інституті Пастера в Парижі (1974–1975 рр.) та в Нью-Йоркському протираковому центрі ім. Слоан-Кеттерінга (1981 р.). Йому належить ідея встановлення у 1986 році пам'ятника І. Мечникову в Інституті Пастера в Парижі від імені Академії наук УРСР. Він є автором понад 350 наукових праць, понад 40 національних і міжнародних патентів і винаходів з біохімії і молекулярної

імунології, а також співавтором двох монографій: “Радиация и иммунитет человека” та “Структура і біологічна активність бактеріальних біополімерів”.

До від'їзду на дипломатичну роботу за кордон у 1992 році С.В. Комісаренко провадив велику науково-організаційну та педагогічну діяльність. Він керував міжвідомчою програмою з імунології “Механізми імуностимуляції”, був організатором Республіканських шкіл з молекулярної імунології, читав курс лекцій з імунохімії в Київському державному університеті та з молекулярної імунології — в Київському відділенні Московського фізико-технічного інституту. Зараз очолює відділення “Біотехнологія” кафедри біохімії Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Він є головним редактором “Українського біохімічного журналу” та журналу “Біотехнологія”, членом редколегій міжнародного журналу “Європа” (Польща) та з імунофармакології (Італія), членом Ради Міжнародного союзу біохіміків і молекулярних біологів (IUBMB), Федерації європейських біохімічних товариств (FEBS) та міжнародного товариства імунофармакологів (США). Почесний доктор Кінгстонського та Північно-Лондонського Університетів, Почесний професор Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та Інституту мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України, Почесний член Польського біохімічного товариства

У 1990 році Верховна Рада України обрала С.В. Комісаренка Заступником Голови Ради Міністрів УРСР. На цій посаді та на посаді Заступника Прем'єр-Міністра України з гуманітарних питань він працював по квітень 1992 року. Брав активну участь у розробці перших Законів України з гуманітарних питань, зокрема ініціював прийняття Закону про боротьбу із СНІДом, організував та очолив урядову комісію по боротьбі із СНІДом, організував Державний комітет по боротьбі із СНІДом та був головою урядової протиепідемічної комісії.

В травні 1992 року С. Комісаренко був призначений першим Послом України у Великобританії, а з 1995 року — і в Ірландії за сумісництвом. Працюючи Послом, він максимально сприяв розвитку двосторонніх українсько — британських стосунків; ініціював вступ України до директорату Європейського банку реконструкції та розвитку, до Міжнародної морської організації, ІНМАРСАТу та інших міжнародних організацій, які розташовані у Британії; організував безкоштовну передачу Україні Британської Антарктичної станції “Фарадей” (зараз “Академік Вернадський”); заснував у Лондоні благодійний фонд допомоги чорнобильцям та Британсько-Українську торговельну палату. Посол С. Комісаренко успішно лобював підтримку Британською делегацією прийняття України до Ради Європи, ратифікацію Британським парламентом Угоди про співробітництво між Україною та Європейським союзом тощо. Має Ранг Надзвичайного і Повноважного Посла України.

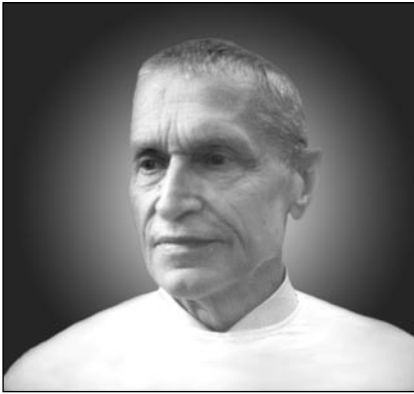
Після завершення дипломатичної роботи у квітні 1998 року академік Сергій Васильович Комісаренко був знову обраний директором Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

С. Комісаренко активно займається громадською діяльністю. Його обрано: першим заступником Голови Української Ради миру, Президентом Українського біохімічного товариства, Президентом Українського Інституту миру і демократії, членом Ради міжнародного журналу “Європа” (Польща), Президентом ВГО інвалідів “Спеціальна Олімпіада України”, Головою Наглядової ради Міжнародного фонду Національної пам'яті України, Почесним членом та членом Ради директорів Британо-Української торговельної палати, членом Президії Національної академії медичних наук України.

З активну громадську позицію академік С.В. Комісаренко нагороджений Почесними Відзнаками Президента України: Орденом “Ярослава Мудрого” V ступеня, Орденом “За Заслуги”: III ступеня, II ступеня, Орденом КНР “Дружба”, Почесною Грамотою Верховної Ради України. Має Ранг Надзвичайного і Повноважного Посла України (1992).

***Бажаємо шановному Сергію Васильовичу доброго здоров'я, подальшого творчого натхнення, втілення у життя нових планів і задумів.***

## Академіку М.М. АМОСОВУ — 100 років



Микола Михайлович Амосов — взірєць гуманізму і високої моралі, видатний кардіохірург, дослідник, вчений, філософ, письменник, суспільний діяч, популяризатор науки і здорового способу життя. Засновник української кардіохірургії і біокібернетики. Автор новаторських методик наукового пізнання фундаментальних основ розвитку суспільства, біологічних систем, особистості людини, медицини і здорового способу життя, кардіоторакальної хірургії.

Автор багатьох популярних книг про здоров'я. Людина, яка поставила на собі "експеримент з омолодження". Видатний дослідник із різноманітними інтересами, М.М. Амосов одним з перших усвідомив необхідність союзу медицини з

точними науками і створив перший в країні відділ біокібернетики.

Намагаючись осмислити весь свій життєвий досвід, він розробив не тільки модель серця і внутрішньої сфери людини, але й модель особистості, модель суспільства. Все життя М.М. Амосов покладався на свій власний досвід, як справжній вчений, піддавав будь-яке твердження сумніву. Лише перевіривши те чи інше положення експериментальним шляхом, часто на своєму власному досвіді, Микола Михайлович міг із впевненістю сказати: "Згоден, це так".

Амосов завжди йшов до істини власним шляхом, покладаючись на свій розум, оптимізм, обов'язок лікаря і громадянина, любов до людей. Присвятивши свою діяльність медицині, видатний кардіохірург Микола Амосов застерігав від надмірної віри в неї. Він критично ставився до її догм, головна з яких — всі хворі, навіть якщо цього поки що не знають. Амосов вчив, що здоров'я потрібно добувати самому за допомогою обмежень і навантажень.

Символ епохи, легенда вітчизняної науки, знаний філософ, політик, прозаїк, Микола Михайлович Амосов залишився кумиром для сотень своїх учнів, рятівником для тисяч пацієнтів та ідеалом для прихильників його великої волі й таланту.

Є відомі вчені, є мислителі, а є — Амосов... Його ім'я стало символом найвищих людських якостей і різнобічного таланту.

М.М. Амосов народився 6 грудня 1913 року в селі Вільхове, нині М'якинського району Вологодської області, в сім'ї службовця. В 1932 р. він закінчив Череповецький механічний технікум, після чого 3 роки працював змінним механіком на Архангельській електростанції. У 1934 році юнак вступив до Всесоюзного заочного індустріального інституту (ВЗІІ) у Москві. Поряд із захопленням технікою, цікавився медициною, тому у 1935 році вступив до Архангельського державного медичного інституту, який з відзнакою закінчив у 1939 році. Здібного випускника прийняли до аспірантури з військово-польової хірургії, але він залишив її, поїхавши до Череповця, де став працювати ординатором хірургічного відділення міжрайонної лікарні. У вільний час готувався до захисту диплома у ВЗІІ, проектуючи літак з турбопаровим двигуном. ВЗІІ Амосов закінчив у 1940 році теж з відзнакою. У 1941 році він був призваний до лав Червоної Армії. Протягом всієї Великої Вітчизняної війни служив провідним хірургом у польових рухомих шпиталях на Західному, Брянському, 1-м, 2-м і 3-му Білоруських фронтах, а також на 1-му Далекосхідному фронті (1945р.). За час війни М.М. Амосов зібрав матеріал для кандидатської дисертації на тему "Про поранення колінного суглоба", яку захистив у місті Горькому (нині — Нижній Новгород) у 1948 році. У 1947–1952 рр. він працював головним хірургом Брянського обласного відділу охорони здоров'я і водночас завідував хірургічним відділенням обласної лікарні. Тут, поряд з іншими розділами хірургії, М.М. Амосов цілеспрямовано й захоплено займався проблемами грудної хірургії, на той час ще мало



розробленими в нашій країні. Він широко й успішно став оперувати при хірургічних та онкологічних ураженнях легень, стравоходу, кардіального відділу шлунка. Результати його операцій були тоді одними з найкращих у Радянському Союзі.

Миколу Михайловича було запрошено до Київського інституту туберкульозу та грудної хірургії імені Ф.Г. Яновського для керівництва спеціально створеною клінікою торакальної (грудної) хірургії. Тут з особливою повнотою розкрився його різнобічний талант хірурга і дослідника, фізіолога і інженера, стала особливо плідною наукова, організаторська, педагогічна та громадська діяльність.

У 1953 році він захистив докторську дисертацію на тему “Пневмонектомії і резекції легень при туберкульозі”. У 1955 році він вперше в Україні почав займатися лікуванням вад серця. Разом зі своїми співробітниками він створив надійний, придатний для широкого використання апарат штучного кровообігу “серце-легені” і впровадив його в практику одним з перших в СРСР. У 1955 році М.М. Амосов заснував і очолив першу в Радянському Союзі кафедру грудної хірургії для вдосконалення лікарів, з якої пізніше виділилася кафедра анестезіології.

У 1961 році Амосову була присуджена Ленінська премія, він був обраний членом-кореспондентом АМН СРСР.

Одним з основних напрямків науково-практичної діяльності М.М. Амосова виявилось хірургічне лікування захворювань серця. У 1963 році М.М. Амосов першим у Радянському Союзі здійснив протезування мітрального клапану серця, а у 1965 році створив і вперше в світі впровадив у практику антитромботичні протези серцевих клапанів.

У 1960 році, будучи вже відомим хірургом, Микола Михайлович заснував і очолив відділ біологічної кібернетики в Інституті кібернетики Академії наук УРСР. Під його керівництвом проведені фундаментальні дослідження систем саморегулювання серця, здійснена розробка та побудова фізіологічної моделі “внутрішнього середовища організму” людини, моделювання на ЕОМ основних психічних функцій і деяких соціально-психологічних механізмів поведінки людини. Майбутнє медицини вчений пов'язував з досягненнями суміжних наук — біології, фізики, хімії, кібернетики. Остання, за його переконанням, повинна поставити медицину в ряд найбільш точних наук. Головне завдання медицини майбутнього Амосов бачив у знаходженні шляхів штучного регулювання організму, у приведенні його у відповідність із заданою програмою. Мрією вченого було створення штучного розуму. За дослідження в області біокібернетики у 1978 році Микола Михайлович був удостоєний Державної премії УРСР.

У 1983 році клініка серцево-судинної хірургії Київського НДІ туберкульозу і грудної хірургії була реорганізована в Київський НДІ серцево-судинної хірургії МОЗ УРСР. М.М. Амосов з 1968 року обіймав посаду заступника директора, згодом став директором новоутвореного інституту і працював на цій посаді до 1989 року. В багатогранній діяльності Миколи Михайловича велике місце відводилось громадській роботі. Він був депутатом Верховної Ради СРСР п'яти скликань. До своїх обов'язків народного депутата він відносився з великою відповідальністю і переживав за свої обмежені можливості допомоги виборцям.

Говорячи про Миколу Михайловича необхідно торкнутись ще однієї складової його різноманітної діяльності. Хірург і вчений М.М. Амосов розкрився свого часу, як талановитий письменник, опублікувавши в 1964 р. свою першу повість “Думки і серце”. Критики повсюдно високо оцінили книгу, її художні цінності, лаконічний стиль, достовірність, високий інтелектуальний рівень твору, яскраво виражену громадянську позицію автора. Книга була перекладена на різні мови і видана в 28 країнах світу. За нею прослідуював ряд інших літературних творів: “Записки з майбутнього”, “ППГ-2266”, “Книга про щастя і нещастя” та інші, які неодноразово видавалися у нас в країні та за кордоном. У 1974 році М.М. Амосова прийнято до Спілки радянських письменників. В публіцистиці він проявив видатні здібності, сміливість, тверезу оцінку ситуації в СРСР і в питаннях подолання негативних явищ, яких було немало. Багато його виступів виходили за межі можливої на той час відвертої критики суспільства і користувались великим успіхом. Він був чудовим лектором і збирав великі аудиторії.

Академік М.М. Амосов — творець школи кардіохірургів в Україні. Під його керівництвом захищено 35 докторських і 85 кандидатських дисертацій. Він автор близько 400 наукових праць, в тому числі

20 монографій, з питань захворювань серця і судин, гнійних захворювань і туберкульозу легенів, проблем біологічної, медичної та психологічної кібернетики.

Микола Михайлович помер 12 грудня 2002 року на 90-му році життя, менше року не доживши до свого ювілею.

Постановою Кабінету Міністрів України Інституту серцево-судинної хірургії Академії медичних наук України присвоєно ім'я академіка Миколи Михайловича Амосова. Його іменем названа вулиця, на якій знаходиться Інститут, встановлено меморіальні дошки на будинках, де він працював і мешкав. У 2000 році він увійшов у першу десятку особистостей, які визначили вигляд країни у ХХ столітті, а у 2008 році співвітчизники надали йому друге місце серед 100 великих українців.

***Головне — це світла пам'ять про академіка М.М. Амосова, яка назавжди залишиться в серцях його учнів, співробітників, багатьох тисяч врятованих ним хворих, всіх, хто мав щастя зустрічатися з цією видатною людиною.***

## ПАМ'ЯТІ

**Бондаренко Валентини Іванівни**

22 березня 2013 року, на 84-ому році життя пішла від нас відома вчена доктор медичних наук, професор Валентина Іванівна БОНДАРЕНКО.

Валентина Іванівна закінчила Київський медичний інститут у 1954р., була рекомендована на наукову роботу і прийнята академіком Л.В. Громашевським до аспірантури при Київському інституті епідеміології та мікробіології, в якому пропрацювала 54 роки, пройшовши значний шлях у становленні як науковця, так і організатора науки. Кандидатську дисертацію Валентина Іванівна захистила в 1961 р., докторську — у 1977 р. У 1992 р. їй присвоєне наукове звання професора.

Працювала, головним чином, у таких наукових напрямках: розробила новий напрямок епідеміологічної науки — вплив екологічних умов на епідемічний процес ряду інфекційних хвороб. Вперше були вивчені особливості формування епідемічного процесу в регіонах функціонування атомних електростанцій та інших енергокомплексів. Валентина Іванівна була провідним фахівцем з питань ентеровірусних інфекцій, в тому числі поліомієліту. У 1980 р. створила та очолила першу в Україні лабораторію ентеровірусних інфекцій. Була ініціатором введення вперше в Україні статистичної форми реєстрації ентеровірусних інфекцій та циркуляції ентеровірусів в об'єктах довкілля, що дало можливість з'ясувати роль ентеровірусів у патології людини та забрудненні ними різних об'єктів довкілля, і розробити протиепідемічні заходи. За її допомогою вперше в Україні визначено циркуляцію ентеровірусу типу 71 на території України та його роль у виникненні спалахів серозних менінгітів, обґрунтовано та введено їх реєстрацію. З ініціативи В.І. Бондаренко зібрано унікальну колекцію штамів ентеровірусів, що входили до Каталогу культур музею патогенних для людини мікроорганізмів.

Під керівництвом В.І. Бондаренко захищено 3 докторських та 5 кандидатських дисертацій. Великий внесок був зроблений Валентиною Іванівною щодо розробки інформаційних, науково-методичних матеріалів та нормативної документації, проведення заходів щодо ерадикації поліомієліту в Україні.

Нею опубліковано понад 400 наукових праць, серед них 5 монографій. Наукові розробки В.І. Бондаренко демонструвалися на ВДНХ СРСР та України, були нагороджені срібними медалями. Вона є визнаним фахівцем у галузі епідеміології і вірусології, заклала підвалини вивчення ентеровірусних інфекцій в Україні, що гідно продовжує професор В.І. Задорожна.

Важко казати про Валентину Іванівну “була”. Її громадська позиція, невичерпна життєва енергія, глибинна мудрість завжди будуть серед нас, як і світла пам'ять про яскраву особистість, чуйну, принципову, порядну і високоосвічену людину. Валентина Іванівна не змінила своєму рідному Інституту, плеяда учнів — докторів та кандидатів наук, яких вона виховала, будуть продовжувати її справу та, як і всі ми, вічно її пам'ятати.

Ще за життя про неї писали: “С ней каждый день общенья драгоценен — улыбкой, нужным словом и теплом. И если жизнь — цепь памятных мгновений, то в эти дни мы только и живем!”

**Наші співчуття рідним та близьким дорогої людини!  
Колектив ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л.В. Громашевського НАМН України”,  
редакція журналу “Профілактична медицина”, колеги.**



## ПАМ'ЯТІ

# Гураля Анатолія Леонтійовича



Важко підібрати слова, які б могли висловити всю глибину нашої скорботи з приводу тяжкої втрати: 7 травня 2013 року пішов з життя доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, відомий вчений в галузі епідеміології Анатолій Леонтійович Гураль.

Анатолій Леонтійович закінчив у 1961 році Київський медичний інститут, в тому ж році розпочав свою трудову діяльність на посаді лікаря-епідеміолога Барановської районної лікарні Житомирської області. А вже у 1964 році вступив до аспірантури в Інституті епідеміології, мікробіології та паразитології МОЗ України (зараз — Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ), пройшовши в ньому значний шлях від аспіранта до завідувача лабораторії. За цей період він захистив кандидатську (1969 р.), докторську (1987 р.) дисертації. Остання була підсумком його багаторічної роботи з розробки медичної оцінки бакуловірусів та створення на їх основі препаратів вірусних інсектицидів для використання в народному господарстві.

3 грудня 1987 року А.Л. Гураль обирається на посаду завідувача лабораторії епідеміології і профілактики вірусного гепатиту, і з цього часу у науковому житті Анатолія Леонтійовича починається захоплення новою

проблемою, яка була і залишилась найактуальнішою проблемою для України. Він багато встиг зробити за ці 26 років: його фундаментальні і прикладні наукові дослідження закономірностей та тенденцій розвитку епідемічного процесу гепатитів А, В, С, особливостей механізму передачі збудників гепатитів В і С в сучасних умовах стали істотним внеском у розвиток вчення про епідеміологію вірусних гепатитів. Успішні дослідження шляхів і факторів передачі збудників, структури епідемічного процесу гепатитів В і С та багатофакторності його розвитку дозволили А.Л. Гуралю визначити ряд теоретичних положень про епідеміологічну значимість прихованого компоненту епідемічного процесу гепатитів В і С в поширенні цих інфекцій, у формуванні хронічних уражень печінки. Під керівництвом професора А.Л. Гураля були також вивчені епідеміологічні особливості внутрішньолікарняних гепатитів В і С, епідеміологічні паралелі між гепатитами В, С та ВІЛ-інфекцією; розроблена стратегія специфічної лабораторної діагностики вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції; науково обґрунтована система і структура епідеміологічного нагляду за парентеральними вірусними гепатитами в Україні, розроблена концепція національної програми профілактики і боротьби з вірусними гепатитами, що стала основою “Концепції Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року”.

У 2000 році йому було присвоєне вчене звання професора, а в травні 2002 р. — почесне звання “Заслужений діяч науки і техніки України”, у 2007 році — нагороджений почесною відзнакою Федерації вчених України.

А.Л. Гураль завжди успішно поєднував теоретичні розробки з їх практичним втіленням. Він був одним із засновників та багаторічним науковим керівником першого вітчизняного підприємства з виробництва препаратів для діагностики найбільш значущих для країни інфекційних хвороб. Ним було опубліковано понад 360 наукових праць, серед яких 6 навчальних та практичних посібників з лабораторної діагностики гепатитів В, С, ВІЛ-інфекції, TORCH-інфекцій, 4 монографії. Пріоритетність науково-практичних розробок підтверджена 38 патентами на тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції, гепатитів В, С, сифілісу та ряду інших. На чисельних міжнародних та вітчизняних наукових форумах Анатолій Леонтійович виступав з доповідями, пропагуючи нові знання з досліджуваних проблем, під його керівництвом було виконано 10 кандидатських та 2 докторські дисертації. Він плідно працював як член спеціалізованої ради з присудження наукових ступенів із спеціальностей “епідеміологія” та “інфекційні хвороби”, редакційної колегії журналів “Лабораторна діагностика” та “Профілактична медицина”, редакційної ради журналів “Інфекційні хвороби” та “Гепатологія”.

Зі смертю Анатолія Леонтійовича Гураля наука втратила титана епідеміології, держава — серйозного, безкомпромисного вченого, а ми всі — світлу особистість, життєлюбця, чуйну, принципову, порядну і високоосвічену людину. Його громадська позиція, невичерпна життєва енергія, глибинна мудрість завжди будуть серед нас, а плеяда його учнів — докторів та кандидатів наук, яких він виховав, будуть продовжувати справу Анатолія Леонтійовича Гураля та, як і всі ми, вічно його пам'ятати.

***Наші співчуття рідним та близьким дорогої людини!***  
***Колектив ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”,***  
***редакція журналу “Профілактична медицина”, колеги, друзі.***

## ПАМ'ЯТІ Волянського Юрія Леонідовича

17 жовтня 2013 року на 74-му році життя пішов із життя видатний вчений і талановитий організатор охорони здоров'я, доктор медичних наук, професор, академік Вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор Державної установи “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України”, завідувач кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, натхненний працелюб та доброзичлива людина Юрій Леонідович Волянський.

Волянський Ю. Л. закінчив санітарно-гігієнічний факультет Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова у 1963 році з присвоєнням кваліфікації лікаря за спеціальністю “санітарно-гігієнічна справа”. Після закінчення інституту (у відповідності до державного направлення) з 1963 по 1968 роки Юрій Леонідович працював заступником головного лікаря Герцаєвської районної лікарні м. Герца, Глубокського району, Чернівецької області.

У 1971 році Ю.Л. Волянський успішно закінчив аспірантуру на кафедрі мікробіології Чернівецького медичного інституту, захистивши кандидатську дисертацію. З 1971 по 1973 роки працював асистентом, а з 1973 по 1976 рік — доцентом кафедри мікробіології Чернівецького медичного інституту. Впродовж 1976–1977 років працював на посадах доцента кафедри і в. о. завідувача кафедри мікробіології Чернівецького медичного інституту, а в 1977 році Волянський Ю.Л. очолив кафедру мікробіології Новокузнецького інституту удосконалення лікарів (м. Новокузнецьк Кемеровської області).

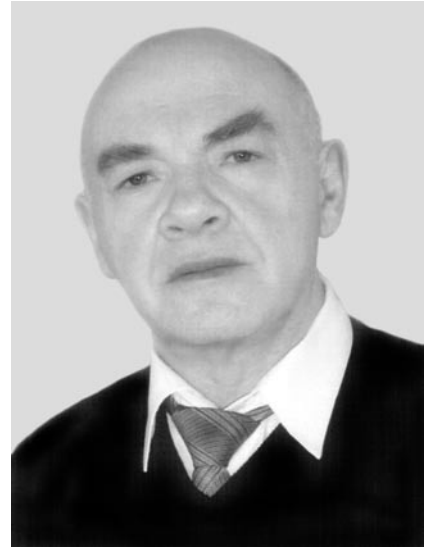
У 1981 році захистив докторську дисертацію. У 1982 році ВАК СРСР йому присвоєно наукове звання “професор”. У лютому 1983 року Волянський Ю.Л. із сім'єю переїхав на постійне місце проживання до м. Харків і очолив Харківський НДІ мікробіології, вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова МОЗ України (тепер — ДУ “ІМІ НАМН України”), яким керував майже 30 років.

Увесь професійний шлях Юрія Леонідовича — це безперервний потік нових ідей, реформаторських задумів та наукових звершень. Він автор 25 монографій, 437 наукових статей, 24 методичних рекомендацій для лікарів та біологів, 86 авторських свідоцтв та патентів України і зарубіжних країн, 17 лікарських та профілактичних препаратів, прийнятих до промислового виробництва в Україні та за кордоном.

Вагомим внеском його є наукові праці стосовно розробки та практичного впровадження проти-епідемічних і санітарно-обмежуючих заходів щодо недопущення розповсюдження в Україні особливо небезпечних інфекцій та запобігання виникнення спалахів інфекційних захворювань на територіях після масштабних екологічних катастроф.

Волянський Ю.Л. є визнаним фундатором авторитетної школи фахівців за напрямком розробки нових профілактичних та лікарських препаратів, більшість науковців якої працює в ВУЗах та науково-дослідних установах України. Під його керівництвом захищено 10 докторських та 36 кандидатських дисертацій.

Волянський Ю.Л. був незмінним головою Вченої ради та Спеціалізованої ради Д 64.681.01 ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України” із захисту докторських (кандидатських) дисертацій за спеціальністю “мікробіологія”. Він майже 30 років був головою Харківського наукового товариства мікробіологів; Харківської філії Українського наукового товариства епідеміологів, мікробіологів і паразитологів ім. К.Д. Заболотного; Харківської філії мікробіологічного товариства ім. С.В. Виноградського, більш ніж чверть століття представляв вітчизняну мікробіологічну і фармацевтичну науку на міжнародних наукових форумах.



У продовж багатьох років Волянський Ю.Л. був членом редколегій ряду провідних вітчизняних і зарубіжних фахових журналів: “Мікробіологічний журнал”, “Провізор”, “Вісник фармації”, “Клінічна фармація”, “Медична радіологія”, “Інфекційні хвороби”, “Бюлетень експериментальної медицини” та головним редактором заснованого ним міжнародного електронного журналу “Аннали Мечниковського Інституту”.

Поєднання дару талановитого організатора, науковця та натхненного працелюба дозволило Волянському Ю.Л. провести реформування у 1988 році Харківського НДІ мікробіології, вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова в Харківській НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, а у 2000 році — в Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України. Його зусиллями в 1993–2001 роках створено ряд нових, відповідних до сучасних наукових спрямувань, тематичних підрозділів Інституту — лабораторія клінічної імунології та алергології, лабораторія молекулярного моделювання, лабораторія нових та маловивчених інфекційних захворювань, лабораторія екологічного та епідеміологічного моніторингу, лабораторія імунореабілітології тощо.

Особливу увагу Волянський Ю.Л. приділяв збереженню та розвитку кращих традицій наукового і духовного надбання наших великих попередників. За його ініціативи в історичному центрі м. Харкова споруджено пам'ятники одному з перших лауреатів Нобелівської премії в галузі медицини та біології І.І. Мечникову та знаменитому зодчому Слобожанщини — О.М. Бекетову.

Результати плідної праці Волянського Ю.Л. достойно оцінено органами законодавчої та виконавчої влади України, однак найголовніша нагорода Ю.Л. Волянського — це заслужений 50-річною науково-педагогічною діяльністю найвищий авторитет серед медичної і наукової спільноти та сердечна вдячність багатьох тисяч людей яким він зберіг і повернув здоров'я.

Повага і неординарна особистість Юрія Леонідовича назавжди збережеться в серцях і пам'яті його близьких, колег, учнів та всіх тих, кому на життєвому шляху пощастило з ним працювати і спілкуватися.

***Колектив ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України”  
Колектив кафедри клінічної імунології та мікробіології ХМАПО МОЗ України.***

# ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ

До публікації подаються роботи, які містять результати досліджень в галузі профілактичної медицини, огляди літератури, лекції, інші матеріали за розділами „Епідеміологія”, „Мікробіологія”, „Вірусологія”, „Медична паразитологія”, „Діагностика, клініка та профілактика інфекційних хвороб”, які не друкувалися раніше і не перебувають на розгляді щодо публікації в інших видавничих структурах.

1. Стаття повинна супроводжуватися офіційним направленням закладу, в якому виконана робота, експертним висновком про можливість опублікування, бути підписана керівником установи та завірена печаткою, на останній сторінці – власноручні підписи авторів рукопису. Повні імена авторів, академічні звання, посади, адреса, телефон, факс, e-mail повинні бути представлені на окремій сторінці.
2. Рукопис може бути написаний українською, російською або англійською мовою та подається у двох примірниках.
3. **Об'єм оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, резюме, літературу, не повинен перевищувати 15 сторінок; огляду літератури, лекції – 20 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок; інших матеріалів (історичні дати, ювілеї) – 2-3 сторінки.**
4. Рукопис друкується через 2 інтервали, з шириною полів зліва, зверху, знизу і справа — 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 14.
5. До друку у виданні приймаються лише статті, які мають такі необхідні елементи:
  - Індекс УДК (універсальний десятиковий класифікатор);
  - Ініціали, прізвище автора(ів);
  - Назва роботи прописними буквами напівжирним шрифтом;
  - Повна назва закладу, де виконана робота;
  - Місто, країна, якщо вони не входять до назви закладу;

“Вступ” повинен містити постановку проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);

“Матеріали і методи” вміщують характеристику об'єкту дослідження, 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**

