

© Коваль Т.І., Катрушов О.В., Байбарза А.А., Матвієнко Т.М., Михайлець М.С.

УДК 614.3+615.324

## ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ВИРОБНИЦТВОМ БІОПРЕПАРАТІВ, У ЗВ'ЯЗКУ З МОЖЛИВИМ ІНФІКУВАННЯМ ПРІОНАМИ

Коваль Т.І., Катрушов О.В., Байбарза А.А., Матвієнко Т.М., Михайлець М.С.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Изучена возможность инфицирования прионами препаратов, изготовленных из органов убойного крупного рогатого скота. Проведено санитарное обследование цеха по изготовлению биопрепаратов на Полтавском мясокомбинате. Установлено, что отсутствие предубойной экспертизы скота и контроля микробиологической безопасности, а также сама технология изготовления гормональных препаратов (тиреоидин, адюрекрин) не исключает возможности их инфицирования прионами. Обосновывается необходимость введения эпидемиологического надзора за прионовыми инфекциями.*

Пріонові інфекції – це група нейродегенеративних захворювань, етіологічним агентом яких є пріони. При дослідженні пріонів у їхньому складі не було знайдено нуклеїнових кислот і в даний час доведено, що пріони – білки [5,9].

Своєрідність епідеміологічного процесу при пріонових інфекціях полягає в тому, що завжди залишаючись інфекціями, вони можуть проявлятися як епідемії (куру), епізотії (спонгіоформна енцефалопатія корів), спорадичні випадки і як сімейні хвороби [3,7].

Пріонові інфекції були діагностовані у людей і ряду видів тварин: овець, кіз, оленів, норок, кішок, великої рогатої худоби [2,3].

Всі пріонові захворювання мають подібні риси: тривалий інкубаційний період (до 30 років), повільно прогресуючий плин, патологічні зміни спонгіоформного характеру винятково в головному мозку. Характерна також відсутність ознак запалення та імунної відповіді. Методів лікування поки що не знайдено, закінчується захворювання завжди летально [2,6,9].

Трансмісія пріонів можлива аліментарним і ятрогеним шляхом. Розвиток захворювання безпосередньо залежить від шляху передачі. Так, при інтрацеребральному шляху інфікування інкубаційний період триває декілька місяців, а при аліментарному зараженні – до 30 років, і доза агента повинна бути набагато більше [5,6].

Особливу увагу звертає на себе стійкість пріонів до різних впливів: кип'ятіння, дії протеаз, ферментів, ультрафіолетового й іонізуючого випромінювання. ВОЗ пропонує нам наступні методи інактивації пріонів:

- автоклавування при 138°C протягом 60 хвилин при 2 атмосферах;
- обробка 1N содовим розчином протягом 60 хвилин при 20° С;
- обробка гіпохлоридом натрію (2% вільний хлор) протягом 60 хвилин при 20° С;
- обпалювання полум'ям інструментарію, металу [1].

Проблема пріонових інфекцій одержала останнім часом велику відомість у зв'язку з епідемією

спонгіоформної енцефалопатії корів у Великобританії.

Ця нова нозологічна форма з групи пріонових інфекцій уперше була діагностована в листопаді 1986 року [2]. G.Wells (1994) і співавтори в рамках проведеного епізоотологічного нагляду установили нейродегенеративну патологію у великої рогатої худоби (ВРХ) із характерними губкоподібними змінами в головному мозку, ідентифіковану ними як скрепіподібна хвороба і яка одержала згодом назву "спонгіоформна енцефалопатія корів" (СЕК). До 1996 року загальна кількість підтверджених випадків СЕК у Великобританії складала 160034 (більш 1/30 популяції дорослого ВРХ у країні) [6,8]. У 1988 році СЕК була оголошена як особливо небезпечна хвороба [2,11].

За останні 10 років СЕК була зареєстрована і в інших країнах: Канаді, Данії, Німеччині, Італії, Омані, Франції, Швейцарії [1]. Однак у багатьох країнах (у тому числі й в Україні) офіційний епізоотологічний нагляд за СЕК не проводиться.

G. Wells, A. Scott (1987) провели ретельний аналіз виникнення СЕК і припустили, що це результат інвазії скрепіподібного агента в сприйнятливую популяцію, якою виявилася ВРХ. Вік тварин указав на час розвитку ситуації – 1981-1982 р. Виявилось, що в цей час на 37 із 39 утильзаводах, зайнятих виробництвом м'ясо-кісткової муки (МКМ), були радикально змінені режими переробки сировини тваринного походження. Зокрема, була виключена екстракція жиру органічними розчинниками. Сухі або тверді залишки після "неекстракційного" відділення рідкого жиру, що утворюються при автоклавуванні, стали широко застосовуватися в якості одного з джерел МКМ. Процеси переробки передбачали режими із максимальною температурою 124° С і експозицією від 10 до 35 хвилин. Географічна приуроченість технологічних змін у виробництві МКМ збіглася з нозогеографією СЕК [8].

Було встановлено, що в сировині для МКМ досить велика частка овечого матеріалу (більш 15%). Губкоподібні зміни в мозку загинувших корів виявилися ідентичні таким при скрепі. Потім інфекційна природа СЕК була підтверджена при екс-

периментальному зараженні мишей, свиней, кіз, овець, норок [2].

Існує ще одна теорія розвитку епідемії СЕК. Purdey M. (1994) припускає, що причиною епідемії стало застосування фталіміда (фосфороорганічного пестициду), що у свою чергу викликав конформаційні зміни в молекулі PrPc або з'явився мутагенним чинником, що привів до порушення нормального синтезу PrPc [10,11].

При дослідженні цієї епідемії були виявлені факти, які насторожують.

По-перше, були отримані експериментальні докази передачі пріонів від корови до теляти. Частота такої передачі дорівнює 10% [1].

По-друге, були виявлені нові види пріонових захворювань у тварин. Після 1986 року, в основному у Великобританії, зареєстровані спонтанні випадки захворювань у зоопаркових копитних (ньяли, куду, канни), домашніх кішок, пум, гепардів. У якості джерела зараження передбачаються продукти бичачого походження, що додаються в корм цим тваринам [1,6,7].

Крім того, протягом декількох останніх років у 32 пацієнтів у Великобританії й у 1 пацієнта у Франції був встановлений новий варіант хвороби Крейцфельда-Якоба (ХКЯ). Класична ХКЯ має спорадичний, рідше спадковий характер, середній вік хворих — 64 роки, тривалість захворювання — 5-7 місяців. Новий варіант ХКЯ спостерігався в особі від 17 до 41 роки, а тривалість клінічного періоду складала в середньому 14 місяців. Найбільше ймовірною причиною виникнення нового варіанта ХКЯ є вживання в їжу м'яса великої рогатої худоби, хворого СЕК. В даний час підтверджена можливість подолання міжвидового бар'єра пріонами від великої рогатої худоби до людини при аліментарному шляху передачі. Це питання було вирішено на підставі результатів порівняльного вивчення властивостей штамів інфекційних пріонових білків, отриманих від: 1) хворих із класичним варіантом ХКЯ; 2) хворих із новим варіантом ХКЯ; 3) корів, що загинули від СЕК. Виявилося, що по трьом показникам (тривалість інкубаційного періоду експериментально заражених мишей, швидкість їхньої загибелі і профіль враження ЦНС), характерних для коров'ячого штаму, подібність виявляється тільки зі штамми, виділеними від загиблих від нового варіанту ХКЯ [5,7].

Для боротьби з епідемією у Великобританії були застосовані жорсткі засоби. Так, у 1989 році була введена законодавча заборона на використання в харчових цілях бичачих субпродуктів: головного і спинного мозку, тімуса, мигдалин, селезінки і кишечника. Крім того, повинна бути знищена уся велика рогата худоба старше 30-місячного віку (на 15 червня 1996 р. було забито 100000 голів) [1,2].

Не варто забувати і про можливість ятрогенного інфікування пріонами. Існують достовірні факти захворювання ХКЯ: до 1998 року відомо про 94

випадки інфікування після прийому гормону росту, 4 — після вживання гонадотропного гормону, 69 випадків після пересадження твердої мозкової оболонки, 3 — після пересадження рогівки, 4 — зв'язані з використанням недостатньо знезараженого нейрохірургічного інструментарію і 2 — з електродами для стереоелектроенцефалографії [4].

У країнах Європи в даний час заборонений випуск гормонів із людських гіпофізів, що послужили причиною масового ятрогенного інфікування. Однак, існує значний ризик ятрогенного зараження через гормони, ферменти й інші медичні препарати, що виготовляються з органів великої рогатої худоби [2,3].

Відсутність у нашій країні епізоотологічного й епідеміологічного нагляду за пріоновими інфекціями рано чи пізно може привести до розвитку важких епідемічних наслідків у плані поширення пріонових хвороб.

Групу ризику складають люди, що контактують із зараженим матеріалом або хворими пріоновими інфекціями. Це ветеринарні і медичні хірурги, патологоанатоми, студенти медичних навчальних закладів, ветсанексперти, працівники м'ясопереробної промисловості і інші. Загальні принципи безпеки для осіб із цієї групи повинні відповідати таким при СНІДі і гепатиті В. У Франції пріон кваліфікується як патоген максимального ступеня небезпеки, а в Росії — як патоген 2-го ступеня небезпеки по запобіжних заходах для медичного персоналу [2,6].

Потенційну можливість ятрогенного інфікування пріонами можуть мати препарати, виготовлені з мозку, лімфоїдної і інших тканин ВРХ. ВОЗ рекомендує застосування у фармацевтичній промисловості сировини бичачого походження тільки в тому випадку, якщо в країні-виробнику цілком реалізована система ветнагляду за пріоновими захворюваннями [1,6].

Нами був обстежений цех по виготовленню біопрепаратів на Полтавському м'ясокомбінаті. Мета обстеження — встановити можливість інфікування біопрепаратів пріонами. Даний цех випускає адіурекрін, тіреодін і жовч.

Особливо нашу увагу привернула технологія виготовлення адіурекріна — сухою екстракту задньої частки гіпофіза ВРХ. Технологія виробництва цього препарату зводиться до обезводнювання подрібнених задніх часток гіпофіза ацетоном із наступним знежиренням залоз ацетоном і сірчанним ефіром. Застосовують даний препарат шляхом вдихання порошку в порожнину носа.

Технологія виготовлення тіреодіна являє собою знежирення подрібнених шитовидних залоз бензином і розведення лактозою.

Ці дві технології не можуть дати повної інактивації пріонів. А відсутність епізоотологічного контролю робить можливість інфікування біопрепаратів ще більшою.

Таким чином, можна вважати цілком обґрунтованим положення про те, що епідемічний процес при пріонових інфекціях протікає як по антропонозному, так і по зоонозному типу, шляхи зараження людей — аліментарний і парентеральний. Представляється безумовним, що епідемічна небезпека препаратів, виготовлених із мозкових і залозистих тканин великої рогатої худоби значно вища, чим небезпека продуктів із м'яса і внутрішніх органів тварин, оскільки:

— мозкова і залозиста тканина, із якої виготовляються препарати містить найбільшу концентрацію пріонів;

— при виготовленні препаратів використовується матеріал від багатьох тварин (людина, що одержує курс лікування адіурекрином контактує з тисячами тварин);

— технологія виготовлення тіреοїдіна і адіурекрина не передбачає стерилізації, дезінфекції і навіть яких-небудь заходів щодо зниження концентрації мікроорганізмів;

— крім ентерального (тіреοїдін), застосовується парентеральний (вдування в порожнину носа— адіурекрін) шлях уведення препаратів.

І при цьому необхідно відзначити, що фармакопейні статті у відношенні тіреοїдіна й адіурекрина не передбачають ніяких методів контролю мікробіологічної безпеки (у відмінність, наприклад, від жовчі медичної, для якої передбачене нормування загальної кількості мікроорганізмів і наявність ентеробактерій). Хоча представляється вкрай складним розробити критерії безпеки, використовуючи тільки такі показники, як загальне число бактерій і наявність санітарно-показових бактерій.

Фактично єдиним попереджувальним заходом є предзабойний огляд і відбір зовні здорових тварин, що, з огляду на специфіку пріонових інфекцій (тривалий інкубаційний період, особливості клінічної і патоморфологічної картини) не може бути визнаним ефективним.

Запобігти або хоча б знизити ризик зараження людини через медичні препарати, виготовлені з органів тварин можна тільки шляхом впровадження державного епідемічного і епізоотологічного нагляду за пріоновими інфекціями, а це означає:

— введення обов'язкової реєстрації пріонових захворювань людей і тварин;

— розробка загальноприйнятого визначення захворювання пріоновою етіологією;

— упровадження визначених (бажано, єдиних) клінічних, патоморфологічних і лабораторних критеріїв діагностики пріонових інфекцій;

— розробка і впровадження доступних лабораторних методів для скрінінгових і моніторингових досліджень у ветеринарії і медицині, у тому числі прийняття цих методів як нормативних при контролі якості сировини і продукції.

При відсутності повномасштабної системи епідеміологічного і епізоотологічного нагляду вважаємо за доцільне максимально обмежити застосування медичних препаратів, виготовлених із тваринної сировини. У першу чергу обмеження повинно стосуватися препаратів, технологія виготовлення яких не передбачає ефективних методів знезараження—дані препарати можуть застосовуватися тільки по життєвих показниках.

### Література

1. Проблемы здравоохранения, связанные со спонгиозными энцефалопатиями животных и человека: Меморандум совещания ВОЗ//Бюл ВОЗ. — 1992. — Т. 70. №2. — С. 24-31.
2. Воробьев А.А., Макаров В.В. Прионные инфекции: самые важные медицинские и ветеринарные аспекты //Вестник РАМН. — 1997. — №1. — С. 3-11.
3. Завалишин И.А., Верещагин Н.В., Ройхель В.М. Прионовые болезни //Вестник РАМН. — 1997. — №9 — С. 50-57
4. Зуев В.А. Прионы — новый класс возбудителей инфекционных болезней //Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44 №10. — С. 33-38
5. Кисел О.И., Некрасов П.А., Решетникова О.Ю., Воробьев А.А. Прионы и инфекции, вызываемые ими у человека и животных // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — Т. 34, №2. — С. 183-189.
6. Шлопов В.Г. Прионовые заболевание медико-биологическая проблема XXI столетие. — Донецк ТОВ "Лебедь", 1998 — 120 с.
7. Gajdusek D.C. Infectious Amyloids: Spongiform Encephalopathies as Transmissible Cerebral Amyloidoses. Fields Virology. — 1996.
8. Patterson W.J., Dealler S. Bovine Spongiform Encephalopathy and public health // Journal Health Medicine. — 1995. — Vol 17(3). — P. 20. — с. 268.
9. Prusiner S.B. Biology of prions diseases //Journal Acq Immun. Defic. Syndrome. — 1993. — №6. — P. 663-665
10. Purdey M. Mad cow disease // Ecologist. — 1993. — №23(1). — P. 36-37.
11. Wells G.A., Dawson M., Hawkins S.A. et al. Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy // Veterinary Record. — 1994. — Vol. 135 — P. 40-41.

### Summary

#### SUBSTANTIATION OF NECESSITY OF EPIDEMIC INSPECTION BEHIND MANUFACTURE OF BIOPREPARATIONS, IN CONNECTION WITH POSSIBLE INFECTION OF PRION

Koval T.I., Katrushov A.V., Bajbarsa A.A., Matvienko T.M., Michaillets M.S.

The opportunity inspection of prion of preparations made of bodies of large horned cattle is investigated. The sanitary inspection of shop on manufacturing biopreparations on Poltava meat-plant is carried out. It is established, that the absence of examination of cattle and control of microbiological safety, and also technology of manufacturing of hormonal preparations (adiurecrinum, thyreoidinum) does not exclude an opportunity them infection of prion. The necessity of introduction epidemic inspection of prion diseases is proved.