

КРИТОСПОРИДИОЗ: НОВА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА. ПРИНЦИПОВІ ШЛЯХИ РОЗВ'ЯЗАННЯ (СТИСЛИЙ АНАЛІЗ НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНОЇ ТА ПАТЕНТНОЇ ІНФОРМАЦІЇ)

С.І. Похил¹, І.І. Торяник^{1,2}, О.М. Тимченко¹,
Н.А. Чигиринська¹, І.А. Костиця¹, Т.А. Торак², С.А. Чермерис³

¹ ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»

² Харківський національний медичний університет МОЗ України

³ КЗ «Кам'янська ФЛ міська лікарня № 7 ДОР»

Актуальність проблеми дослідження. Нині ВООЗ та більшістю країн світу (у тому числі – і з високим, середнім та низьким рівнем соціально-економічного розвитку) криптоспоридіоз визнано глобальною, транснаціональною проблемою, яка характеризується значним негативним впливом на соціально-медичну, ветеринарну, економічну та екологічну сфери діяльності людей [10, 11, 12, 13]. У зв'язку із чим в останні роки значно зросла інтенсивність наукових досліджень за проблемою боротьби із криптоспоридіозом, у тому числі – спрямованих на удосконалення існуючих та створення нових методів діагностики цього захворювання у людей [11, 14, 17].

Найбільш активно наукові розробки, що стосуються методів лабораторної діагностики, лікування та профілактики поширення криптоспоридіозу серед людей, проводяться у країнах Великої сімки (США, Канада, Японія, Німеччина, Франція, Великобританія, Італія), розвинутих країнах Західної Європи (Бельгія, Нідерланди, Люксембург, Швейцарія, Австрія, Швеція, Норвегія, Фінляндія, Данія, Іспанія, Польща, Греція, Ірландія), Китаї, Південній Кореї, Австралії, Росії [8, 12, 14, 18, 19]. У зазначених країнах відносно часто діагностуються випадки захворювання людей на цей паразитоз, створюються та патентуються різні засоби (для збагачення клінічного матеріалу і підвищення контрастності забарвлення паразитів з метою їх мікроскопічного виявлення, діагностичні препарати криптоспоридійних природних антигенів, штучно створені поліпептиди із специфічними антигенними детермінантами, антитіла проти них, нуклеотидні послідовності генів, праймерів та діагностичних зондів, рекомбінантні молекули ДНК/РНК, живі носії рекомбінантних молекул нуклеїнових кислот, набори реагентів для ампліфікації за допомогою ПЛР визначених фрагментів геному збуд-

ників, поживні середовища для вирощування паразитів *in vitro* та інше) і способи (мікроскопічні, культуральні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інші) лабораторної діагностики криптоспоридіозу [13, 19]. При цьому США є беззаперечним лідером за вказаним напрямком досліджень. У США на проведення тематичних наукових розробок для підвищення ефективності боротьби із криптоспоридіозом виділяються значні бюджетні кошти і фінансові ресурси (гранти) приватних фондів, наприклад: Міністерство сільськогосподарства США (Department of Agriculture USA) виділяє (починаючи із 2009 року) дослідникам школи суспільної охорони здоров'я університету штату Іллінойс грант у сумі 600,0 тис. \$ для розробки способів зниження ризику зараження криптоспоридіями, токсоплазмами, мікобактеріями та іншими патогенами паразитарних/бактеріальних інфекцій ВІЧ-інфікованих та хворих на СНІД; Національний інститут здоров'я та підтримки малого інноваційного бізнесу і фази досліджень США (National Institute of Health Small Business Innovation and Research USA) надав у 2016 році науковцям «BioDetection Instruments Inc.» грант у 150,0 тисяч \$ для розробки швидкого способу детекції збудників криптоспоридіозу у воді та в зразках іншого досліджуваного матеріалу; фонд Біла і Мелінди Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation) надав у 2015 році науковцям університету Торонто (Канада) і університету Макгілла (США) додатковий грант у 5 мільйонів \$ для продовження досліджень біологічних властивостей криптоспоридій, розробки методів їх вирощування *in vitro* та створення нових етіотропних препаратів для лікування обумовлених ними захворювань (у цілому ж на проведення наукових досліджень з проблематики криптоспоридіозу починаючи із 2012 року, даним фондом різним колективам фахівців виділено майже 12 мільйонів

§), тощо [15, 17]. Відносно більш повні і своєчасно отримані епідемічні дані спостережень за криптоспоридійними інвазіями на підконтрольних територіях (де реєстрацію і розслідування спорадичних та спалахів групових їх випадків розпочато у 1995 році), а також результати аналізу ефективності випробуваних різних методів діагностики, лікування та профілактики криптоспоридіозу дозволили органам охорони здоров'я США об'єктивно оцінити рівень загрози його поширення, визначити критично важливі фактори проблеми, розробити адекватні, науково обґрунтовані заходи боротьби із цим паразитозом (наприклад, стандарти якості води питного і рекреаційного призначення, методи досліджень та критерії її біобезпечності для запобігання поширенню криптоспоридіозу) і суттєво зменшити загальні негативні суспільні наслідки впливу останнього [7, 8, 12, 18].

Стан розробки проблеми закордоном. Фахівцями Центру контролю і профілактики хвороб США (CDC USA) були розроблені вимоги дефініції (визначення) випадків захворювання людей на криптоспоридіоз, які з урахуванням отримуваних нових наукових даних постійно удосконалюються (CDC. Cryptosporidiosis. Case-definition, 1995, 1998, 2009, 2011, 2012, 2015) [17]. На початок 2016 року діють наступні вимоги CDC USA дефініції випадку криптоспоридіозу людини (CDC. Cryptosporidiosis. Case-definition, 2016). Особи з клінічно наявним/лабораторно детектованим криптоспоридіозом чи епідемічно пов'язані із вірогідними випадками (діагностованими з використанням імунохроматографічної картки, експресної тест-картки або лабораторним тестом із невідомим методом) не можуть бути класифіковані як вірогідний випадок, а повинні розглядатись тільки в якості підозрілого випадку [10, 13]. Донині вже значна кількість іноземних компаній та фірм здійснює комерційне виробництво різних типів тест-систем для діагностики криптоспоридіозу у людей і тварин. Найбільш розрекламованими на світовому ринку є тест-набори для виявлення клітин криптоспоридій, їх антигенів та геномів: методами світлової та флуоресцентної мікроскопії «Polysciences, Inc.» (400, Valley Road, Warrington, PA 18976, USA, фірмова назва наборів «AFB Kinyoun Kit (Cold Method)» і «AFB Rhodamine-Auramin Kit (Fluorescent)», відповідно); методами РІФ та імунохроматографії «Meridian Bioscience Inc.» (3471, River Hills Drive, Cincinnati, OH 45244, USA, оригінальні назви тест-систем «MERIFLUOR® Cryptosporidium/Giardia» і «ImmunoCard® STAT! Cryptosporidium/Giardia»,

відповідно); методами ІФА – «Termo Fisher Scientific Inc.» (81, Wyman St., Waltham, MA, 02451, USA, оригінальна назва діагностичного набору «ProSpecT™ Giardia/Cryptosporidium Microplate Assay»), «Savyon Diagnostics Ltd.» (3, Habosem St., Ashdod, 77610, Israel, оригінальні назви тест-систем «CoproELISA Cryptosporidium» і «CoproELISA Gardia-Cryptosporidium»), «Seradyn Inc.» (7998, Georgetown Rd.#1000, Indianapolis, Marion, Indiana, USA, фірмова назва діагностичного набору «Color Vue-Cryptosporidium»), «Medical Cheral Corp.» (19430, Van Ness Avenue, Torrance, California, 90501, USA, оригінальна назва тест-системи «PARA-TECT™ Cryptosporidium Detection Microwell ELISA Directions»), «IVD Research Inc.» (5909, Sea Lion Place, Suite D, Calsbad, CA 92008, USA, оригінальна назва діагностичного набору «LMD laboratories' Cryptosporidium Antigen Detection ELISA»), «DACO Corp.» (8825 S., 18th St., Kent, WA 98031, USA, фірмова назва тест-системи «IDEIA Cryptosporidium»); методами ПЛП «NORGEN BIOTEK Corp.» (3430, Schmon Parkway, Thorold, ON, L2V 4Y6, Canada, оригінальна назва діагностичного комплекту реактивів «Cryptosporidium RT-PCR Detection Kit» та інші [12, 13, 18, 19].

Найбільш активно методи лабораторної діагностики криптоспоридіозу розроблюються науковцями таких установ: Division of Parasitic Diseases of Centers Control and Prevention (1600, Clifton Road, Atlanta, GA 30329-4027, USA); Division of Infectious Diseases, Cummings School of Veterinary Medicine at Tufts University (136 Harrison Ave., Boston, MA 02111, USA); School of Medicine at Hopkins University (1800 Orleans Ave., Baltimore, MD 21205, USA); Department of Medical Microbiology and Immunology, Creighton University (2500, California Plaza, Omaha, NE 68102, USA); Environmental Microbial Food Safety Laboratory USDA (10300, Baltimor Ave., BLDG. 173, Beltsville, MD 20705, USA); Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch (301, University Blvd., Galveston, TX 77555, USA); Cryptosporidium Reference Unit, Public Health Wales, Singleton Hospital (Swancea SA2 8QA, UK); Biomedical Research Centre, Norwich School of Medicine, University East Anglia (Norwich Research Park, Norwich, Norfolk, NR4 7TJ, UK); Microbiology Unit, Bambino Gesù Pediatric Hospital, Institute (Piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma, Italy); Laboratory of Parasitology-Mycology, Saint-Louis Hospital (1 Ave. Claude Vellefaux, Paris, 75475, France) [14, 15, 17]. ANOFEL-Cryptosporidium National Network (Institut Pasteur de Lille, UMR CNRS 8204, Lille, U1019, France); Medizinisch-Diagnostisches

Gemeinschaftslabor Prof. Gisela Enders und Partner (Rosenbergstrasse 85, Stuttgart, 70193, Germany); Department of Microbiology and Hygiene, Charit -Universit tsmedizin Berlin (Charit platz, 1, Berlin, 10117, Germany).

Стан розробки проблеми в Україні. В Україні сучасні методи лабораторної діагностики криптоспоридіозу у людей не розроблені [7, 8]. Окремі дослідження, які виконано фахівцями сфери охорони здоров'я за тематикою лабораторної діагностики криптоспоридіозу у людей, ґрунтуються виключно на використанні мікроскопічного методу виявлення ооцист паразитів у нативних мазках зразків біологічного матеріалу, забарвлених за методом Павласека та/або Ціль-Нільсеном, що характеризуються технічною простотою відтворення, але низьким рівнем чутливості ($\geq 10^4$ ооцист/г фекалій) та неспроможністю ідентифікувати види криптоспоридій [3, 8]. Донині статистично-достовірні відомості як відносно рівня захворюваності на криптоспоридіоз населення України у цілому, так і серед груп високого ризику (діти молодшого віку до трьох років, ВІЛ-інфіковані та хворі на СНІД, фермери і працівники тваринницьких ферм та комплексів, мандрівники і туристи (у тому числі, секс-туризм), які відвідували країни/регіони із високим рівнем ендемічної захворюваності на криптоспоридіоз та інші) відсутні. Проте, вибірково-обмежене дослідження захворюваності на криптоспоридіоз населення України у 2001–2007 роках, яке було виконано фахівцями ветеринарної медицини, показало, що кількість інвазованих паразитами людей у Хмельницькій області сягало 26,9%, у Житомирській – 23,3%, у Миколаївській – 20,8%, у Одеській – 6,9% , а у Луганській – 4,4%. При дослідженнях фахівцями клініки «Медиком» м. Кривий Ріг 889 зразків фекалій від людей на наявність криптоспоридій було виявлено ооцисти паразитів у 19,9% обстежених дітей та у 20,7% обстежених дорослих [1, 4, 6, 8]. Крім того, медпрацівники КЗОЗ «Криворізький протитуберкульозний диспансер №2» і «Криворізька інфекційна лікарня №1» при обстеженні 89 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з діареєю і 100 ВІЛ-інфікованих пацієнтів без діареї виявляли ооцисти криптоспоридій у їх фекаліях із частотою 12,4 і 1,0%, відповідно [3]. Залишаються нез'я-

сованими питання щодо найбільш клінічно-значущих (домінуючих) у патології людини видів криптоспоридій, що характеризуються особливостями біологічних властивостей (фенотипових, генетичних, патогенних), епідемічного процесу та клінічних форм перебігу обумовлених ними захворювань. Працівники різних спеціальностей медичної галузі недостатньо поінформовані про ризики захворювання на криптоспоридіоз людей, клінічні прояви цієї хвороби, сучасні досягнення і можливості здійснення її діагностики, лікування та профілактики. Раніше в Україні не проводились відповідні тематичні дослідження, і тому донині відсутні науково обґрунтована оцінка соціально-медичної значущості криптоспоридіозу та необхідні наукові дані для прийняття адекватних заходів для боротьби з цим паразитозом [2, 4, 5].

Навпаки, фахівці ветеринарної медицини в Україні добре обізнані із криптоспоридійними інвазіями у сільськогосподарських і домашніх тварин (великої рогатої худоби, свиней, овець, кіз, коней, домашньої птиці, собак та інших). Науковцями ветеринарної медицини виконано і захищено докторські і кандидатські дисертації [1, 2, 4] з тематики вивчення епізоотій та клінічних проявів криптоспоридіозу у сільськогосподарських і домашніх тварин, розробці методів діагностики у останніх цієї протозойної інвазії, створення і застосування засобів для лікування та профілактики криптоспоридіозу у тварин [6–8].

Отже, криптоспоридіоз як в Україні, так і в цілому у світі видається доволі новою та малодослідженою медико-соціальною проблемою, що потребує свого якомога найшвидшого розв'язання. Певних перспектив у цьому напрямку, за свідченнями науково-теоретичних джерел, отримано колегами із гуманної (ветеринарної) медицини. Однак вони носять розрізнений неузагальнений характер, стосуються епізоотології хвороби та окремих аспектів лабораторної діагностики. Лікарі на сучасному етапі вивчення криптоспоридіозу розглядають його як захворювання маркерне/коморбідне, що спонукається потужним імунодепресивним стресом на тлі якого формується своєрідний симптомокомплекс з характерними рисами паразитозу.

Список літератури

1. *Богач М.В. Кишкові інвазії індиків (поширення, діагностика, патогенез, профілактика): автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.11 / М. В.Богач; Укр. акад. аграр. наук, ННЦ "Ін-т експерим. і клініч. вет. медицини". – Харків, 2008. – 39 с.*

2. Бородай А.Б. Епізоотологія та патогенетична терапія криптоспоридіозу телят у зоні Лісостепу України: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.11 / А. Б. Бородай; Укр. акад. аграр. наук, Ін-т експерим. і клініч. вет. медицини. — Харків, 2004. — 20 с.
3. Варфоломієва Ю.В. Досвід діагностики криптоспоридіозу у ВІЛ-інфікованих хворих / Ю.В. Варфоломієва, Т.І. Трюханова, В.В. Овсяннікова, В.В. Терещенко: [Електронний ресурс]. URL: http://www.rusnauka.com/4_NIC_2016/Medecine/12_207273.doc.htm
4. Коваленко Г.А. Криптоспоридіоз домашньої птиці (поширення, патогенез, профілактика): автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.11 / Г.А. Коваленко; Львівський нац. ун-т вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. — Львів, 2015. — 21 с.
5. Неволько О.М. Заходи профілактики криптоспоридіозу / О.М. Неволько, М.М. Супрун // Ветеринарна Медицина України. — 2009. — № 1. — С. 13–15.
6. Полетаєва Є.І. Поширення криптоспоридіозу свиней (огляд літератури) / Є.І. Полетаєва // Ветеринарна медицина. — 2010. — Вип. 93. — С. 327–330.
7. Поширення криптоспоридіозу тварин в Україні / В.В. Журенко, Н.М. Сорока // Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. — К., 2012. — Вип. 172. — С. 22–25.
8. Шулежко В.С. Криптоспоридиоз: диагностика и интерпретация результатов исследования / В.С. Шулежко, В.Г. Снисаренко: [Електронний ресурс]. URL: <http://www.mif-ua.com/article/22203>.
9. Bouzid M. Cryptosporidium Pathogenicity and Virulence / M. Bouzid, P.R. Hunter, R.M. Chalmers, K.M. Tyler // Clin. Microbiol. — 2013. — V. 26, N 1. — P. 115–134.
10. Chalmers R.M. Cryptosporidium from laboratory diagnosis to surveillance and outbreaks / R.M. Chalmers // Parasite. — 2008. — V. 15, N 3. — P. 372–378.
11. Chalmers R.M. Waterborne outbreaks of cryptosporidiosis / R.M. Chalmers // Ann. Ist. Super Sanita. — 2012. — V. 48, N 4. — P. 429–446.
12. Checkley W. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium / W. Checkley, A.C. White, D. Jaganath et al. / The Lancet Infectious Diseases. — 2014. — P. 1–20.
13. Cryptosporidiosis. Laboratory Identification of Public Health Concern (DPDx): [Електронний ресурс]. URL: <http://cdc.gov/dpdx/cryptosporidiosis/dx.html>
14. Hunter P.R. Epidemiology and Clinical Features of Cryptosporidium Infection in Immunocompromised Patients / P.R. Hunter, G. Nichols // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — V. 15, N 1. — P. 145–154.
15. Ghazy A.A. Cryptosporidiosis in Animals and Man: 1. Taxonomic Classification, Life Cycle, Epidemiology and Zoonotic Importance / A.A. Ghazy, S. Abdel-Shafy, R.M. Shaapan // Asian Journal of Epidemiology. — 2015. — V. 8, N 3. — P. 48–63.
16. Ignatius R. Highly specific detection of Cryptosporidium spp. oocysts in human stool samples by undemanding and inexpensive phase contrast microscopy / R. Ignatius, T. Klemm, S. Zander S. et al. // Parasitol. Res. — 2016. — V. 115, N 3. — P. 1229–1234.
17. Painter J.E. Cryptosporidiosis Surveillance — United States, 2011–2012 / J.E. Painter, M.C. Hlavsa, S.A. Collier, L. Xiao et al. // Zoon. Inf. — 2015. — V. 64, N 3. — P. 15–25.
18. Putignani L. Global Distribution, Public Health and Clinical Impact of the Protozoan Pathogen Cryptosporidium / L. Putignani, D. Menichella // Interdisciplinary Perspectives on Inf. Diseases. — 2010. — N 7. — P. 1–39.
19. Tzipori S. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease / S. Tzipori, H. Ward // Microbes and Infection. — 2002. — V. 4. — P. 1047–1058.

Реферат

КРИПТОСПОРИДИОЗ: НОВАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА. ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ (СЖАТЫЙ АНАЛИЗ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ И ПАТЕНТНОЙ ИНФОРМАЦИИ)

С.И. Похил, И.И. Торяник,
О.М.Тимченко, Н.А. Чигиринская,
И.А. Костира, Т.А. Торак,
С.А. Чемерыс

Статья посвящена изучению широкого спектра научно-теоретической, методологической, патентной информации по медико-социальным проблемам криптоспоридиоза. Авторами доказана актуальность существующей проблемы исследования. Итоги обобщаются цифровым материалом.

Ключевые слова: криптоспоридиоз, медико-социальные аспекты, пути разрешения, научно-теоретическая, патентная информация.

Адреса для листування

Т.О. Торак
E-mail: kamish_in@ukr.net

Summary

CRYPTOSPORIDIOSIS: A NEW MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM. THE PRINCIPAL WAY OF DECISION (BRIEF ANALYSIS OF SCIENTIFIC, THEORETICAL AND PATENT INFORMATION)

S.I. Pokhil, I.I. Torianik,
Ye.N. Timchenko, N.A. Chigirinskaya,
I.A. Kostyria, T.O. Torak,
S.A. Chemerys

The article deals with the study of wide spectrum scientific and theoretical, methodological, patent information to medical and social problems of cryptosporidiosis. The authors prove the presence of actuality acute problem. The outcomes of researches are generalized with numerical material.

Keywords: cryptosporidiosis, medical and social aspects, scientific and theoretical, patent information.