

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО**

ГАЛУШКО НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 579.84215:579.24; 616.935-02-036.2:313.13; 616.98:579.842.15]-02-07

**ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ШИГЕЛЬОЗІВ
В СУЧАСНИХ УМОВАХ
І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЇХ ЗБУДНИКІВ**

14.02.02 – епідеміологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В.Громашевського АМН України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Зарицький Анатолій Минович**, завідувач лабораторії кишкових інфекцій з групами вібриозів та медичної паразитології, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бондаренко Валентина Іванівна**, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій

доктор медичних наук, професор **Гавура Віктор Васильович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Провідна установа

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра епідеміології

Захист відбудеться “12” червня 2007 року об ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.614.02 при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (03038, м. Київ вул. М.Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України (03038, м. Київ вул. М.Амосова, 5).

Автореферат розісланий “11 ” травня 2007 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

С.І.Доан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) шигельози займають одне з головних місць. Питома вага їх серед загального числа ГКІ коливається від 28 до 75% (R.S. Barwick et al., 2000). Шигельози завдають значних економічних збитків (И.Л.Шаханина, 1986; Wld Hlth Rep., 1996). За своєю соціальною значущістю вони, поряд з другими ГКІ, посідають III місце серед інфекційних хвороб людини (А.М. Зарицький, 1998).

Соціальні зміни, які спостерігалися в країні протягом останніх 65 років, суттєво вплинули на епідемічний процес (ЕП) шигельозів (А.М. Зарицький і співавт., 1997). Період 1944 – 1972 рр. характеризувався високою захворюваністю, летальністю та інтенсивним поширенням хронічних форм цих захворювань (М.Н. Мельник і співавт., 1975). Наприкінці ХХ сторіччя захворюваність на шигельози значно знизилася, не рееструються хронічні форми цих захворювань, у 13 разів зменшилася летальність, (В. І. Покровський, Н. Д. Ющук, 1994; В. А. Шатило, 1990). Втім на тлі підвищення соціального рівня життя і санітарної культури населення кількість спалахів не зменшується. Як і раніше у них втягуються близько 2-3 % осіб з числа всіх захворівших на шигельози. Головною мішенню збудників, як правило, стають діти, частка яких становить близько 70 % усіх хворих на шигельози. Тому велике значення має вивчення механізмів, що підтримують епідемічний процес шигельозів в сучасних умовах.

Одночасно зі зниженням захворюваності на шигельози відбулися зміни в етіологічній структурі їх збудників: шигели Григор'єва-Шига, Штутцер-Шмітца практично зникли з епідеміологічного горизонту, а шигели Зонне і Флекснера залишилися основними видами збудників, які виділяються сьогодні. Причини змін етіологічної структури остаточно не з'ясовані.

Незважаючи на суттєве зниження захворюваності на шигельози в Україні, їх рівень і сьогодні значно перевищує рівень промислово розвинутих країн. Так, у США рівень захворюваності на дизентерію коливається від 4,5 до 10,0 на 100 тис. населення (L. Martin et al., 1983; NIAID, 2001).

Складність боротьби з шигельозами в сучасних умовах криється, на наш погляд, не тільки в численності факторів передачі, короткочасності імунітету після перенесеної хвороби, високій сприйнятливості до інфекції дітей і низькому рівні у них санітарно-культурних навичок, але й у високій мінливості збудників, їх спроможності швидко пристосовуватися до умов навколишнього середовища та організму хазяїна, що постійно змінюються. Тому знання біотичних та абіотичних умов виживання шигел сприятиме визначенню закономірностей розвитку епідемічного процесу шигельозів, його особливостей, встановленню причин змін етіологічної структури шигельозів та вдосконаленню системи санітарно-епідеміологічного нагляду за ними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота пов'язана з плановими науковими темами Київського інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського “Розробити принципи попередження формування домінантних популяцій ентеробактерій, резистентних до дезінфектантів (шифр за планом 085, № державної реєстрації 0102U000575), “Дослідження змін у паразитарній системі, які впливають на еволюцію епідемічного процесу кишкових інфекцій та інвазій в сучасних умовах” (шифр за планом 099, № державної реєстрації 0105U000018)

Мета та завдання дослідження.

Метою дослідження є вивчення особливостей епідемічного процесу шигельозів в сучасних умовах, визначення впливу на нього змін біологічних властивостей збудників та вдосконалення системи епідеміологічного нагляду.

Для реалізації вказаної мети були поставлені такі задачі:

1. Провести аналіз епідемічного процесу шигельозів в сучасних умовах, визначити його особливості.
2. Вивчити зміни біологічних властивостей збудників шигельозів, які впливають на еволюцію епідемічного процесу.
3. Вивчити розповсюдженість серед штамів шигел плазмід множинної лікарської резистентності та плазмід, які обумовлюють вірулентний потенціал мікробних клітин.
4. На основі отриманих даних надати рекомендації з удосконалення епідемічного нагляду за шигельозами.

Об'єкт дослідження: еволюція епідемічного процесу шигельозів в Україні за період 1944 – 2005 рр., мінливість біологічних властивостей шигел Флекснера і Зонне.

Предмет дослідження: особливості епідемічного процесу шигельозів та біологічні властивості шигел, які впливають на нього.

Методи дослідження: епідеміологічні, мікробіологічні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показані особливості епідемічного процесу шигельозів у сучасних умовах:

- збільшення прихованого компоненту епідемічного процесу на тлі зменшення маніфестної захворюваності,
- паралелізм епідемічних процесів шигельозів Зонне і Флекснера та зменшення різниці між інтенсивністю поширення цих захворювань,
- підвищення захворюваності дітей відносно захворюваності дорослих.

Вперше проведено порівняльне вивчення біологічних властивостей шигел, які були виділені у 1944 -1972 і 1997-2003 рр., встановлено зв'язок цих властивостей з особливостями епідемічного процесу шигельозів у зазначених періодах. Доведено, що актуальні штами шигел Зонне і Флекснера відрізняються від архівних підвищеною адгезивною і антилізоцимною активністю, більшою резистентністю до антибіотиків, температурного фактору, набором плазмід. Показано зменшення гемолітичної активності шигел Флекснера і збільшення стійкості до хлорвмісних дезінфектантів шигел Зонне. Встановлені зміни біологічних властивостей відображують більшу спроможність сучасних популяцій шигел до персистенції в організмі хазяїна та переживання у навколишньому середовищі. Зазначені біологічні властивості є характерними для домінуючих популяцій збудників шигельозів.

Наукове і теоретичне значення отриманих результатів полягає у визначенні зв'язку між еволюцією епідемічного процесу шигельозів та змінами біологічних властивостей їх збудників, що забезпечують зберігання паразитичного виду.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлені закономірності епідемічного процесу шигельозів в Україні дозволили вдосконалити існуючу систему епідагляду в напрямках:

- орієнтації епідемічного нагляду не лише на показники маніфестної захворюваності, але й на прихований перебіг епідемічного процесу;
- врахування біологічних властивостей циркулюючих штамів збудників і діапазону їх динамічної мінливості з метою своєчасного встановлення домінуючих варіантів збудників, які впливають на епідемічний процес, ефективного прогнозування епідситуації, доказового встановлення епідеміологічної ролі окремих факторів і шляхів передачі, виявлення епідеміологічних зв'язків між окремими вогнищами;
- змін температурного режиму пастеризації продуктів харчування, зокрема молока;
- корекції та постійного контролю режимів профілактичної та осередкової дезінфекції, особливо препаратами “Хлорамін” і “Хлорантоїн”, введення контролю ефективності дезінфектантів на місцевих штаммах шигел.

Вищевикладене знайшло відображення у методичних вказівках з удосконалення профілактики і боротьби з шигельозами та іншими кишковими інфекціями “Епідеміологія і профілактика гострих кишкових інфекцій”, які подані на затвердження у МОЗ України (2006 р.), методичних вказівках для бактеріологів, епідеміологів та студентів вищих навчальних медичних закладів “Методи визначення біологічного профілю патогенних ентеробактерій та їх значення для епіддіагностики” (СумДУ, 2006 р.).

Матеріали дисертації використовуються при проведенні практичних занять і лекцій у медичному інституті Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено інформаційно – патентний пошук та аналіз літературних джерел, визначено матеріали та методи дослідження, проведена оцінка динаміки та особливостей епідемічного процесу шигельозів, визначення біологічних властивостей збудників, статистичне опрацювання отриманих результатів. Дисертантом проведена оцінка ефективності існуючого епідемічного нагляду за шигельозами та запропоновані заходи щодо його вдосконалення. Порівняння отриманих результатів з літературними матеріалами та формування висновків також належать авторові.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були повідомлені та обговорені на міжнародній науковій конференції “Актуальні питання боротьби з інфекційними хворобами” (м. Харків, 2003 р.), XIV з’їзді мікробіологів, епідеміологів, та паразитологів (м. Полтава, 2005), VII з’їзді інфекціоністів України (м. Миргород, 2006 р.), науково-практичній конференції “Вчення Л.В. Громашевського у сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами” (м. Київ, 2006 р.), науково-практичній конференції “Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів” (м. Вінниця, 2006 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 9 статей - у провідних фахових виданнях, визначених ВАК України, та 1 стаття – у провідному фаховому виданні Росії, 5 робіт – у матеріалах і тезах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Зміст роботи викладено на 137 сторінках, ілюстровано 17 рисунками та 14 таблицями. Матеріали дисертації складаються з вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел з 180 найменувань, містить 2 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Ретроспективний епідеміологічний аналіз ґрунтувався на звітах Центральної СЕС МОЗ України за період 1995 – 2005 рр., Сумської обласної СЕС, міських та районних СЕС Сумської області за період 1972 – 2005 рр., даних МОЗ України про захворюваність на шигельози і ГКІ в Україні за період 1990-1997 рр., даних бактеріологічної лабораторії обласної СЕС про результати діагностичних і профілактичних досліджень людей, досліджень об’єктів довкілля за період 1990 – 2005 рр.

Для оцінки рівнів захворюваності використовували стандартні методики обчислення інтенсивних та екстенсивних показників. Графічна й часткова статистична (визначення тенденції розвитку епідемічного процесу, коефіцієнту кореляції, критерію відповідності Пірсона) обробка отриманих даних виконана з використанням пакета програм Microsoft Excel.

При дослідженні біологічних властивостей шигел використано 230 штамів шигел періоду 1997 - 2005 рр., отриманих з Сумської обласної СЕС, музею мікробних культур Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Інституту мікробіології та імунології АМН України (м. Харків) та 26 штамів періоду 1944 – 1972 рр., отриманих з музею мікробних культур Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. З 230 штамів шигел періоду 1997 - 2005 рр. 124 (53,9 %) належали до виду шигел Флекснера, 106 (46,1 %) — шигел Зонне; з 26 штамів шигел періоду 1944 – 1972 рр. 10 належали до виду шигел Флекснера, 16 – до виду шигел Зонне. У дослідженнях використані контрольні штами *E.coli* ATCC 25922, який отриманий із бактеріологічної лабораторії Сумської обласної СЕС, і *M.luteus* var.*lysodeikticus* 2665 - з музею патогенних мікроорганізмів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського.

Проводили порівняльний аналіз біологічних властивостей шигел періодів 1944 – 1972 рр. та 1997-2005 рр. Штами першого періоду умовно названі архівними, другого – актуальними. Підставою такого поділу стали відмінності тенденцій епідемічного процесу шигельозів.

Всі досліджувані біологічні властивості збудників відносили до двох груп:

1. Біологічні властивості, які визначають життєздатність бактерій у навколишньому середовищі: терморезистентність, стійкість до дезінфектантів.

2. Біологічні властивості мікроорганізмів, які визначають їх взаємовідносини з макроорганізмом: гемолітична, адгезивна, антилізоцимна активність, антибіотикорезистентність.

Визначення терморезистентності шигел проводили за методикою Ю. В. Круглова (1983). Рівень терморезистентності оцінювали за тривалістю виживання культури при 70⁰С. Штами, які не гинули внаслідок прогрівання протягом 30-45 хв., відносили до терморезистентних. Вивчали також виживаємість шигел при температурі 90⁰С.

Чутливість до дезінфектантів і антисептиків вивчали розгорнутим пробірковим методом. До спеціально підготовленої мікробної маси добавляли розчин дезінфектанту і витримували визначений термін. Концентрації розчинів і тривалість експозиції вибирали з урахуванням методичних вказівок з використання відповідного препарату. Після закінчення експозиції мікробну масу відмивали

стерильним забуференим фізрозчином і висівали на чашки с поживним середовищем. Облік результатів проводили через 24-72 години інкубації при температурі 37°C. Контролем були культури шигел в стерильному забуференому фізрозчині, не оброблені дезінфікуючим препаратом. У експериментах були використані розчини препаратів “Хлорантоїн”, “Хлорамін”, “Корзолекс плюс”, “Бацілоцид расант”, “Лізоформін спеціаль”, “АХД – 2000”. Культура визначалася чутливою при відсутності ознак її росту на поживному середовищі.

Вивчення чутливості до антибіотиків (ампіциліну, тетрацикліну, рифампіцину, левоміцетину, стрептоміцину, фузидіну, еритроміцину, карбеніциліну, канаміцину, доксіцикліну, гентаміцину, ципробаю, офлоксацину, цефазоліну) проводилося методом дифузії в агар за допомогою паперових дисків згідно з уніфікованою методикою (Лабораторные методы ..., 1987).

Гемолітичну активність визначали на чашках із 1,5 % поживним агаром, який вміщує 6 % відмитих еритроцитів (Н.М. Юдицкая і співавт., 1984).

Встановлення антилізоцимної активності проводили на агаровому середовищі з використанням методики відстроченого антагонізму, запропанованої О.В.Бухариним і співавторами (1984). В якості тест-культури використовували індикаторний штам *M. luteus var. lysodeikticus* 2665.

Адгезивність бактерій вивчали розгорнутим пробірковим методом, запропанованим В.І.Бріліс і співавторами (1986).

З метою встановлення змін частоти розповсюдження плазмід вивчали плазмідні профілі архівних та актуальних штамів шигел. Для екстракції плазмідної ДНК був використаний варіант швидкої процедури за Р.Девіс, Д.Ботстайн, Дж.Рот (1984), згідно з яким проводилося екстрагування загальної бактеріальної ДНК, видалення хромосомної ДНК з наступним електрофорезом ДНК у агарозному гелі і подальшою візуалізацією її забарвленням бромідом етидію. Гелі фотографували у УФ-світі. Визначення розмірів плазмід проводили з використанням у якості стандартів відомих за розміром фрагментів ДНК фага λ .

Вірогідність отриманих результатів підтверджена математичною обробкою даних.

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз захворюваності на шигельози. Тенденції розвитку епідемічного процесу.

Епідемічний процес шигельозів протягом 1944 – 2005 рр. характеризувався великим та малими циклами. У рамках великого циклу спостерігалися два чітко визначених підйоми захворюваності тривалістю 9-10 та 18 -19 років й максимумами у 1954 і 1972 рр. Для малих циклів характерні підйоми та спади захворюваності з менш тривалим періодом у 2-4 роки і з меншою амплітудою. Але при нівелюванні цих коливань в динаміці епідемічного процесу виявляються два періоди з різноспрямованою динамікою. Якщо для 1944-1972 рр. було характерне невинне зростання захворюваності зі щорічним темпом 5 випадків на 100 тис. населення, то в подальшому ця тенденція змінилася на протилежну: спостерігалася зниження захворюваності зі щорічним темпом 13 випадків на 100 тис. населення в 1975-1984 рр., 7 випадків на 100 тис. населення - в 1985-1994 рр., 3,6 випадків на 100 тис. населення - в період 1995-2005 рр. (рис.1).

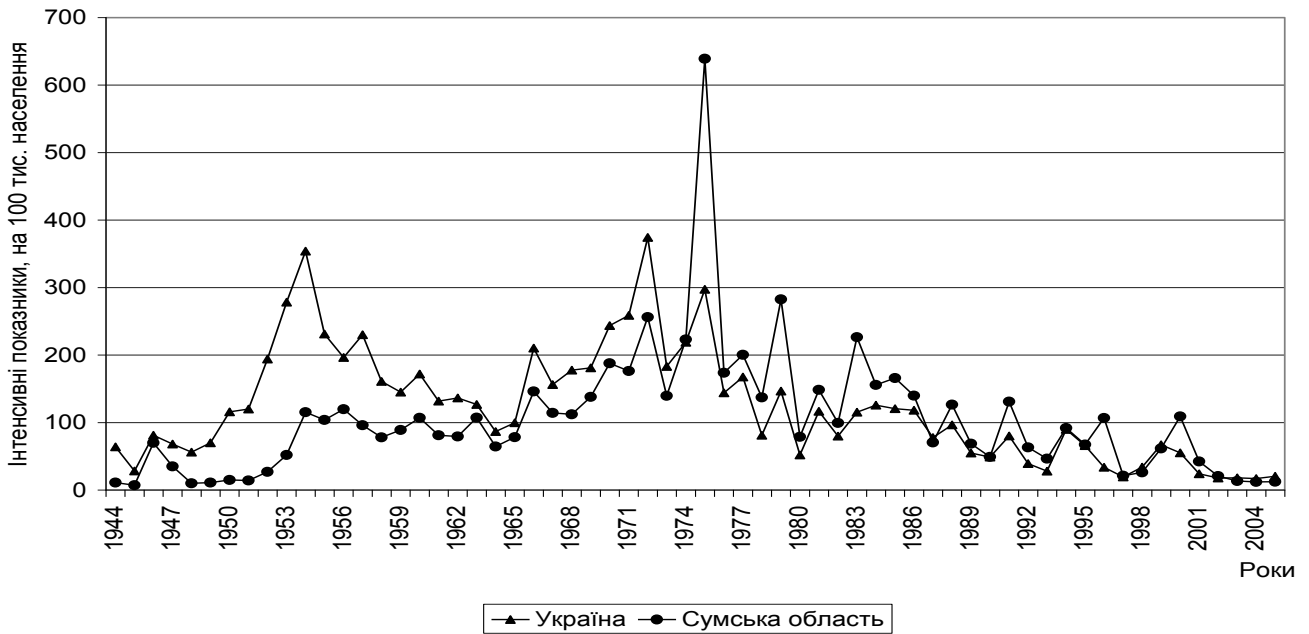


Рис.1 Динаміка епідемічного процесу дизентерії в Україні та Сумській області в 1944-2005 рр.

Тотожність епідемічних процесів шигельозів в Україні та Сумської області в 1975-2005 рр. (індекс кореляції $r=0,94$) дозволила вивчити деякі загальні закономірності епідемічного процесу шигельозів на моделі Сумської області.

Еволюція епідемічного процесу шигельозів в Україні супроводжувалася динамічними змінами їх етіологічної структури (рис.2).

Основними видами збудників до 1950 х років минулого сторіччя були шигели Флекснера і Григор'єва-Шига, які викликали захворювання з тяжким перебігом та високою летальністю. Згодом питома вага шигел Григор'єва-Шига в етіологічній структурі шигельозів з 32 % у 1946 р. впала до 0,0002 % у 1962 р. З 1967 р. шигели цього виду у хворих не виявлялися. У цей же період був ліквідований шигельоз, який спричинявся високовірулентними шигелами Штутцер – Шмітца. Домінування шигел Флекснера спостерігалось до 1961 р. Саме цей вид шигел обумовив підйом захворюваності на дизентерію у зазначений період. З 1962 р. головну роль перебрали шигели Зонне, які викликали захворювання з більш легким перебігом. Частка шигел цього виду в етіологічній структурі шигельозів поступово збільшувалася і у 1972 р. досягла 96 % і більше. Ці зміни супроводжувалися значним підйомом захворюваності у 1963 - 1972 рр. Основними видами збудників протягом наступного періоду були шигели Зонне і Флекснера, причому в останні 30 років не спостерігалось тривалого та значного домінування будь-якого виду шигел, відмінності між рівнями захворюваності на шигельози Зонне і Флекснера також значно зменшилися.

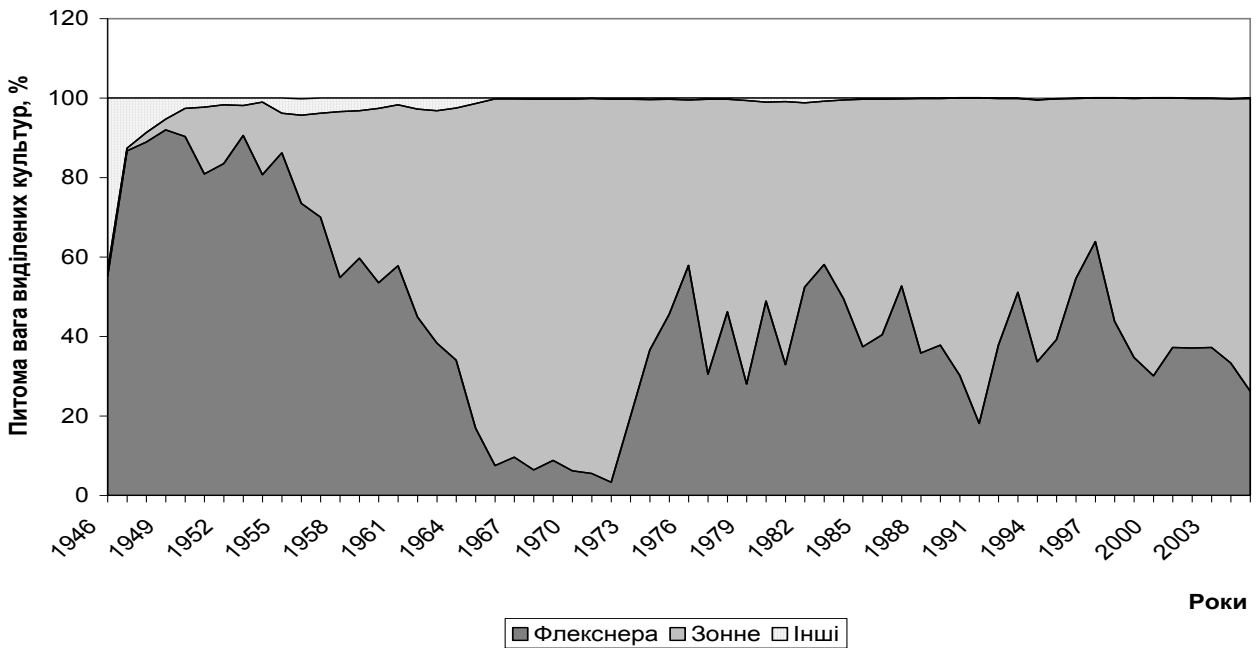


Рис. 2. Динаміка змін етіологічної структури шигельозів в Україні, 1946 – 2005 рр.

Таким чином, бурхлива динаміка етіологічної структури шигельозів у 1944 - 1972 рр. змінилася у наступний період менш вираженими коливаннями двох головних видів збудників. Загальною закономірністю змін етіології дизентерії є її еволюція від високовірулентних та малостійких у довкіллі збудників до збудників з більш низькою вірулентністю і більшою стійкістю у навколишньому середовищі. Можливо, під впливом змін умов навколишнього середовища внаслідок природного відбору в популяціях шигел відбулася вибіркова елімінація мало пристосованих до даних конкретних умов мікроорганізмів, в той самий час інші штами бактерій, які набули “корисні” особливості, стали переважати у популяції шигел. Зникнення популяцій шигел Григор’єва – Шига і Штутцер – Шмітца, очевидно, пов’язано з відсутністю у них здатності до адаптивних змін.

В останні 12 років визначається паралелізм динаміки епідемічних процесів шигельозів Зонне і Флекснера (рис.3), що, очевидно, є наслідком загальних закономірностей їх поширення. Про це свідчить майже однакова кількість спалахів в Україні, що були викликані шигелами Зонне і Флекснера у 1996-2003 рр., і втягнутих у них дітей (37 спалахів, викликаних шигелами Зонне, захворіло 817 дітей; 43 спалахи, викликаних шигелами Флекснера, захворіло 800 дітей), а також зниженням частоти виділення шигел Флекснера із об’єктів довкілля відносно до частоти виділення шигел Зонне з 2,7- 4,7 у 1983 - 1993 рр. до 1,1-0,6 у 1998 -2002 рр.

Встановлений виражений паралелізм динаміки захворюваності на ГКІ і шигельози, який відображує наявність серед випадків ГКІ недиагностованих форм шигельозів. Аналіз, проведений за період 1992-2005 рр., виявив тісний кореляційний зв’язок між інтенсивністю поширення шигельозів та ГКІ невстановленої етіології ($r=0,86$).

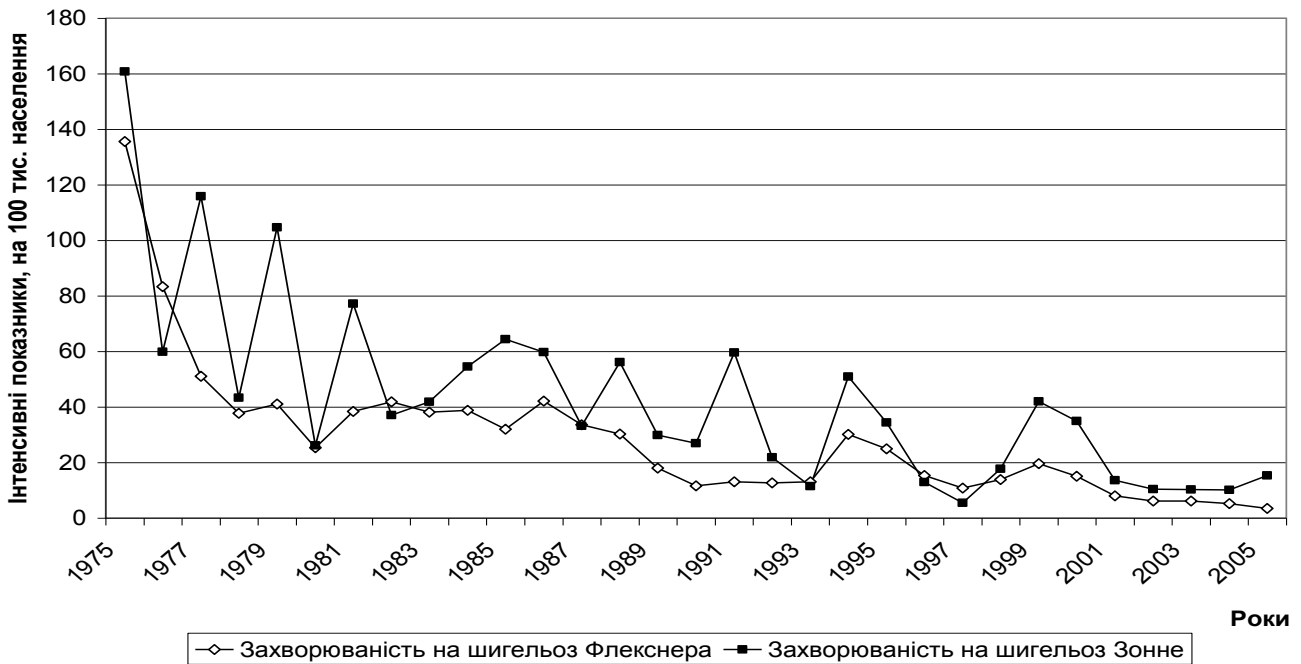


Рис. 3. Динаміка епідемічного процесу шигельозів Зонне і Флекснера в Україні, 1975 – 2005 рр.

Звертає увагу на себе і той факт, що рівень бактеріологічного підтвердження шигельозів в Сумській області в останні роки коливався від 86 до 92 % (при можливому рівні 50 – 60 %). Очевидно, що діагноз шигельозу встановлюється, як правило, лише за умов яскравих маніфестацій і виділення збудника у хворих. Решта хворих на шигельози з легким перебігом, без типових симптомів залишається в категорії хворих на ГЕК невстановленої етіології. Ці факти незаперечно свідчать про інтенсивність прихованого епідемічного процесу шигельозів. Проте в структурі латентного епіпроцесу найбільшу небезпеку уявляє великий резервуар невстановлених джерел інфекції, про що свідчать результати профілактичних досліджень практично здорових осіб. Аналіз цих досліджень за останні 17 років показав, що частота виявлення у практично здорових осіб шигельозної інфекції (на 100 тис. обстежених із профілактичною метою) у 2,5-5,5 рази перевищує рівні захворюваності на маніфестні форми шигельозів (рис.4).

Підтвердженням наявності значної кількості невиявлених форм дизентерії є зниження частоти встановлення джерел інфекції при епідеміологічному розслідуванні випадків шигельозів. Якщо частота виявлення джерел інфекції при епідемічному обстеженні осередків у 1944-1972 рр. становила 33-49 % (М.Н. Мельник і співавт, 1975), а у 80-ті роки цей показник знизився до 18,1% (В.А. Шатило, 1990), то в останні 15 років він не перевищував 11 %.

Епідемічний процес прихованих форм шигельозів у Сумській області у 1984 – 1992 рр. характеризувався тенденцією до зниження зі щорічним темпом 20,8 випадків на 100 тис. населення, але період 1993-2003 рр. відрізнявся зростанням субклінічних форм із темпом 3,3 випадки. У той же час рівні маніфестної захворюваності продовжували знижатися. Постійний резервуар нерозпізнаних джерел інфекції в умовах активності масових шляхів передачі може дати поштовх до

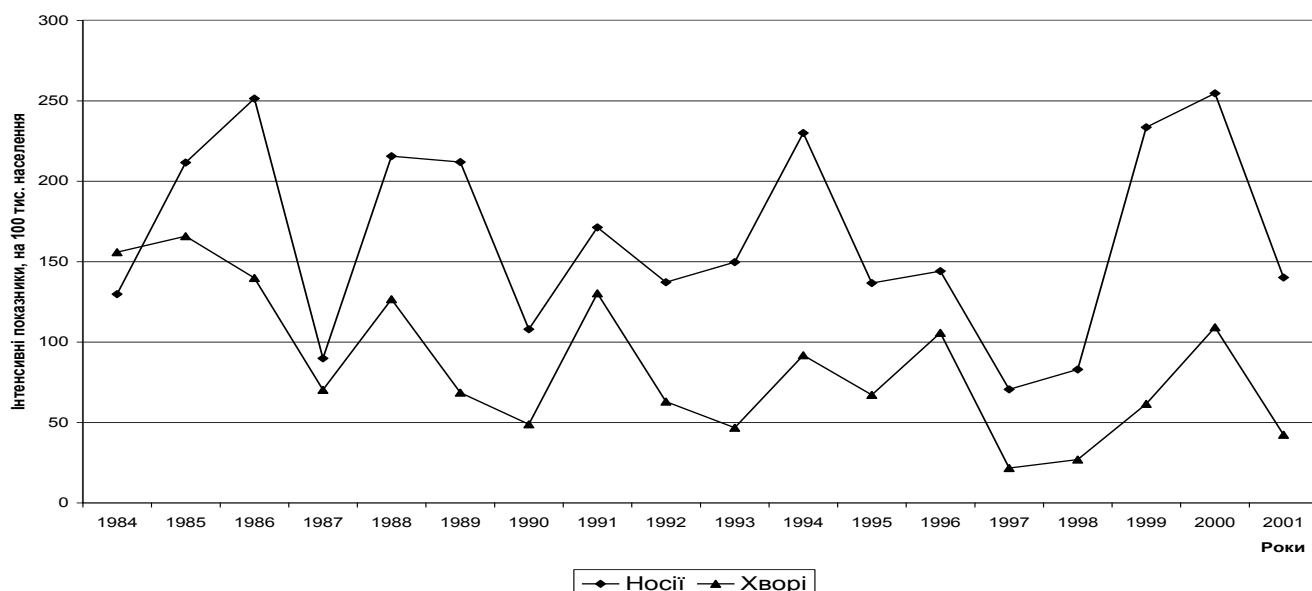


Рис. 4. Динаміка маніфестного та прихованого компонентів епідемічного процесу шигельозів в Сумській області, 1984 – 2001 рр.

виникнення великих спалахів і сприяти поширенню спорадичної захворюваності. Проте сучасний епідеміологічний нагляд не надає значної уваги цьому важливому компоненту епідемічного процесу шигельозів. Врахування поширеності прихованих форм шигельозів при проведенні санітарно-епідемічного нагляду дозволить більш об'єктивно оцінювати епідемічну ситуацію, прогнозувати подальший розвиток епідемічного процесу та впроваджувати дійові профілактичні заходи.

Однією з характерних особливостей шигельозів є висока захворюваність дітей відносно захворюваності дорослих. У 1953-1956 рр. захворюваність дитячого населення відрізнялася від захворюваності дорослих лише у 2-3,5 рази. У наступні 15 років це відношення підвищилося до 4 - 5 разів. В сучасних умовах рівні захворюваності дітей у 5-10 разів перевищують рівні захворюваності дорослих. Безсумнівно, велике значення має низький рівень у дітей санітарно-культурних навичок, що дозволяє достатньо просто реалізуватися контактному-побутовому шляху передачі інфекції, та більша сприйнятливість їх до інфекції. Проте важливе значення має й вірулентність збудника. Можна припустити, що більш високий рівень захворюваності дітей у порівнянні з рівнем захворюваності дорослих обумовлений більш низькою вірулентністю сучасних популяцій шигел, значно меншою, ніж для дорослих, інфікуючою дозою збудника, і тому набагато частішими маніфестаціями захворювання. Очевидно, що при однакових умовах зараження одна і та ж доза інфекту у дітей викликає маніфестні захворювання, а у дорослих – субклінічні (недіагностовані) форми. Навпаки, висока вірулентність і тому незначна інфікуюча доза збудника зближає ймовірність розвитку маніфестних форм дизентерії як у дітей, так і у дорослих.

Відношення захворюваності дітей до захворюваності дорослих в останні 15 років зросло від 3 до 6,7 при шигельозі Флекснера та від 9-10 до 13 при шигельозі Зонне (табл.1).

Як свідчать наші дослідження, причини еволюції епідемічного процесу пов'язані із змінами, які відбуваються на рівні паразитарної системи збудник - хазяїн, насамперед у популяції збудника.

Таблиця 1

Порівняльна захворюваність на шигельози Флекснера і Зонне дітей та дорослих у 1992 – 2005 рр. (інтенсивні показники)

Роки	Захворюваність на шигельоз Флекснера інт.показники		Відношення	Захворюваність на шигельоз Зонне		Відношення
	Дорослі	Діти		Дорослі	Діти	
1992	8,54	28,1	3,3	7,56	75,7	10,0
1993	8,64	29,5	3,3	4,38	37,9	8,7
1994	20,3	67,5	3,3	18	176	9,8

1995	18,5	49,7	2,7	11,9	122	10,2
1996	11,3	32,2	2,9	4,78	46	9,6
1997	7,63	23,8	3,1	1,97	19,5	10
1998	9,45	33,6	3,6	5,86	70	11,9
1999	13,5	47,3	3,5	15,3	165	10,8
2000	10,8	34,7	3,4	13,3	134	10,1
2001	5,54	20,2	3,7	4,9	55,7	11,4
2002	4,18	16	3,8	4,01	42,7	10,7
2003	3,98	16,8	4,2	3,26	42,9	13,2
2004	2,9	17,5	6,0	3,66	44,7	12,2
2005	1,87	12,6	6,7	5,25	71,8	13,7

Біологічні властивості збудників.

Адгезивна активність. Адгезивність, тобто фіксація бактерій на поверхні клітин, відображує здатність ефективно заражати макроорганізм.

У наших дослідженнях питома вага адгезинактивних штамів серед актуальних культур виявилася значно більшою, ніж серед архівних (87 % і 50 % відповідно, $p < 0,001$) (табл.2). Встановлені відмінності у ступені адгезії архівних і актуальних штамів шигел Зонне і Флекснера. Так, питома вага низько- й середньоадгезивних штамів у сучасній популяції шигел Зонне практично не змінилася, але у 33,3 % штамів шигел цього виду встановлена висока здатність до адгезії. Серед архівних штамів шигел Флекснера виявлялися лише штами з низькою адгезивною активністю (40 %). І хоча серед актуальних штамів шигел цього виду доля низькоадгезивних культур зменшилася незначно (до 35 %), 60% культур цього виду проявляли середньоадгезивні властивості

Таблиця 2

Розподіл штамів шигел за ступенем адгезивності, %

Ступінь адгезії	Архівні штами			Актуальні штами		
	Всього n=26	Зонне n=16	Флекснера n=10	Всього n=68	Зонне n=48	Флекснера n=20
Адгезивні	50±10,0	56,25±12,8	40±16,3	86,76±4,11	83,33±5,38	95±4,87
Низька	23,08±8,1	12,5±8,54	40±16,3	16,18±4,47	8,33±3,99	35±10,67
Середня	26,92±8,5	43,75±12,8	0	47,06±6,05	41,67±7,12	60±10,96
Висока	0	0	0	23,53±5,14	33,3±6,8	0

. Звертає увагу той факт, що більшість ізолятів серед актуальних штамів шигел обох видів виявляла середньоадгезивні властивості, відмінності цих показників достовірно відсутні ($p > 0,1$). Високоадгезивні культури серед актуальних штамів шигел Флекснера не знайдені.

Гемолітична активність. Гемолітична активність шигел використовувалася нами в якості індикатора їх інвазивних властивостей. Вважається, що саме контактний гемолізін у мікрокапсулі вірулентних шигел сприяє проникненню їх в епітеліальну клітину (В.І. Покровський, Н.Д. Ющук, 1994). Проведені дослідження показали, що гемолітична активність притаманна майже тільки шигелам Флекснера (як архівним, так і актуальним штамам), але для шигел Зонне ця властивість не є характерною (табл.2). Зіставлення частоти цієї ознаки у шигел, виділених у різні роки, дозволило встановити зниження у сучасній популяції шигел Флекснера питомої ваги штамів із гемолітичною активністю з 50 % до 12,8 % ($P < 0,02$). Відомо, що більша здатність шигел до цитопатичної дії призводить до більш масивної інвазії збудника, більш високого рівня ендотоксинемії, і, як наслідок, до більш тяжкого перебігу захворювання (М.З.Шахмарданов, 2000). Тому стає цілком зрозумілим більша тяжкість перебігу шигельозу Флекснера, ніж шигельозу Зонне, в минулому й тепер.

Підвищення адгезивної активності шигел на тлі зниження їх здібності долати епітеліальний бар'єр, може створювати умови для розвитку персистуючих форм шигельозної інфекції.

Антилізоцимна активність. Здатність шигел інактивувати лізоцим хазяїна розглядають як додатковий механізм виживання і маркер персистенції. У наших дослідженнях усі тестовані штами пригнічували активність лізоциму у концентрації 1 мкг/мл (табл.3). Проте, серед актуальних штамів значно частіше, ніж серед архівних, зустрічалися культури, здатні інактивувати лізоцим при концентрації його в агарі 2, 5, 10 мкг/мл ($P < 0,001$). У той самий час архівні штами не виявляли активність до ензиму при концентрації його 10 мкг/мл. При цьому здатність до інактивації лізоциму при його концентрації 2 та 5 мкг/мл більш виражена у архівних штамів шигел Флекснера (90 і 60 % відповідно), ніж у шигел Зонне (37,5 і 10%) ($P < 0,05$). Відмінності між антилізоцимною активністю у актуальних штамів шигел Зонне і Флекснера достовірно відсутні.

Таблиця 3

Антилізоцимна активність архівних і актуальних штамів шигел, %

Концентрація лізоциму у агарі, мкг/мл	Архівні штами шигел			Актуальні штами шигел		
	Всього n=26	Флекснера n=10	Зонне n=16	Всього n=65	Флекснера n=19	Зонне n=46
1	100	100	100	100	100	100
2	57,7±9,5	90,0±9,01	37,5±11,7	95,4±2,6	100	93,5±3,6
5	26,9±8,5	60,0±14,8	1 штам	78,5±5,1	73,7±10,4	80,4±5,9
10	—	—	—	38,5±6,0	47,4±11,8	34,8±7,0

Резистентність до дії антибіотиків. Встановлена полірезистентність актуальних штамів шигел, перед за все шигел Флекснера, до антибактеріальних препаратів різних груп (табл. 4б).

Таблиця 4а

Спектр чутливості до антибіотиків архівних штамів шигел, %

(n =26, n_{S.sonnei}=16, n_{S.flexneri}=10)

№	Найменування антибіотика	R-штами		I-штами		S-штами	
		S.flexneri	S.sonnei	S.flexneri	S.sonnei	S.flexneri	S.sonnei
1.	Ампіцилін	0	0	0	1*	100	93,8±6,2
2.	Тетрациклін	0	1*	0	1*	100	87,5±8,5
3.	Рифампіцин	0	0	0	0	100	100
4.	Левоміцетин	0	0	0	0	100	100
5.	Стрептоміцин	1*	1*	1*	3*	80,0±13,3	75,0±11,2
6.	Карбеніцилін	0	0	0	0	100	100
7.	Доксициклін	0	0	0	0	100	100
8.	Гентаміцин	0	0	0	0	100	100
9.	Цефазолін	0	0	0	0	100	100

Примітка.* - кількість штамів в абсолютних одиницях.

Проведеними нами дослідженнями встановлено збільшення питомої ваги резистентних до антибактеріальних препаратів штамів в сучасній популяції шигел Зонне і Флекснера, а також зростання ступеню резистентності актуальних штамів до антибактеріальних препаратів (табл.4б).

Таблиця 4б

Спектр чутливості до антибіотиків актуальних штамів шигел, %

(n_{S.sonnei}=106, n_{S.flexneri}=124)

№	Найменування	R-штами	I-штами	S-штами
---	--------------	---------	---------	---------

	антибіотика	S.flexneri	S.sonnei	S.flexneri	S.sonnei	S.flexneri	S.sonnei
1.	Ампіцилін	34,7±4,34	100	65,3±4,28	0	0	0
2.	Тетрациклін	100	84,9±3,48	0	15,1±3,46	0	0
3.	Рифампіцин	89,5±2,75	100	10,5±2,75	0	0	0
4.	Левоміцетин	45,2±7,28	45,3±4,84	36,3±5,46	0	18,6±3,49	54,7±4,83
5.	Стрептоміцин	81,8±3,47	40,6±4,77	18,2±3,47	15,1±3,46	0	44,3±4,83
6.	Фузидін	100	100	0	0	0	0
7.	Еритроміцин	100	100	0	0	0	0
8.	Карбеніцилін	91,0±2,57	50,0±4,86	8,9±2,56	50,0±4,86	0	0
9.	Канаміцин	0	0	0	5,7±2,25	100	94,3±2,12
10.	Доксіциклін	91,0±2,57	35,0±4,63	8,9±2,56	65,1±4,63	0	0
11.	Гентаміцин	0	0	81,5±3,48	80,2±3,87	18,6±3,49	10,4±2,96
12.	Ципробай	0	0	27,4±4,01	10,4±2,97	72,6±4,1	89,6±2,96
13.	Офлоксацин	0	0	29,8±4,11	27,3±4,33	70,2±4,12	72,7±4,32
14.	Цефазолін	0	0	54,0±4,48	84,9±3,48	46,0±4,53	15,1±3,46

Головуючі позиції у формуванні антибіотикорезистентності у бактеріальній популяції займають шигели Флекснера. У наших дослідженнях цей вид шигел виявився стійким до 8 з 14 використаних препаратів (Am, Te, Ri, St, Fu, Er, Cb, Do). Шигели Зонне показали стійкість до 7 з 14 досліджених препаратів (Am, Te, Ri, Fu, Er, Cb, Do). Не знайдені штами, чутливі до всіх використаних антибіотиків.

Терморезистентність. Виявлене підвищення стійкості актуальних штамів шигел до температурного фактору. 96% шигел періоду 1944-1972 рр. були чутливими до температури 70°C при експозиції 1хв. Більше 80% актуальних культур залишалися життєздатними після 45 хв. нагрівання при 70°C. 83,9 % актуальних штамів шигел Флекснера й 54,7 % актуальних штамів шигел Зонне виявили стійкість до температури 90°C при експозиції 20 сек. (P<0,05).

Резистентність до дезінфектантів. В нашому дослідженні всі архівні штами шигел виявили чутливість до використаних в експерименті дезінфектантів. Більшість аналізованих дезінфікуючих засобів показала спроможність пригнічувати ріст і розмноження шигел у рекомендованому виробниками діапазоні концентрацій. Стійкими до дії хлорвмісних дезінфектантів виявлялися лише ізоляти актуальних штамів шигел Зонне. Нами встановлена резистентність 32 % актуальних штамів шигел цього виду до рекомендованих режимів дезінфекції препаратами “Хлорамін” та “Хлорантоїн”.

Плазмідний профіль. В сучасній популяції шигелл у 2,2 – 4,6 рази збільшалась частка штамів, які вміщують дрібні плазмиди величиною 3,0, 7,5, 16,0 т.п.н. Зазначені плазмиди кодують множинну лікарську стійкість бактерій (p<0,05). Встановлена наявність у сучасних ізолятів шигел багатотиражних дрібних плазмід; що вказує на високу ступінь експресії плазмідних детермінантів резистентності у актуальних штамів. Зустрічаємість у актуальних штамів шигел важкої плазмиди 210 т.п.н., яка детермінує вірулентні властивості, зменшалася у 2 рази (p<0,05) .

З врахуванням отриманих даних еволюція епідемічного процесу шигельозів уявляється наступним чином. Тісний зв'язок і взаємодія паразита із організмом хазяїна примушує патоген швидко і, головне, доцільно, реагувати на зміни, які відбуваються у його екологічній ніші. На початку ХХ сторіччя перевагу перед іншими мали штами шигел, які спричиняли тяжкий перебіг захворювання з масивним обсіменінням довкілля, що сприяло поширенню інфекції, яку викликали високо вірулентні штами шигел. Щільність бактеріальної популяції у довкіллі підтримувалася епідемічними спалахами і численними спорадичними захворюваннями з переважно маніфестним перебігом. Енергійні та ефективні протиепідемічні заходи, поліпшення загальної санітарної ситуації, успіхи антибактеріальної терапії значно звузили екологічну нішу шигел. Це поставило під загрозу само існування шигел як виду. У цих умовах еволюція популяцій шигел різко прискорилася:

підвищилася резистентність до дії різноманітних фізичних та хімічних чинників середовища та спроможність до персистенції в організмі хазяїна. Під тиском природного відбору перевагу набули ті штами шигел, які були спроможні до переживання у довкіллі, чим пояснюється різке підвищення терморезистентності сучасної популяції шигел. Здобутком певної частини популяції шигел стала стійкість до хлорвмісних сполук, тим більше, що активна частина цих сполук, хлор, використовується для дезінфекції вже багато років. Одночасно відзначається підвищення стійкості до антибіотиків. Таким чином, посилення здатності шигел зберігатися в навколишньому середовищі забезпечила безперервність епідемічного процесу шигельозів.

Втім паразитична фаза має головне значення для існування шигел як виду. З біологічної точки зору безсимптомна шигельозна інфекція є найбільш вдалим варіантом симбіотичних відносин між паразитом і хазяїном, при яких збудник не заподіє йому великої шкоди. За відсутності маніфестних симптомів шигели значно довше перебувають в організмі хазяїна, що має вирішальне значення для збереження популяції у нових умовах існування.

Отже опірність популяції шигел у довкіллі зростає, знижується її вірулентність, збільшується здатність до персистенції, що обумовлює існування значного резервуару прихованих форм шигельозів. Саме ці зміни забезпечують виживання домінантної популяції шигел і визначають особливості епідемічного процесу шигельозів в сучасних умовах.

ВИСНОВКИ

1. Еволюція ЕП шигельозів в Україні до 70-х років ХХ сторіччя супроводжувалася змінами їх етіологічної структури у бік зникнення високовірулентних та малостійких у довкіллі шигел Григор'єва-Шига і Штутцер-Шмітца, суттєвого обмеження менш вірулентних і більш стійких шигел Флекснера та широкого поширення низьковірулентних та високостійких шигел Зонне. У наступні роки й до теперішнього часу шигели Зонне та Флекснера залишилися основними видами збудників шигельозів; тривалого та значного домінування будь-якого виду шигел не спостерігалось.

2. В останнє десятиріччя спостерігався виражений паралелізм динаміки захворюваності на шигельози Флекснера і Зонне. Це знайшло відображення у зближенні біологічних властивостей їх збудників внаслідок пристосування до нових умов існування. Так, більшість адгезинактивних ізолятів серед актуальних штамів як шигел Флекснера, так і шигел Зонне, на відміну від архівних штамів цих видів, виявляла середньоадгезивні властивості. При суттєвих розбіжностях у антилізоцимної активності архівних штамів шигел Зонне і Флекснера відмінності між антилізоцимною активністю актуальних штамів шигел цих видів достовірно відсутні. Зменшення у 4 рази частки культур із гемолітичною активністю серед актуальних штамів шигел Флекснера і відсутність штамів із гемолітичною активністю серед актуальних штамів шигел Зонне свідчить про зближення їх вірулентних властивостей.

3. Характерною рисою сучасного ЕП шигельозів є переважання його латентного компонента над маніфестним. У структурі латентного ЕП найбільшу небезпеку становить значна кількість невиявлених осіб із шигельозною інфекцією, яка перебігає у них без видимих клінічних симптомів. Інтенсивні показники поширеності цих форм шигельозів у 2,5-5,5 рази перевищують інтенсивні показники захворюваності на маніфестні форми. Приховані форми шигельозів більш притаманні дорослому населенню. В останнє десятиріччя на тлі зниження маніфестної захворюваності на шигельози спостерігається тенденція до зростання прихованих форм. Латентний перебіг ЕП шигельозів частково обумовлено гіподіагностикою шигельозів у хворих із діареєю.

4. Встановлено зміни біологічних властивостей актуальних штамів шигел, які свідчать про їх здатність до персистенції: суттєве збільшення питомої ваги штамів шигел Зонне, здатних інактивувати лізоцим у його концентрації в агарі 2 та 5 мкг/мл, поява значної кількості штамів шигел Зонне і Флекснера з високою антилізоцимною активністю (10 мкг/мл); відсутність гемолітичної активності у шигел Зонне та її 4 x кратне зниження серед шигел Флекснера, збільшення частки адгезинактивних штамів шигел Зонне і Флекснера з 56,25% до 83,33% та з 40% до 95%, відповідно.

5. Виявлено зміни біологічних властивостей шигел, що вказують на збільшення їх стійкості до умов навколишнього середовища. Встановлено підвищену стійкість актуальних штамів шигел до температурного фактору: більше 80 % актуальних культур зберігали здатність до виживання після 45 хвилинного нагрівання при 70°C, у той час як архівні штами шигел у 96 % були чутливими до дії

температури 70оС протягом 1 хвилини. Отримано дані щодо стійкості актуальних штамів шигел Зонне і Флекснера (54,7 і 83,9 % відповідно) до температури 90оС при експозиції 20 сек. Встановлено резистентність 32 % актуальних штамів шигел Зонне до рекомендованих режимів дезінфекції препаратами “Хлорамін” та “Хлорантоїн” при 100 % чутливості до цих дезінфектантів архівних штамів шигел .

6. Еволюційні перетворювання шигел у напрямку збільшення їх стійкості в оточуючому середовищі об’єктивно відображають зміни плазмідного профілю та чутливості до антибіотиків. Встановлено збільшення у 2,2 – 4,6 рази частоти присутності у клітинах шигел дрібних плазмід розміром до 16 т.п.н., які є генетичними детермінантами різноманітних властивостей бактерій, у тому числі резистентності до ліків, коліциногенності та ін. Встановлено збільшення питомої ваги резистентних до антибактеріальних препаратів штамів у сучасній популяції шигел Зонне і Флекснера, а також зростання ступеню резистентності актуальних штамів до антибактеріальних препаратів.

7. Особливості ЕП шигельозів і біологічних властивостей шигел відбивають прагнення паразитарної системи до саморегулювання під впливом зменшення активності механізму передачі збудника у нових умовах. Прихований перебіг ЕП і придбані біологічні властивості домінуючих популяцій збудника забезпечують зберігання його у природі як виду і потребують вдосконалення протиепідемічних заходів.

Практичні рекомендації

Зміни ЕП шигельозів і біологічних властивостей їх збудників потребують вдосконалення існуючої системи епідемічного нагляду у наступних напрямках:

- врахування інтенсивних показників поширеності шигельозної інфекції у практично здорових осіб, що були обстежені з профілактичною метою та за епідпоказами, при оцінці та прогнозуванні епідемічної ситуації;
- налагодження постійного моніторингу біологічних властивостей циркулюючих штамів шигел, встановлення діапазону їх динамічної мінливості та домінуючих варіантів збудників, які впливають на ЕП, розширення спектру властивостей, що вивчаються (в тому числі адгезивної, антилізоцимної, гемолітичної активностей, резистентності до антибіотиків, дезінфектантів та температури); використання отриманих даних при оцінці і прогнозуванні епідемічної ситуації та при проведенні епіддіагностики;
- урахування отриманих даних у визначенні режимів пастеризації продуктів харчування, зокрема молока;
- постійний контроль та корекція режимів профілактичної та осередкової дезінфекції; введення контролю ефективності дезінфектантів на місцевих штамів шигел; використання модифікованого нами метода дослідження чутливості мікроорганізмів до дезінфектантів, який не передбачає застосування тест-об’єктів та нейтралізаторів.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г., Шатило В.А., Дьяченко П.А., Липовская В.В. Эволюция эпидемического процесса шигеллезов во второй половине XX века на примере Сумской области// Вісник СумДУ. – 2003. – № 7 (53). – С.103 -114.

2. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г., Кучма И.Ю., Шатило В.А., Волянский А.Ю., Руденко Л.М., Пасечник Т.О. Заболеваемость шигеллезами в Сумской области. 60 лет наблюдений// Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С.40 - 49.

3. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г. Характеристика эпидемического процесса шигеллезов в современных условиях// Вісник СумДУ. – 2003. – № 9 (55). – С. 31 - 42.

4. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г. Составные части эпидемического процесса шигеллезов и проблемы эпидемиологического надзора и профилактики на современном этапе// Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 36 - 47.

5. Галушко Н.А. Устойчивость к антибиотикам и температурному фактору шигелл, изолированных в Сумской области в 1996-2003 гг.// Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т.8, № 3. – С.152 - 158.
6. Дьяченко А.Г., Галушко Н.А., Оксем Л.В. Фенотипические особенности циркулирующих штаммов шигелл// Вісник СумДУ. – 2004. – № 11 (70). – С.102 - 110.
7. Дьяченко А.Г., Руденко С.С., Галушко Н.А., М.Г.Божко, Дьяченко П.А., Пасечник Т.О. Биологические свойства шигелл, изолированных в северо – восточном регионе Украины в 1996 – 2003 гг.// Анналы Мечниковского института, № 6 - 2004.
8. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г., Чемич Н.Д., Дьяченко П.А. Антибиотикорезистентность шигелл и рациональная антибиотикотерапия шигеллезов// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 2. – С. 71-75.
9. Галушко Н. А. Порівняльний аналіз чутливості до дезінфектантів сучасних і музейних штамів шигелл// Вісник СумДУ. – 2006. – № 2 (86). – С. 43 - 46.
10. Галушко Н. А. Сравнительный анализ адгезивных свойств современных и музейных штаммов шигелл// Вісник СумДУ. – 2005. – № 7 (79). – С.158 - 162.
11. Зарицкий А. М.,Фильчаков И. В., Вышнякова А. В., Галушко Н. А. Формирование доминантных популяций возбудителей кишечных инфекций и их влияние на эпидемический процесс// Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – №. 6. – С.245 - 246.
12. Галушко Н. А., Липовська В. В., Дьяченко А. Г. Фенотипова мінливість шигел як основа і показник еволюції епідемічного процесу шигельозу// Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України “Інфекційні хвороби – загальномедична проблема”. – 26 - 29.09.2006. – С.137 - 139.
13. Галушко Н. А., Липовська В. В., Дьяченко А. Г. Порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків та дезінфектантів сучасних і музейних штамів шигелл// Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – №.6. – С.242-243.
14. Галушко Н. А., Дьяченко А. Г. Резистентность к бактериальным препаратам энтеробактерий рода шигелл, изолированных в 1996-2003 гг.// Матеріали XIV з'їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів. Полтава, 2005. – С.109 - 110.
15. Зарицкий А. М., Фильчаков И. В., Галушко Н. А. Проблемы эволюции инфекций с відкритою паразитарною системою.// Матеріали науково-практичної конференції “Вчення Л.В.Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами”, Київ – 12-13 жовтня 2006.

АНОТАЦІЯ

Галушко Н.А. Особливості епідемічного процесу шигельозів в сучасних умовах і біологічні властивості їх збудників. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія. Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, Київ, 2007.

Дисертацію присвячено вивченню еволюції епідемічного процесу шигельозів в Україні та мінливості біологічних властивостей їх збудників.

Вперше показані особливості епідемічного процесу шигельозів у сучасних умовах: 1) збільшення прихованого компонента епідемічного процесу на тлі зменшення маніфестної захворюваності, 2) паралелізм епідемічних процесів шигельозів Зонне і Флекснера та зменшення різниці між інтенсивністю їх поширення, 3) підвищення захворюваності дітей відносно захворюваності дорослих. Виявлені зміни епідемічного процесу автор пов'язує із змінами, які відбуваються на рівні паразитарної системи збудник - хазяїн, і насамперед у популяції збудника.

Проведено порівняльне вивчення біологічних властивостей шигел, які були виділені у 1944-1972 рр. (умовно – архівні) та штамів цих збудників періоду 1997-2003 рр. (умовно – актуальні). Доведено, що актуальні штами шигел Зонне і Флекснера відрізняються від архівних підвищеною адгезивною і антилізоцимною активністю, більшою резистентністю до антибіотиків, температурного фактору, набором плазмід, що відображує більшу спроможність сучасних популяцій шигел до переживання в організмі хазяїна. Показано зменшення гемолітичної активності шигел Флекснера і збільшення стійкості до хлорвмісних дезінфектантів шигел Зонне.

Визначені шляхи вдосконалення системи санітарно-епідеміологічного нагляду за шигельозами: орієнтації епідемічного нагляду не лише на показники маніфестної захворюваності, але й на прихований перебіг епідемічного процесу, постійний моніторинг біологічних властивостей циркулюючих штамів збудників з метою своєчасного виявлення змін, які можуть впливати на епідемічний процес, перегляд температурних режимів пастеризації продуктів харчування, зокрема молока, корекція режимів профілактичної та осередкової дезінфекції препаратами “Хлорамін” і “Хлорантоїн”, введення контролю ефективності дезінфектантів на місцевих штаммах шигел.

Ключові слова: шигельози, епідемічний процес, еволюція, біологічні властивості шигел.

АННОТАЦИЯ

Галушко Н.А. Особенности эпидемического процесса шигеллезов в современных условиях и биологические свойства их возбудителей. – Рукопись.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 – эпидемиология. Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена изучению эволюции эпидемического процесса шигеллезов в Украине и изменчивости биологических свойств их возбудителей. Показаны особенности эпидемического процесса шигеллезов в современных условиях: 1) увеличение скрытого компонента эпидемического процесса на фоне уменьшения манифестной заболеваемости, 2) параллелизм эпидемических процессов шигеллезов Зонне и Флекснера, уменьшение разницы между интенсивностью их распространения, 3) повышение заболеваемости детей относительно заболеваемости взрослых. Установлены тенденции, свидетельствующие о скрытом течении эпидемического процесса шигеллезов в последние годы: снижение заболеваемости манифестными формами дизентерии на фоне возрастания субклинических форм, выраженный параллелизм динамики заболеваемости острыми кишечными инфекциями и шигеллезами и сильная корреляционная связь между этими явлениями, высокий уровень инфицированности шигеллами практически здорового населения, в 2,5-5,5 раза превышающий количество зарегистрированных больных шигеллезами, снижение удельного веса заболеваний шигеллезами с установленными источниками инфекции почти в 4 раза за последние 10 лет. Изменения эпидемического процесса автор связывает с изменениями, происходящими на уровне паразитарной системы возбудитель - хозяин, и, прежде всего в популяции возбудителя.

В ходе работы изучены биологические свойства архивных (1944-1972 гг.) и актуальных (1997-2005 гг.) штаммов шигелл. Показано, что изменения биологических свойств возбудителей происходят в направлении уменьшения их вирулентности, увеличения способности к персистенции, стойкости к температурному фактору, антибиотикам, дезинфектантам. Эти биологические свойства, являющиеся характерными для доминирующей популяции шигел, обуславливают скрытое течение эпидемического процесса.

Определены пути усовершенствования системы санитарно-эпидемиологического надзора за шигеллезами: учет распространенности субклинических форм шигеллезов, постоянный мониторинг биологических свойств циркулирующих штаммов возбудителей, пересмотр температурных режимов пастеризации продуктов питания, в частности молока, коррекция режимов профилактической и очаговой дезинфекции препаратами “Хлорамин” и “Хлорантоин”, введение контроля эффективности дезинфектантов на местных штаммах шигелл.

Ключевые слова: шигеллезы, эпидемический процесс, эволюция, биологические свойства шигелл.

SUMMARY

Galushko N.A. The peculiarities of epidemic process of shigellosis in modern conditions and biological properties of their agents. - Manuscript.

The thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.02.02 – epidemiology.– L.V.Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2007.

The thesis is devoted to the analysis epidemic process of shigellosis (EPSh) in modern conditions and

biological properties of its agents. Two contra directed tendencies are defined in EPSH over range from 1944 to 2005 years. If in 1944-1972 years disease level steadily increased, in the further this tendency was replaced with opposite: the decrease in disease level kept till now is observed.

Evolution of EPSH in Ukraine was accompanied by changes in etiological structure: high virulent microbes (Grigoriev-Shig, Shtucer-Shmitz) were replaced to less virulent (Flexneri, Sonne). There were no long and significant domination of any kind of *Shigella* spp. in the last 15 years. These facts emphasizes the general laws of distribution of shigellosis Sonne and Flexneri, that proves to be true practically identical quantity of the epidemical bursts caused by *S. Sonne* and Flexneri, and children who have ill at this bursts, and also decrease in the relation of frequency of isolation of *S. Flexneri* from an environment to frequency of isolation of *S. Sonne* from 2,7- 4,7 in 1983 - 1993 up to 1,1-0,6 per 1998.

There is a big latent component of EPSH. The bacteriological analysis of practically healthy persons has allowed visualizing this one. Positive findings in this category of people last 17 years in 2,5 - 5,5 times exceeded levels of patients with manifest forms of infections. The latent epidemic process in 1984 - 1992 was decreased with annual rate of 20,8 cases, however the next 10 years it growth with rate of 2,8 cases per year whenever the clinical forms of disease constantly decreased.

The reason of such evolution of epidemic process sees in the changes occurring in bacterial population. We found that relative content of adhesive strains among actual isolates was 87 %, among archival - 50 % ($P < 0,01$). Higher adhesive activity of actual strains at low ability to invasiveness reflects their high ability to persistence in a human organism. Absence of differences in frequency of this attribute expression in actual strains of *Shigella* spp. ($p > 0,1$) is reflected in rapprochement of rate disease caused by these bacteria in modern conditions. Specific differences of this parameter in archival strains of *Shigella* spp. ($P < 0,02$) explain the reason of forward growth of Sonne shigellosis and its domination in 70th of the last century.

Isolates, insensitive to lysozyme, are meeting among actual *Shigella* strains in 1,7 times more often, than among museum ones. Modern *Shigella* populations have lower hemolytic activity. This is peculiar only *S. Flexneri* ($p < 0,05$) that is coincidence with the greater virulence of the last. Total amount of strains with hemolytic activity also decrease (from 50 % up to 12,8 %, $p < 0,05$) that reflects reduction in *Shigella* virulence last years. In parallel, a resistance of *Shigella* strains to antibiotics and other antimicrobes drugs increases. Leading positions in formation of resistance to antibiotics occupies *S. Flexneri*. It is established also increased stability of *S. Sonne* strains to chlorine-containing disinfectants. 32 % of actual *S. Sonne* (not Flexneri) strains have shown stability to the recommended doses of this type of disinfectants. We revealed also increased resistance of *Shigella* spp. strains to high temperature. More than 80 % actual isolates kept ability to a survival after 45 min. exposure at 70°C while 96 % archival *Shigella* strains died after 1 min. exposure at 70°C. Changes of *Shigella* biological properties are accompanying by changes in plasmid profile, which determines resistance to antibiotics and virulence.

Key words: shigellosis, epidemic process, evolution, *Shigella* biological properties.