## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДеРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО»**

ДЕМЧИШИНА ІРИНА ВІКТОРІВНА

#

#

#  УДК 616.9.578.835.15+371-08.441.4

 **циркуляція ВАКЦИНОСПОРІДНЕНИХ поліовірусів в умовах ерадикації поліомієліту**

###### 14.02.02 - епідеміологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

# Київ - 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України»

**Науковий керівник**: доктор медичних наук, професор

 **Задорожна Вікторія Іванівна,**

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

 ім. Л.В. Громашевського АМН України»,

 завідувач лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, старший науковий співробітник

 **Поліщук Олена Іванівна,**

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

 ім. Л.В. Громашевського АМН України»,

 завідувач лабораторії загальної мікробіології

доктор медичних наук, професор

 **Колеснікова Ірина Павлівна,**

 Національний медичний університет

 ім. О.О. Богомольця МОЗ України,

 завідувач кафедри епідеміології

Захист відбудеться «15» квітня 2008 р. об 11єє годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.02 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України» (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5)

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

Автореферат розісланий «14» березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, старший

науковий співробітник В.В. Таран

**Загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** На момент прийняття в 1988 р. Глобальної програми ліквідації поліомієліту число ендемічних з цієї інфекції країн складало 125, наприкінці 2001 р. - 10. Кількість випадків поліомієліту зменшилася відповідно з близько 350 тис. до 537 випадків. 22 червня 2002 р. Європейський регіон було сертифіковано як територію, вільну від циркуляції ,,дикого” поліовірусу, чому, у значній мірі, сприяли й зусилля українських вчених (В.І. Задорожна, В.П. Широбоков, В.І. Бондаренко та інші). Аналогічний статус мають ще 2 регіони ВООЗ (Американський та Західно-Тихоокеанський). Незважаючи на досягнуті успіхи, на певних територіях продовжується циркуляція ,,дикого” поліовірусу. На теперішній час залишається 4 ендемічні країни (Афганістан, Пакістан, Індія, Нігерія), періодично мають місце спалахи поліомієліту, пов’язані як з ,,дикими” поліовірусами (2001 р. - Болгарія, Саудівська Аравія, Китай, Грузія, Замбія; 2004 р. - Камерун, Ефіопія, Малі, Чад, Ботсвана; 2005 р. - Ангола), так і з поліовірусами вакцинного походження (ПВВП) (мають 1 % і більше відмінностей у послідовностях білка VP1 у порівнянні з оригінальними штамами Себіна), які можуть формуватися в процесі тривалої циркуляції вакциноспоріднених поліовірусів (ВСПВ). У 2004 - 2006 рр. відбулося різке погіршення ситуації (1255 - 1940 випадків) за рахунок розповсюдження ,,дикого” поліовірусу на ті території, що протягом тривалого періоду вважалися вільними від поліомієліту, та виникнення широкомасштабних спалахів (Йемен – 478 випадків, Індонезія - 303). Зазначене в черговий раз віддалило визначений ВООЗ термін ерадикації поліомієліту у світі (2008 р.) та є свідченням того, що проблема поліомієліту залишається далекою від вирішення.

Епідеміологічний нагляд (ЕН) за поліомієлітом у регіонах, сертифікованих як вільні від поліомієліту, спрямований на раннє виявлення імпортованих ,,диких” поліовірусів та ПВВП, базується на своєчасному вірусологічному обстеженні дітей з гострими в’ялими паралічами (ГВП) та моніторингу циркуляції поліовірусів серед населення та в об’єктах довкілля. На окрему увагу заслуговують випадки вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП), які за наслідками для дитини та суспільства не відрізняються від тих, що етіологічно пов’язані з ,,диким” поліовірусом.

За умов припинення циркуляції ,,дикого” поліовірусу, але постійної загрози його завозу з інших територій, ймовірності формування ПВВП, подальшого широкого застосування оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) надзвичайної актуальності набуває моніторинг циркуляції поліовірусів з визначенням походження кожного ізольованого штаму та їх ролі в активності епідемічного процесу поліовірусної інфекції.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України»:

* № держреєстрації 0104U000211 ”Закономірності епідемічного процесу ентеровірусних інфекцій в умовах ерадикації поліомієліту”;
* № держреєстрації 0106U000024 “Провести оцінку стану імунітету до поліовірусів у дітей різних вікових груп після застосування живої та інактивованої вакцин”;
* № держреєстрації 0106U011337 “Розробка епідеміологічного нагляду та профілактики ентеровірусних інфекцій на території, вільній від поліомієліту”.

Здобувач був виконавцем окремих фрагментів названих робіт.

**Мета роботи** – визначення ролі вакциноспоріднених поліовірусів в епідемічному процесі поліовірусної інфекції та оптимізація епідеміоло-гічного нагляду в постерадикаційний період.

**Для реалізації вказаної мети були поставлені такі задачі:**

1. Надати епідеміологічну характеристику вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту та оцінити значення вакциноспоріднених поліовірусів при гострих в’ялих паралічах.
2. Вивчити розповсюдженість поліовірусів серед інфекційних хворих з різними діагнозами.
3. Визначити роль дошкільних дитячих закладів у підтримці персистенції вакциноспоріднених поліовірусів.
4. Визначити провідні об’єкти довкілля в системі моніторингу циркуляції поліовірусів.
5. Надати внутрішньотипову характеристику штамів поліовірусів, виділених на території України.
6. Розробити рекомендації щодо удосконалення епідеміологічного нагляду за поліовірусною інфекцією на сучасному етапі.

**Об'єкт дослідження**: епідеміологічна характеристика вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту та гострих в’ялих паралічів, що співпадають у часі зі щепленнями оральною поліомієлітною вакциною; циркуляція поліовірусів серед населення України та в об’єктах довкілля.

**Предмет дослідження**: захворюваність на ГВП серед дітей до 15 років та ВАПП; багаторічна та річна динаміка інтенсивності циркуляції поліовірусів серед інфекційних хворих (хворих на нейроінфекції, гострі кишкові інфекції (ГКІ), гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та з іншими діагнозами), здорових осіб та в об’єктах довкілля (стічній воді, воді відкритих водоймищ, питній воді, ґрунті, продуктах харчування, змивах з предметів вжитку); внутрішньотипова характеристика виділених штамів поліовірусів.

**Методи дослідження:** епідеміологічні, вірусологічні, серологічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показано, що на тлі ерадикації „дикого” поліовірусу на території України продовжується широка циркуляція ВСПВ та має місце включення їх до епідемічного процесу поліовірусної інфекції.

Визначено епідеміологічні особливості ВАПП у динаміці. Простежено їх зміни, пов’язані із застосуванням інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ). Показано роль ВСПВ в етіології ГВП у дітей в ерадикаційний і післяерадикаційний періоди та тенденцію до зростання випадків ГВП, пов’язаних у часі з імунізацією ОПВ. Доведено, що серед дітей дошкільних дитячих закладів має місце постійна циркуляція ВСПВ з тенденцією до зниження у старших дошкільних вікових группах. Визначено, що найбільшою групою ризику щодо поліовірусної інфекції, пов’язаної з ВСПВ, з будь-якою формою клінічного прояву залишаються діти віком від народження до 2 років. Їх питома вага серед інфекційних хворих, від яких ізольовано поліовірус, становить 77,6 проти 41,3 % серед здорових. Встановлено циклічність у циркуляції поліовірусів різних типів. Оцінено ефективність сучасної системи ЕН за поліомієлітом та визначено шляхи її удосконалення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Показано, що, незважаючи на рекомендації ВООЗ внести зміни до визначення випадку ВАПП у реципієнтів ОВП щодо максимального терміну виникнення паралічу після щеплення (40 діб), в умовах України цей показник становить 35 діб. Показано, що на тлі припинення циркуляції „дикого” поліовірусу та високого рівня охоплення щепленнями проти цієї інфекції дитячого населення України, необхідним є диференційований підхід до проведення екстрених заходів щодо „гарячих” випадків ГВП. У систему ЕН за поліомієлітом впроваджено моніторинг циркулюючих поліовірусів вакцинного походження з визначенням тривалості персистенції ВСПВ у дітей з ГВП та молекулярно-генетичним дослідженням ізолятів.

 Результати роботи використано при підготовці матеріалів до Другої внутрішньорегіональної координаційної наради з питань ЕН та сертифікації ліквідації поліомієліту (Київ, 1998 р.), Субрегіональної наради з питань епідеміологічного нагляду за ГВП / поліомієлітом Європейської лабора-торної мережі з діагностики поліомієліту (Відень, 2001 р.), Субрегіональної наради Керівників національних програм імунізації Європейського регіону (Анталія, 15 - 17 листопада 2005 р.), при проведенні 4 семінарів - робочих місць для лікарів - вірусологів обласних / міських СЕС на базі Центральної СЕС МОЗ України (Київ, квітень, травень, вересень, жовтень 2002 р.), підготовці “Документації України з сертифікації ліквідації поліомієліту за 2000 - 2006 рр. до Європейського Бюро ВООЗ”.

Рекомендації щодо удосконалення ЕН за поліомієлітом, розроблені за результатами роботи, увійшли до наказу МОЗ України від 03.02.2006 р. № 48 “Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості обігу медичних імунобіологічних препаратів”, “Плану заходів щодо підтримки статусу країни, вільної від поліомієліту: 2006 - 2008 рр., Україна”, затвердженого МОЗ України 15.05.2006 р., інформаційних листів щодо стану лабораторної діагностики ГВП / поліомієліту в Україні за 1998 - 2006 рр., методичних вказівок “Санітарно - вірусологічний контроль водних об’єктів”, ”Вірусологічний моніторинг у системі епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями та шляхи його удосконалення”, проекту методичних вказівок ”Організація епідеміологічного нагляду за поліомієлітом / гострими в’ялими паралічами у постсертифікаційному періоді”, нової редакції галузевої статистичної звітності МОЗ (форма № 40 - здоров) у розділі лабораторної діагностики вірусних інфекцій.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено вірусологічне дослідження 859 проб фекалій від хворих з синдромом ГВП. Проведено ідентифікацію 848 штамів поліо- та інших неполіомієлітних ентеровірусів, виділених від хворих на ГВП, інфекційних хворих з різними діагнозами, здорових дітей та з об’єктів навколишнього середовища (стічна вода та вода відкритих водоймищ). Узагальнено первинну документацію та здійснено аналіз данних щодо виділення поліовірусів від людей та з об’єктів довкілля за 1998 - 2005 рр. Проведено аналіз 624 карт епідеміологічного обстеження хворих на ВАПП та ГВП. Самостійно здійснено узагальнення матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію результатів та спільно з науковим керівником сформульовано висновки. Особистий внесок автора при підготовці матеріалів до опублікування становить значну частину.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлено на нараді з питань ЕН за поліомієлітом / ГВП лабораторної мережі Росії (Санкт-Петербург, 17 - 20 липня 2001 р.), ІІІ Міжнародній конференції “Біоресурси та віруси” (Київ, 11 - 15 вересня 2001 р.), науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України (Івано-Франківськ, 14 - 15 травня, 2003 р.), XIV з’їзді Українського наукового медичного товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного (Полтава, 2005 р.), Субрегіональних нарадах Європейської лабораторної мережі з діагностики поліомієліту (Київ, 24 - 26 липня 2002 р.; Ялта, 16 - 18 вересня 2003 р.; Иллічівськ, 26 - 28 серпня 2004 р.; Москва, 27 - 28 червня 2005 р.; Грузія, Тбілісі, 25 - 28 квітня, 2006 р., Ашхабад, Туркменістан, 13 - 16 березня 2007 р.), на нараді з питань сертифікації ліквідації поліомієліту за участю головних дитячих неврологів, головних дитячих інфекціоністів та заступників головних лікарів обласних/міських СЕС з епідеміологічних питань (Харків, 11 квітня 2002 р.),на нарадах - cемінарах з актуальних питань роботи епідеміологічних відділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (Дніпропетровськ, 24 - 25 квітня 2002 р., Вінниця, 31 жовтня - 1 листопада 2006 р.), на робочих нарадах-семінарах з ЕН за кором, ГВП / поліомієлітом (Трускавець, 17 - 18 серпня 2005 р.; Вінниця, 6 - 7 вересня 2005 р.; Дніпропетровськ,  29 - 30 вересня 2005 р.; Запоріжжя, 19 - 21 вересня, 2006 р.; Полтава, 26 - 28 вересня, 2006 р., Тернопіль, 16 - 18 жовтня, 2006 р.), науково-практичних конференціях “Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека” (Київ, 13 - 14 квітня, 2006 р.) та “Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів” (Київ, 7 - 8 лютого, 2007 р.).

**Публікації.** По темі дисертації опубліковано 23 роботи, із них 7 - у наукових фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ВАК України.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, висновків та списку використаних джерел, викладена на 149 сторінках, ілюстрована 79 рисунками і 14 таблицями. Список використаної літератури включає 266 джерел (31 вітчизняних та 235 зарубіжних, у тому числі країн СНД).

Засвідчуємо щиру вдячність за сприяння у виконанні роботи співробітникам лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”, головному лікарю Центральної СЕС МОЗ України, керівнику Національної лабораторії України з діагностики поліомієліту Некрасовій Л.С., голові Комісії з координації виконання програми ліквідації поліомієліту МОЗ України Лауген Е.А., керівнику Регіональної референс лабораторії ВООЗ з діагностики поліомієліту Івановій О.Є.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** У роботі представлено матеріали досліджень по вивченню циркуляції поліовірусів серед населення та в об’єктах довкілля на території України за період 1998 – 2005 рр.. Проаналізовано результати виділення поліовірусів від хворих на серозні менінгіти, інші нейроінфекції, ГКІ, ГРВІ, від хворих з іншими діагнозами та здорових осіб. Епідеміологічні характеристики ВАПП та ГВП, пов’язаних у часі із щепленнями ОПВ, визначено за період 2001 - 2005 рр. (з моменту застосування ІПВ). Перевага під час відбору контингентів надавалася дітям організованих колективів (дитячі дошкільні установи, будинки дитини та школи-інтернати закритого типу). Серед об’єктів довкілля вірусологічно було досліджено проби стічної води, питної води, води відкритих водоймищ, ґрунту, продуктів харчування та змиви з об’єктів вжитку.

При аналізі використано дані щомісячних та річних звітів вірусологічних лабораторій СЕС АР Крим, обласних та міських СЕС м.м. Києва та Севастополя (1998 - 2005 рр.), галузевої статистичної звітності МОЗ України за формою № 40 - здоров, додатку № 10 наказу МОЗ України № 196 від 14.07.1998 р. "Про посилення заходів щодо попередження захворювань на поліомієліт в Україні". Обсяг виконаних досліджень представлений у таблиці 1.

Дослідження виконувалися у відповідності до методики ВООЗ (Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита, 1998 г. и 2005 г.).

 ***Таблиця 1***

**Обсяг виконаної роботи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Об’єкти, що вивчалися | Кількість досліджень | Об’єкти, що вивчалися | Кількістьдосліджень |
| власні | проана-лізова-но | власні | проана-лізова-но |
| Щотижневі звіти до Європейського регіонального бюро ВООЗ щодо стану ЕН за ГВП / поліомієлітом в Україні | 390 | - | Обстежено на поліовіруси:- інфекційні хворі;- здорові особи | 1 301941 | 119 98531 402 |
| Галузева статистична звітність (форма № 40 – здоров) | - | 216 |
| Річні та щомісячні звіти вірусологічних лабораторій СЕС АР Крим, обласних СЕС та СЕС мм. Києва та Севастополя | 104 | 2 808 | Досліджено на поліовіруси проби:- стічна вода;- вода відкритих водоймищ;- питна вода;- продукти харчування;- грунт;- змиви з предметів вжитку | 24914---- | 20 84817 87931 8156 9851 1341 618 |
| Карта епідеміологічного обстеження хворого на поліомієліт або гострий в’ялий параліч | - | 624 |
| Штами поліовірусів, виділені від людей:- інфекційні хворі;- здорові особи | 442143 | -- | Штами поліовірусів, виділені із об’єктів довкілля | 263 | - |
| Історії хвороби | - | 61 |

З метою ізоляції та подальшої ідентифікації поліовірусів використовували наступні перещеплювані культури клітин: RD –культура клітин, що походить із рабдоміосаркоми людини; L20b – лінія мишачих клітин (L - клітин), яким за допомогою методів генної інженерії надано здатність до експресії рецепторів поліовірусів; HEp-2 (Cincinnati) - культура клітин карциноми гортані людини. Після отримання ізоляту на культурі клітин проводили його ідентифікацію в реакції віруснейтралізації мікрометодом за допомогою діагностичних поліовірусних кролячих сироваток виробництва Національного інституту охорони здоров'я та навколишнього середовища (Більтховен, Нідерланди).

Проведено внутрішньотипову диференціацію всіх штамів поліовірусів, виділених від людей та з об’єктів довкілля, з використанням методу імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції.

 За ВСПВ вважали поліовіруси, що мають ідентичність у послідовностях білка VP1 більше, ніж 99 % у порівнянні з вакцинними вірусами (оригінальними штамами Себіна), за ПВВП – поліовіруси з ідентичністю 99 % і менше.

 Відповідно до визначення ВООЗ, за “гарячий” вважався кожен випадок ГВП у дитини, що отримала менш, ніж 3 дози ОПВ або проби фекалій від якої було зібрано з порушенням існуючих вимог, а також, якщо відмічено клінічні прояви поліомієліту чи встановлено факт перебування на ендемічній території або належність до груп ризику (наприклад, міґранти, особи, схильні до кочуючого способу життя).

Статистичний аналіз результатів досліджень виконано за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Officexp, пакет аналізу Excel 2002.

**Результати досліджень та їх обговорення**

За період спостереження ізольовано 848 штамів поліовірусів (585 - від людей, 263 - з об’єктів довкілля). За результатами внутрішньотипової диференціації усі штами віднесено до ВСПВ.

Проведений аналіз ефективності ЕН за ГВП / поліомієлітом за рекомендованими ВООЗ показниками свідчить про його задовільний стан в цілому по країні.

 Впровадження системи ЕН за ГВП / поліомієлітом дозволило виявляти усі випадки ГВП, пов’язані з вакциноспорідненими поліовірусами. З 1999 р., коли ця система почала повноцінно функціонувати, щорічно в Україні реєструвалося від 115 до 136 випадків ГВП. Загалом за період 2001 - 2005 рр. мали місце 624 випадки у дітей до 15 років (рис. 1), які реєструвалися на всіх адміністративних територіях, серед них 7,2 % (45 випадків) були пов’язані в часі з отриманням ОПВ.

З 2001 р. має місце тенденція до стабілізації кількості випадків ВАПП (1 - 4 випадки щорічно), що пов’язано з впровадженням ІПВ. Спостерігається незначна тенденція до підвищення кількості випадків ГВП, які співпадають у часі з прийомом ОПВ.

Найбільш чисельною серед хворих на ГВП (загалом) виявилася група дітей перших 3 років життя, питома вага яких склала 44,8 %. Встановлено збільшення етіологічної ролі неполіомієлітних ентеровірусів у захворюваності на ГВП дітей віком до 15 років.

При аналізі вікового розподілу хворих на ГВП, що пов’язані у часі з отриманням ОПВ, встановлено, що серед них 84,4 % склали діти від народження до 3 років, у тому числі діти віком до 1 року - 31,1 %, 1 рік - 22,2 %, 2 роки - 2,2 % та 3 роки - 28,9 %. У порівнянні з періодом 1998 - 2000 рр. (Мойсеєва, 2002) відбулося зниження питомої ваги дітей віком до 1 року (31,1 проти 42,1 %). Це підтверджує ефективність застосування ІПВ для профілактики не тільки ВАПП, але й ГВП, що розглядаються як ускладнення після прийому ОПВ.



**Рис. 1 Динаміка випадків ГВП та ВАПП в Україні**

**(1999 - 2005 рр.)**

Серед хворих на ВАПП майже в 2 рази зменшився відсоток дітей віком до 1 року (30,0 проти 58,8 % (р < 0,01).

При аналізі річної динаміки випадків ГВП загалом встановлено майже рівномірний розподіл випадків протягом року (зима – 23,3 %, весна – 27,8 %, літо – 28,2 %, осінь – 20,7 %). У групі хворих з ГВП, що пов’язані у часі з прийомом ОПВ, максимальну кількість випадків зафіксовано навесні - 42,2 % (р < 0,01), що свідчить на користь підвищення ролі ВСПВ у їх виникненні саме у цей період року.

Разом з тим, статистично доведено збільшення кількості випадків ГВП, що пов’язані у часі з прийомом ОПВ, влітку (28,9 проти 10,5 %, (р < 0,01)), що може бути пояснено подальшим включенням ВСПВ до епідемічного процесу. Та ж тенденція спостерігається і для випадків ВАПП (30,0 проти 24,0 %), але різниця показників не є статистично достовірною (р > 0,05). Встановлено наявність сильного кореляційного зв’язку (r = 0,9 ± 0,1) між річною динамікою випадків ГВП, пов’язаних у часі з отриманнням ОПВ, та випадків ВАПП.

На теперішній час згідно з рекомендаціями ВООЗ при класифікації випадку ВАПП у реціпієнта ОПВ термін, що минув після отримання останньої дози ОПВ та виникненням ГВП, подовжено з 35 до 40 діб. За нашими даними питома вага випадків ГВП, що виникли у термін з 4 по 35-у добу від прийому ОПВ, склала 88,2 %, серед яких частка випадків - з 21 по 35-й день дорівнювала 45,1 %. Виявилося, що у період з 36 по 40-у та з 41 по 45-у добу з моменту отримання останнього щеплення виникла незначна кількість ГВП - лише по 3 випадки (5,9 %), жоден з яких не був класифікований як ВАПП. Зазначене підтверджує епідеміологічну обґрунтованість раніше запропонованого терміну 4 - 35 діб, як одного з критеріїв при постановці діагнозу ВАПП.

На тлі значного зниження загального числа випадків ВАПП, найбільша кількість випадків ГВП, що співпадають у часі з прийомом ОПВ, виникла після отримання 1 - 3-го та 4 - 5-го щеплень (відповідно 42,4 % та 36,4 %).

Щодо випадків ВАПП, то найбільша їх частка виникла у відповідь на 1-е щеплення (40,0 проти 29,0 % (р < 0,05) у попередній період (1995 -  2000 рр.) (Мойсеєва, 2002), хоча в абсолютних цифрах цей показник є нижчим (4 проти 5 випадків). З 2006 р. за нашими рекомендаціями до Календаря щеплень введено 2 перші дози ІПВ, як обов’язкові, з метою усунення ризику ВАПП взагалі у реціпієнтів вакцини.

Від хворих на ГВП, що пов’язані у часі з прийомом ОПВ, частіше виділяли поліовіруси типу 3 (41,0 %). На відміну від випадків ВАПП, що реєструвалися до 2000 р. включно, у 2,5 рази збільшилася частота виділення поліовірусу типу 2 (48,0 проти 19,0 %, (р < 0,05)). Високою також залишилася й частка поліовірусу типу 3 (44,0 %). Отже, отримані нами дані свідчать про зміну (за типом) провідного етіологічного чинника ВАПП протягом періоду аналізу.

Хоча всі штами поліовірусу типу 2 за результатами дослідження віднесено до ВСПВ, не можна виключити ймовірність формування циркулюючих ПВВП (на прикладі штамів вірусу зазначеного типу,в (на прикладі штамів ізольованих у Єгипті), що ще раз підтверджує недостатню ефенктивністьх інфе ізольованих в Єгипті протягом 1988 - 1993 рр.), що може опосередковано свідчити про недостатню ефективність існуючих методів внутрішньотипової диференціації.

Таким чином, отримані нами результати підтвердили зв’язок між основними епідеміологічними характеристиками ГПВ, що пов’язані у часі з отриманням ОПВ, та ВАПП. Це, у свою чергу, підтверджує, що більшість таких випадків ГВП, у разі наявності залишкових явищ паралічу, є ВАПП навіть за відсутності виділення поліовірусу.

Показано, що в Україні мають місце випадки ГВП, які не класифікуються як ВАПП, навіть за умов наявності залишкових явищ паралічу та ізоляції поліовірусів. Серед таких хворих у 1 дитини (11 років) лабораторно було підтверджено імунодефіцитний стан. У даному випадку ГВП розвинувся майже через 5 років після отримання останнього щеплення ОПВ. При вірусологічному дослідженні проб фекалій, відібраних на 4-у та 5-у добу після виникнення паралічу, із 2 проб ізольовано одночасно ВСПВ типів 1 та 2. У кожному такому випадку не виключено можливість довготривалої персистенції поліовірусів з поступовою зміною їх генетичних властивостей. З метою моніторингу ПВВП, які становлять таку ж небезпеку, як і “дикий” поліовірус, нами запропоновано внесення змін до відповідних нормативних документів, а саме визначення у хворих на ВАПП та ГВП, у яких має місце виділення поліовірусу, загального імунного статусу (із залученням клініцистів, дитячих імунологів) та додаткового вірусологічного обстеження пацієнтів з ГВП, від яких виділено поліовіруси, через 60 та 90 діб після початку паралічу, а в разі позитивного результату - подовження строків спостереження.

 На особливу увагу в постерадикаційний період заслуговують “гарячі” випадки ГВП, які потребують пріоритетного обстеження. Це пов’язано з найбільшою ймовірністю виділення від цієї категорії хворих “дикого” поліовірусу або ПВВП у разі їх завозу на територію країни, яка сертифікована як вільна від поліомієліту. За нашими даними в Україні протягом 2002 - 2005 рр. зареєстровано 33 “гарячі” випадки ГВП (рис. 2).

 

**Рис. 2 Характеристика "гарячих" випадків ГВП в Україні**

**(2002 - 2005 рр.)**

Щорічно реєструвалося від 8 до 13 таких ГВП, і лише в 2005 р. їх кількість знизилася до 4, що склало за роками спостереження 1,3 %, 1,3 %, 2,1 % та 0,6 % відповідно від загальної кількості випадків. Із 33 у 12 осіб (36,4 %) за результатами повторного клінічного обстеження через 60 днів спостерігалися залишкові явища паралічу. У подальшому за результатами клінічних та лабораторних досліджень 5 (15,2 %) були класифіковані як ВАПП. Спостерігається тенденція до збільшення частки нещеплених осіб у структурі зареєстрованих “гарячих” випадків за рахунок зменшення загального числа “гарячих” випадків, що, у свою чергу, пов’язано зі збільшенням обсягу використання ІПВ.

 Загалом від 7 осіб з “гарячими” випадками (21,2 % від загальної їх кількості) виділено 15 штамів поліовірусів (7 та 8 штамів поліовірусу типів 2 та 3 відповідно).

Ураховуючи відсутність виділення протягом періоду спостереження від хворих, що відносяться до категорії “гарячих”, “диких” поліовірусів і ПВВП, та високий рівень охоплення щепленням проти поліомієліту дітей усіх вікових груп, нами рекомендовано для умов України збереження термінового обстеження “гарячих” випадків лише для осіб, що схильні до кочуючого способу життя, та осіб, що мають епідемічний зв’язок з перебуванням на ендемічних територіях. У таких випадках епідеміологічно обґрунтованим є також обстеження контактних осіб з метою підвищення ймовірності виявлення “дикого” поліовірусу або ПВВП.

 Вивчено роль ВСПВ в іншій інфекційній патології на підставі аналізу результатів вірусологічного обстеження інфекційних хворих з діагнозами серозний менінгіт, інші нейроінфекції, ГКІ, ГРВІ та такими, що об’єднані в групу “інші”. Частота виділення поліовірусів від зазначених хворих становила відповідно 0,37 %, 0,36 %, 0,34 %, 0,25 % та 0,16 %, а питома вага кожної категорії хворих від їх загальної кількості – відповідно 3,4 %, 13,3 %, 36,7 %, 33,3 % та 13,3 %. Всього від хворих з інфекційною патологією ізольовано 348 штамів поліовірусів. Спостерігався майже рівномірний розподіл питомої ваги поліовірусів типів 1, 2 та 3 (відповідно 30,7 %, 32,2 %, 37,1 %). Кількість позитивних знахідок була найбільшою (151 штам) серед хворих на ГКІ, що пов’язано з найвищою часткою даної категорії хворих серед обстежених осіб.

У багаторічній динаміці частота ізоляції поліовірусів від інфекційних хворих найбільше коливалася серед пацієнтів з серозними менінгітами (від 0,23 % (1 штам у 2004 р.) до 1,12 % (10 штамів у 1998 р.), (р < 0,01)) та нейроінфекцією (від 0,11 % (1 штам у 2004 р.) до 1,86 % (19 штамів у 2003 р.), (р < 0,01)). Загальна частота виділення поліовірусів від зазначених хворих виявилася найвищою. Це свідчить про ймовірну причетність поліовірусів до неврологічної патології, зокрема серозних менінгітів.

Загалом при вірусологічному обстеженні хворих на ГКІ, ГРВІ та з іншими діагнозами слід звернути увагу на неінформативність та економічну нерентабельність досліджень матеріалів від вищевказаних інфекційних хворих в існуючих обсягах. Це потребує диференційованого підходу щодо призначення таких обстежень даній категорії захворілих.

За результатами порівняльного аналізу частоти виділення ВСПВ від усіх груп інфекційних хворих не встановлено виражених відмінностей щодо їх сезонності та географічного розповсюдження.

Серед загальної кількості інфекційних хворих, від яких ізолювали поліовіруси, діти віком до 2 років становили 77,6 %. Для вікової групи 2-3 роки цей показник дорівнював 12,4 %, 4-6 років – 2,3 %, 7-8 років – 0,9 %, 9-14 років – 4,0 %, 15 і старші – 2,8 %. Тобто, групою ризику були діти перших 2 років життя. Питома вага осіб зазначеного віку коливалася в залежності від обстежуваної групи інфекційних хворих. Так, максимальною (89,7 %) вона виявилася для хворих на нейроінфекцію, мінімальною (60 %) – для хворих з іншими діагнозами. Від осіб більш старших вікових груп поліовіруси виділяли в поодиноких випадках.

Річна динаміка циркуляції поліовірусів характеризувалася її підйомами в березні, червні, серпні, вересні та листопаді. Її пусковим механізмом є активізація планових щеплень ОПВ після зимових місяців. Подальший підйом відповідає загальній тенденції літньо-осінньої сезонності ентеровірусних інфекцій та свідчить про включення поліовірусів до епідемічного процесу. Зростання частоти виділення поліовірусів у листопаді серед хворих на нейроінфекцію ймовірно пов’язано з формуванням в процесі циркуляції епідемічно актуального варіанту вірусу за рахунок тих генетичних змін, які не вдається виявити існуючими методами внутрішньотипової диференціації. Серед хворих на серозні менінгіти визначено підйом частоти виділення поліовірусів лише у листопаді (0,19 %). Зазначене підвищення показника відбулося за рахунок 1998 р., коли після весняної кампанії “підчищающої” імунізації ВСПВ поліовіруси були етіологічним агентом серозних менінгітів восени, що підтверджено виділенням поліовірусів із ліквору хворих.

Якщо навіть вважати, що поліовіруси не завжди є головною причиною захворювань на ГКІ та ГРВІ, то при мікст-інфекції не можна виключити їх здатність ускладнювати перебіг основного захворювання та змінювати свої властивості в процесі репродукції в організмі хворого.

При аналізі багаторічної динаміки виділення штамів поліовірусів від інфекційних хворих виявлено певну закономірність щодо зміни домінуючого серотипу в наступній послідовності: тип 2 - тип 3 - тип 1 (рис. 3), що надає можливість прогнозувати роль того чи іншого серотипу поліовірусу в інфекційній патології.



**Рис. 3 Питома вага поліовірусів типів 1, 2 та 3, виділених від інфекційних хворих в Україні (1998 - 2005 рр.)**

Проведено аналіз інтенсивності циркуляції ВСПВ в Україні серед здорового населення (діти дитячих дошкільних установ – дитячих садочків, будинків дитини, інтернатів тощо) за період 1998-2005 рр..

Кількість обстежених осіб за роками досліджень коливалася від 2558 (2003 р.) до 5060 (1998 р.). Загальна частота виділення поліовірусів дорівнювала 0,46 %, максимальне та мінімальне значення показника за роками дослідження становило відповідно 1,14 % (2000 р.) та 0,13 % (2005 р.). Основними віковими групами, від яких ізолювали поліовіруси, були діти від народження до 1 року включно (41,3 %, 59 штамів) та віком 2 -3 роки (29,4 %, 42 штами). Для вікових груп 4 - 6, 7 - 8, 9 - 14 та 15 років і старше цей показник становив відповідно 20,9 % (30 штамів), 1,4 % (2 штами), 5,6 % (8 штамів) та 1,4 % (2 штами).

Частка поліовірусів типів 1, 2 та 3 серед ізольованих штамів склала відповідно 34,3 %, 26,6 % та 39,1 %.

Аналіз щорічної зміни домінуючих типів поліовірусів, циркулюючих серед здорових осіб, показав наявність певної послідовності - спостерігається щорічна зміна типів: тип 3 - тип 1 - тип 3 - тип 1 (рис. 4). Це пов’язано, ймовірно, з нижчою імуногенністю вірусів цих типів у порівнянні з поліовірусом типу 2 щодо виробки не тільки Ig G, але й Ig A.

При порівнянні за місяцями дослідження частоти виділення поліовірусів від здорових дітей та хворих на ГКІ показано, що підвищення інтенсивності їх циркуляції серед здорових передує або співпадає із зростанням цього показника серед хворих (рис. 5). Зазначене свідчить про роль дитячих дошкільних закладів у підтримці персистенції ВСПВ з ймовірністю подальшого формування ПВВП.



**Рис. 4 Питома вага поліовірусів типів 1 та 3 серед загальної кількості штамів поліовірусів, виділених від здорових дітей**

 **в Україні (1998 - 2005 рр.)**

Моніторинг циркуляції поліовірусів в об’єктах довкілля дозволяє опосередковано оцінювати їх розповсюдженість серед населення, своєчасно визначати появу на території країни ПВВП або імпортованого «дикого» поліовірусу та, у разі визначення лише ВСПВ, додатково підтверджує статус країни як вільної від поліомієліту.



**Рис. 5 Частота виділення поліовірусів від здорових осіб та хворих на ГКІ за місяцями дослідження в Україні (1998 - 2005 рр.)**

Протягом періоду, що вивчався, в Україні досліджено 80 279 проб стічної, питної води, води відкритих водоймищ, ґрунту, продуктів харчування та змивів з предметів вжитку. Проби питної води склали із загальної кількості зразків 39,6 % (рис. 6).



 Примітка: \* - питома вага;

 \*\* - частота виділення поліовірусів.

**Рис. 6 Питома вага проб з об’єктів довкілля та частота виділення**

 **поліовірусів в Україні (1998 - 2005 рр.)**

Не виділено жодного поліовірусу із проб питної води, ґрунту, продуктів харчування та змивів з предметів вжитку. Зазначене свідчить про те, що вищевказані дослідження доцільно проводити лише за епідемічними показаннями. Частота виділення поліовірусів із проб стічної води та води відкритих водоймищ становила відповідно 1,19 % та 0,08 %. Найчастіше ізолювали поліовірус типу 2, питома вага якого серед загальної кількості штамів поліовірусів складала відповідно 41,0 % та 42,8 % . Таким чином, провідною серед об’єктів довкілля в системі моніторингу циркуляції поліовірусів повинна бути стічна вода.

Низький відсоток виділення поліовірусів як з об’єктів довкілля (стічна вода та вода відкритих водоймищ), так і від людей, на тлі подальшого застосування ОПВ свідчить про необхідність впровадження більш ефективних методик у роботу вірусологічних лабораторій. Нами запропоновано використання більш чутливих до поліовірусу культур клітин (RD та L20b) та мікрометоду для ідентифікації виділених вірусних агентів. Зазначене дозволить стандартизувати алгоритм проведення лабораторних досліджень щодо визначення поліовірусів.

Встановлено, що незважаючи на зменшення загальної кількісті планових щеплень влітку, має місце активна циркуляція ВСПВ серед людей протягом року за рахунок активації водного фактору передачі та включення їх до епідемічного процесу ентеровірусних інфекцій загалом.

Проведено порівняльну оцінку багаторічної динаміки частоти виділення поліовірусів від інфекційних хворих, здорових осіб та з проб стічної води (рис. 7).



**Рис. 7 Порівняльна характеристика частоти виділення поліовірусів від інфекційних хворих (загалом), здорових та**

 **із стічної води в Україні (1998 - 2005 рр.)**

За період спостереження мало місце 2 підйома їх визначення у стічній воді - у 1999 та 2002 - 2004 рр.. Можна припустити, що перший пов’язаний з проведенням напередодні “підчищаючої” імунізації в поєднанні з плановою, що сприяло поширенню ВСПВ серед усіх верств населення та подальшому їх включенню до епідемічного процесу, у тому числі з проявами на популяційному рівні у вигляді інапарантних та непаралітичних форм поліовірусної інфекції; другий – відбиває наслідки поступового збільшення кількості лабораторій, що використовують більш чутливі до поліовірусу культури клітин. Інтенсивність циркуляції серед людей мала більш стабільні значення з вираженою тенденцією до зниження в останні два роки, що пояснюється застосуванням ІПВ для перших двох щеплень при імунізації.

Підвищенню частоти виділення поліовірусів від інфекційних хворих (2001 - 2002 рр.) передувала активація їх циркуляції серед здорових (2000 р.), яка, у свою чергу, стала наслідком широкої контамінації стічних вод (1999 р.). Таким чином, спостерігалося поступове підвищення епідемічного значення ВСПВ, що опосередковано свідчить про тенденцію до певних змін їх властивостей, які методами, що застосовувалися для їх диференціації, не виявлялися.

Таким чином, на підставі багаторічного аналізу циркуляції ВСПВ доведено їх широке розповсюдження у людській популяції. Визначено роль ВСПВ в етіології ГВП у дітей в умовах ерадикації поліомієліту; епідеміологічні особливості ВАПП у динаміці та їх зміни під впливом застосування ІПВ, а також наявність умов для формування ПВВП на тлі припинення циркуляції “диких” поліовірусів.

Оскільки проведений аналіз визначив проблеми, пов’язані з циркуляцією ВСПВ, показано необхідність удосконалення методів внутрішньотипової диференціації та поглибленого генотипування всіх штамів поліовірусів, виділених як з об’єктів довкілля, так і від людей, особливо вірусів, що є етіологічними агентами при неврологічній патології. Отримані результати дозволили рекомендувати заходи щодо удосконалення ЕН за ГВП / поліомієлітом та їх профілактики, які ввійшли до нормативних документів МОЗ України.

**ВИСНОВКИ**

 В Україні на тлі її сертифікації у складі Європейського регіону ВООЗ як території, вільної від „дикого” поліовірусу, та подальшого застосування оральної поліомієлітної вакцини має місце широка циркуляція вакциноспоріднених поліовірусів та включення їх до епідемічного процесу поліовірусної інфекції. Ураховуючи епідемічну ситуацію з поліомієліту у світі та інтенсивність міграційних процесів, постійно існує загроза завозу „дикого” поліовірусу з тих територій, де продовжується його циркуляція.

1. Протягом 1998 - 2005 рр. ізольовано 848 штамів поліовірусу (585 - від людей, 263 - з об’єктів довкілля), які за результатами внутрішньотипової диференціації із застосуванням імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції були віднесені до вакциноспоріднених.

2. Випадки ВАПП реєструються як у реципієнтів ОПВ, так і в осіб, що її не отримували. Після поступового включення до схеми імунізації проти поліомієліту 1 - 2 перших доз ІПВ (з 2001 р.) має місце тенденція до стабілізації захворюваності (1 - 4 випадки на рік), зменшення серед захворілих у 2 рази дітей першого року життя, зниження в етіології провідної ролі поліовірусу типу 3 та підвищення - типу 2. Надано обґрунтування недоцільності внесення змін до критеріїв визначення випадка ВАПП у реципієнтів вакцини.

 3. Показано значення вакциноспоріднених поліовірусів в етіології гострих в’ялих паралічів, серозних менінгітів, інших нейроінфекцій, захворювань, що проходять під діагнозами ГКІ та ГРВІ. Основною групою ризику є діти віком до 2 років; їх питома вага серед пацієнтів, від яких ізольовано поліовіруси, становила 77,6 %. Для вікових груп 2 - 3, 4 - 6, 7 - 8, 9 - 14, 15 років і старше зазначений показник відповідно дорівнював 12,4 %, 2,3 %, 0,9 %, 4,0 % та 2,8 %.

4. Визначено роль дитячих дошкільних колективів у підтримці персистенції вакциноспоріднених поліовірусів з наступним набуттям ними епідеміологічного значення. За результатами аналізу щомісячної динаміки підвищенню частоти виділення поліовірусів від хворих на ГКІ передувало зростання інтенсивності їх циркуляції серед дітей дошкільних закладів.

5. У порівнянні з 1998 – 2001 рр. протягом 2002 – 2005 рр. спостерігається тенденція до зниження інтенсивності циркуляції вакциноспоріднених поліовірусів серед різних контингентів населення (р < 0,01 – р < 0,05) та в об'єктах довкілля (р < 0,05). Серед останніх провідне значення щодо інформативності вірусологічного моніторингу циркуляції „диких” та ПВВП належить стічним водам. Інші об’єкти довкілля доцільно досліджувати лише за епідемічними показаннями.

6. Обґрунтовано доцільність в умовах України зменшення критеріїв щодо груп ризику при визначенні „гарячого” випадку ГВП та необхідність удосконалення методів внутрішньотипової диференціації ізолятів поліовірусу з метою оцінки їх походження та ступеня генетичних відмінностей від вакцинних штамів. Розроблено рекомендації щодо удосконалення епідеміологічного нагляду за поліовірусною інфекцією, що увійшли до нормативних документів МОЗ України.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Задорожна В.І., Зубкова Н.Л., Демчишина І.В., Доан С.І. Вакциноасоці-йований паралітичний поліомієліт в Україні та шляхи його зниження // Проблеми військової охорони здоров’я: збірник наукових праць військово - медичної академії. - Київ, 2007. - Вип. 19. - С. 208 - 217.

 Особистий внесок - проведення лабораторного обстеження хворих на ВАПП та ГВП, аналіз захворюваності, узагальнення матеріалів.

1. Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Мойсеєва Г.В., Лауген Е.А., Крамарев С.О., Маричев І.Л., Михайленко Т.Ф., Приходько Є.Ф., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Доан С.І. Розповсюдження гострих в’ялих паралічів у період ерадикації поліомієліту // Сучасні інфекції. - 2001. - № 3 - С. 65 - 70.

 Особистий внесок – проведення лабораторного обстеження хворих на ГВП та аналіз захворюваності, узагальнення матеріалів.

1. Демчишина І.В., Задорожна В.І., Лауген Е.А. Ефективність епіде-міологічного нагляду за поліомієлітом у сучасних умовах  // Журнал ”Проблеми військової охорони здоров’я”. - 2007. - Вип. 19. - Київ. - С. 178 - 185.

 Особистий внесок - аналіз ефективності епідеміологічного нагляду за ГВП за стандартами ВООЗ, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Доан С.І., Лауген Е.А., Зубкова Н.Л., Бура Т.О. Глобальна ініціатива по ліквідації поліомієліту: успіхи та проблеми // Журнал ”Сучасні інфекції”. - 2003. - № 2. - С. 12 - 17.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження штамів поліовірусів, виділених на території України, проведення їх міжтипової диференціації, аналіз циркуляції поліовірусів серед інфекційних хворих з різними діагнозами та в об’єктах довкілля, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Доан С.І., Задорожна В.І., Демчишина І.В. Динаміка захворюваності на ентеровірусні менінгіти в Україні // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2004. - Київ. - Випуск 13, кн. 2. - С. 414 - 418.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження штамів поліовірусів, виділених на території України, проведення їх міжтипової диференціації, аналіз циркуляції поліовірусів серед інфекційних хворих з діагнозом серозний менінгіт, узагальнення матеріалів.

1. Задорожна В.І., Демчишина І.В., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Доан С.І., Бура Т.О. Історія поліомієліту в Україні та перспективи на майбутнє // Журнал ”Сучасні інфекції”. - 2005. - № 1. - С. 4 - 10.

 Особистий внесок - аналіз ефективності епідеміологічного нагляду за ГВП / поліомієлітом в Україні, узагальнення матеріалів.

1. Задорожна В.І., Доан С.І., Демчишина С.І., Зубкова Н.Л. Шляхи підвищення ефективності лабораторної діагностики в системі епідеміологічного нагляду за поліомієлітом та іншими ентеровірусними інфекціями // Журнал „Лабораторна діагностика”. - 2007. - № 1 (39). - С. 22 - 26.

 Особистий внесок - аналіз стану лабораторної діагностики ентеровірусних інфекцій, у тому числі поліомієліту, в Україні та визначення шляхів її удосконалення.

1. Фролов А.Ф., Сельникова О.П., Задорожная В.И., Доан С.И., Моисеева А.В., Демчишина И.В., Бондаренко В.И., Бурая Т.А. Иммунопрофилактика полиомиелита в Украине с исполь-зованием инактивированной вакцины // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. - 2005. - г. Москва. - № 1. - С. 49 - 57.

 Особистий внесок  – аналіз захворюваності на ВАПП та ГВП в Україні, визначення та порівняння їх епідеміологічних характеристик, узагальнення матеріалів.

1. Бондаренко В.І., Задорожна В.І., Доан С.І., Гриценко Л.М., Маричев І.Л., Демчишина І.В., Приходько Є.Ф. Характеристика вірусної контамінації води відкритих водоймищ України  // Журнал „Вода та водоочисні технології”. - 2002. - № 1. - С. 52 - 55.

 Особистий внесок – збір та узагальнення даних щодо вірусологічного дослідження проб води, лабораторне підтвердження виділених штамів поліо- та інших ентеровірусів та їх міжтипова диференціація, характеристика контамінації поліовірусами води відкритих водоймищ, підготовка до публікації.

1. Демчишина І.В., Приходько Є.Ф. Результати моніторингу циркуляції ентеровірусів серед населення та в об’єктах довкілля в Україні у 2002 році // Збірник матеріалів з питань діагностики вірусних інфекцій та їх імунопрофілактики. - Київ, 2003. - С. 15 - 17.

 Особистий внесок - аналіз поширеності поліовірусів серед населення та оцінка інтенсивності їх циркуляції в об’єктах довкілля, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Демчишина І.В. Роль вакциноспоріднених поліовірусів у виникненні гострих в’ялих паралічів у дітей в 2002 році // „Керовані інфекції: матеріали науково - практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15 травня 2003 р., м. Івано-Франківськ).- Тернопіль „Укрмедкнига”, 2003. - С. 69 - 70.
2. Демчишина І.В. Важливість ентеровірусного моніторингу об’єктів навколишнього середовища в постсертифікаційний період // Тези XIV з’їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів, Полтава. - 2004. - С. 55.
3. Демчишина І.В. Роль вакцинних поліовірусів у виникненні ВАПП та гострих в’ялих паралічів // Матеріали наради-семінару з актуальних питань роботи епідеміологічних відділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (31 жовтня - 01 листопада 2006 р., м. Вінниця). - Київ, 2006. - С. 21 - 23.
4. Доан С.І., Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Маричев І.Л., Зубкова Н.Л., Бура Т.О. Динаміка забруднення ентеровірусами водопровідної води // Матеріали науково – практичної конференції Між-народного водного форуму "АКВА Україна-2003", 4-6 листопада 2003 р. - Київ, 2003. - С. 234 - 235.

 Особистий внесок – збір даних щодо вірусологічного дослідження проб водопровідної води в різних адміністративних регіонах України, лабораторне підтвердження виділених штамів ентеровірусів, проведення їх ідентифікації, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Задорожная В.И., Доан С.И., Демчишина И.В., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Зубкова Н.Л. Выделение энтеровирусов от больных с острыми кишечными заболеваниями в Украине // Материалы І Международной конференции "Современные аспекты реабилитации в медицине", 23 - 25 сентября, 2003 г., Ереван. - Ереван, 2003. - С. 141.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження виділених штамів поліовірусів, проведення їх міжтипової диференціації, аналіз циркуляції поліовірусів серед хворих з діагнозом ГКІ, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Демчишина І.В., Приходько Є.Ф., Романюк О.В., Куцева В.В. Санітарно – вірусологічний моніторинг об’єктів довкілля // Матеріали наради-семінару з актуальних питань роботи епідеміологічних відділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (31 жовтня - 01 листопада 2006 р., м. Вінниця). - Київ, 2006. - С. 19 - 21.

 Особистий внесок – лабораторне підтвердження штамів поліовірусів та їх міжтипова диференціація, аналіз результатів моніторингу циркуляції поліовірусів серед населення та в об’єктах довкілля, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Некрасова Л.С., Свита В.М., Демчишина І.В., Приходько Є.Ф. Аналіз діяльності вірусологічних лабораторій санепідстанцій України за 2000 – 2001 рр. // Матеріали наради-семінару з актуальних питань роботи епідеміологічних відділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (24-25 квітня 2002 р., м. Дніпропетровськ). - Київ, 2002. - С. 24 - 30.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження та міжтипова диференціація штамів поліовірусів, виділених на території України, аналіз ефективності роботи вірусологічних лабораторій за розділом „поліо- та інші ентеровірусні інфекції”, надання рекомендацій, підготовка до публікації.

1. Задорожна В.І., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Бондаренко В.І., Бура Т.О. Захворюваність на вакциноасоційований паралітичний поліомієліт в Україні // Матеріали науково-практичної конференції «Вакцино-профілактика керованих інфекцій та її безпека», 13-14 квітня, 2006 р. - Київ, 2006 р. - С. 68 - 69.

 Особистий внесок - проведення лабораторного обстеження хворих на ВАПП в Україні, аналіз захворюваності на ВАПП у світі, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Доан С.І., Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Демчишина І.В., Ведмеденко В.В. Характеристика ентеровірусного забруднення води відкритих водоймищ України // Журнал „Вода та водоочисні технології”. - 2005. - № 4. - С. 32 - 35.

 Особистий внесок – збір та узагальнення матеріалів, надання характеристики забруднення поліовірусами води відкритих водоймищ, узагальнення матеріалів.

1. Задорожна В.І., Демчишина І.В., Ведмеденко В.В. Оцінка застосування інактивованої вакцини для профілактики вакциноасоційованого поліомієліту // Матеріали конференції “Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів”. - Київ, 2007. - С. 43 - 45.

 Особистий внесок - аналіз захворюваності на ВАПП та ГВП в Україні, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

1. Доан С.І., Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Лауген Е.А., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В. Інформативність обстеження хворих на ГРВІ в системі епіднагляду за ентеровірусними інфекціями // Матеріали конференції “Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів”. - Київ, 2007. - С. 83 - 84.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження виділених штамів поліовірусів та їх міжтипова диференціація, аналіз циркуляції поліовірусів серед хворих з діагнозом ГРВІ, узагальнення матеріалів.

1. Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В. Ентеровірусні менінгіти в Україні // Матеріали конференції “Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів”. - Київ, 2007. - С. 84 - 85.

 Особистий внесок - лабораторне підтвердження виділених штамів поліовірусів та їх міжтипова диференціація, визначення етіологічної ролі поліовірусів при серозних менінгітах, узагальнення матеріалів.

1. Некрасова Л.С., Свита В.М., Приходько Є.Ф., Демчишина І.В. Лабораторний контроль за циркуляцією поліо- та інших ентеровірусів серед здорових дітей в Україні у 1998 - 2000 рр. // Матеріали ІІІ міжнародної конференції „Біоресурси та віруси”. - Київ, 2001. - С. 49.

 Особистий внесок – лабораторне підтвердження штамів поліовірусів, виділених на території України від здорових дітей, проведення їх міжтипової диференціації, аналіз циркуляції поліо- та інших ентеровірусів, узагальнення матеріалів, підготовка до публікації.

**АНОТАЦІЇ**

 Демчишина І.В. Циркуляція вакциноспоріднених поліовірусів в умовах ерадикації поліомієліту. - Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.02.02 - епідеміологія. - Державна установа „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України", Київ, 2008.

 У дисертації вперше показано, що на тлі ерадикації „дикого” поліовірусу на території України продовжується широка циркуляція вакциноспоріднених поліовірусів (ВСПВ) та має місце включення їх до епідемічного процесу поліовірусної інфекції. Визначено епідеміологічні особливості вакциноасоційованого поліомієліту у динаміці. Простежено їх зміни на тлі застосування інактивованої поліомієлітної вакцини. Встановлено необхідність удосконалення методів внутрішньотипової диференціації ізолятів поліовірусу з метою оцінки їх походження та ступеня генетичних відмінностей від оригінальних штамів Себіна.

 В роботі визначено роль ВСПВ в етіології гострих в’ялих паралічів (ГВП) у дітей в ерадикаційний та післяерадикаційний періоди. Показано тенденцію до зростання випадків ГВП, пов’язаних у часі з імунізацією оральною поліомієлітною вакциною. Доведено, що серед дітей дошкільних дитячих закладів має місце постійна циркуляція ВСПВ з тенденцією до зниження у старших дошкільних вікових групах. Визначено, що найбільшою групою ризику щодо поліовірусної інфекції, пов’язаної з ВСПВ, з будь-якою формою клінічного прояву залишаються діти віком від народження до 2 років, питома вага яких серед інфекційних хворих, від яких ізольовано поліовірус, становить 77,6 проти 41,3 % серед здорових. Встановлено циклічність у циркуляції поліовірусів різних типів. Розроблено рекомендації щодо удосконалення епідеміологічного нагляду за поліовірусною інфекцією на сучасному етапі.

 **Ключові слова:** вакциноспоріднені поліовіруси, епідеміологічний нагляд, поліомієліт, гострий в’ялий параліч, вакциноасоційований паралітичний поліомієліт, оральна поліомієлітна вакцина.

 Демчишина И.В. Циркуляция вакцинородственных полиовирусов в условиях эрадикации полиомиелита.- Рукопись.

 Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.02 - эпидемиология. - Государственное учреждение „Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины", Киев, 2008.

 В диссертации впервые показано, что на фоне эрадикации „дикого" полиовируса на территории Украины продолжается широкая циркуляция вакцинородственного полиовируса (ВРПВ), и имеет место включение его в эпидемический процесс полиовирусной инфекции. Определены эпидемиологические особенности вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в динамике. Прослежены их изменения на фоне применения инактивированной полиомиелитной вакцины. Установлена необходимость усовершенствования методов внутритиповой дифференциации изолятов полиовирусов с целью оценки их происхождения и степени генетических отличий от оригинальных штаммов Сэбина.

 Работа посвящена определению роли ВРПВ в этиологии острых вялых параличей (ОВП) у детей в период до и после эрадикации полиомиелита. Показана тенденция к росту случаев ОВП, связанных во времени с иммунизацией оральной полиомиелитной вакциной. Доказано, что среди детей дошкольных детских заведений имеет место постоянная циркуляция ВРПВ с тенденцией к снижению в старших дошкольных возрастных группах. Определено, что наибольшей группой риска, относительно полиовирусной инфекции, связанной с ВРПВ с любой формой клинического проявления, остаются дети в возрасте от рождения до 2 лет. Их удельный вес среди инфекционных больных, от которых изолирован полиовирус, составляет 77,6 против 41,3 % среди здоровых. Установлена цикличность в циркуляции полиовирусов разных типов. Разработаны рекомендации в отношении усовершенствования эпидемиологического надзора за полиовирусной инфекцией на современном этапе.

 **Ключевые слова**: вакцинородственные полиовирусы, эпидемиологичес-кий надзор, полиомиелит, острый вялый паралич, вакциноассоциированный паралитический по-лиомиелит, оральная полиомиелитная вакцина.

 Demchyshyna I.V. Circulation of vacсine-like polioviruses in the conditions of eradication poliomyelitis. - Manuscript.

 Dissertation for a degree of candidate of medical sciences on speciality 14.02.02 - epidemiology. - State establishment „Institute of epidemiology and infectious diseases named L.V. Gromashevsky of Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2008.

 In dissertation first it is shown that on a background eradication of „wild" polioviruses on territory of Ukraine proceeds wide circulation of vaccine-like polioviruses and the inclusion of him to the epidemic process of polioviruses infection take place. Epidemiology features of the vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) are certain in a dynamics. Their changes were traced on a background of the application of an inactivated polio vaccine. The necessity of improvement of methods of intertype’s differentiation of polioviruses strain is set with the purpose of estimation of their origin and degree of genetic differences from vaccine-like strains.

 Work is devoted to determination of role of vaccine-like polioviruses in etiology acute flaccid paralyses (AFP) at children in eradication and after eradication period. A tendency is shown to growth of the cases AFP, linked in time with immunization oral polio vaccine (OPV). It is led to, that among the children of preschool child's establishment’s permanent circulation of vaccine-like polioviruses with a tendency to the decline in senior preschool age-old group takes place. Most numeral among patients on AFP (on the whole) the group of children turned out the first three years of life, specific gravity of which were 44,8 %. The maximal amount of cases AFP is registered among children, that got 4 and 5 inoculations OPV (17,8 but 20,5 %), that testifies in behalf of their no enteroviruses etiology. On the basis of analysis of duration of time, that passed after the receipt the last dose OPV and origin AFP at patients, which polioviruses is isolated from, the epidemiology validity of term is confirmed, that 4 - 35 days are evened and used as one of criteria of establishment of diagnosis VAPP at the recipients of OPV. The increase of etiologic role of no polio enteroviruses is set in morbidity on the AFP children under 15 years. Among polioviruses, isolated from patients on AFP, predomination of virus of type is marked 3 (44,9 %), that is explained by it most changeability on comparison with the vaccine viruses of other types and lowest levels of specific immunity.

 It was certain, that by most group of risk, in relation to the polioviruses infection related to vaccine-like polioviruses with any form of clinical display, there were children in age from birth to 2 years, specific gravity of which among infectious patients, which polioviruses is isolated from, makes 77,6 against 41,3 % among healthy. A recurrence is set in circulation of polioviruses different types. There was the even distributing of specific gravity of the types of polioviruses, selected from infectious patients: type 1 - 30,7 %, type 2 - 32,2 % and type 3 - 37,1 %. Among inspected the group of patients with sharp intestinal infections turned out most numeral (36,7 %). Recommendations are developed in relation to the improvement of epidemiology supervision after a polioviruses infection on a modern stage.

 **Key words**: vaccine related polioviruses, epidemiology supervision, poliomyelitis, acute flaccid paralysis, vaccine associate paralytic poliomyelitis, oral polio vaccine.

1.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>