

СЛУЖБА
ИЗВЕШТАЈИ

1
2003

АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ВАКЦИНАЛЬНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ

А.М. ПЕЧІНКА, І.А. АНАСТАСІЙ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
кафедра інфекційних хвороб,
зав. кафедрою акадємік АМН України Ж.І. Возіанова

ключові слова:

дифтерія, летальність, щеплення

Одним з найбільших досягнень медичної науки та людства стали щеплення, що є основним методом попередження багатьох тяжких захворювань, які в минулому були провідними чинниками регуляції кількості населення на планеті. Понад 200 років цьому напрямку профілактики, однак ще ніколи на нього не покладалося стільки надій, які, здавалося б, мають під собою реальний ґрунт, зважаючи на ліквідацію натуральної віспи, значне зниження захворюваності багатьох з так званих керованих інфекційних хвороб.

Наслідком ейфорії стало те, що людство почало складати численні плани з ліквідації багатьох інфекцій: від малярії наприкінці 50-х років ХХ століття до поліомієліту та кору під кінець століття. ВООЗ Розширеною програмою імунізації ще 1986 року створила документ «Політика імунізації», який тривалий час використовувався як основа планування програм імунізації в усьому світі. Саме в травні 1989 року на 42-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я були сформульовані пріоритетні завдання для Розширеної програми імунізації на 90-і роки ХХ століття. Основними цілями цієї програми були ліквідація правця новонароджених до 1995 року, глобальна ліквідація поліомієліту до 2000 року та досягнення 90%-го охоплення щепленням всіма вакцинами до 2000 року [5] (жодне з них не було виконане).

Іншим важливим чинником, який стимулює ці бажання, стало те, що саме останніми десятиліттями вдалося створити вакцини проти багатьох інфекційних хвороб, проти інших зусилля майже увінчалися успіхом (холера, малярія), ще проти цілої низки хвороб триває активна праця (СНІД, РС-інфекція, паратиф).

Поява вакцин проти десятків інфекційних хвороб створила умови, за яких календар щеплень перетворюється на грубий том, який вимагає особливого вивчення. Мине деякий час — і він стане ще грубішим.

Зважаючи на цей вал щеплень, мабуть потрібно зробити деякі підсумки з ефективності застосування хоча б тих вакцин, що застосовуються вже десятиліттями. Можливо, там вдасться віднайти чинники, що сприяли провалу всіх програм ліквідації захворювань, починаючи від малярії у 50-х роках ХХ століття та закінчуючи кором у 2000 році.

Вважається, що вакцини, які містять у своєму складі анатоксини (в тому числі дифтерійний анатоксин), стимулюють напрацювання антитоксичних антитіл до токсинів, які продукують відповідні мікроорганізми, внаслідок щеплень зазвичай

попереджують розвиток тяжких форм хвороби, але не захищають від інфікування. Тому, на думку ВООЗ, в міру збільшення питомої частки вакцинованих у популяції буде збільшуватися частка щеплених серед захворілих та буде зменшуватися абсолютна кількість випадків інфекції [5].

Зараз в Україні триває 2 епідемії — туберкульозу та дифтерії. Проте нас, як інфекціоністів, значно більше турбує проблема дифтерії. Понад 12 років триває епідемія дифтерії в Україні. У 90-х роках ХХ століття була проведена ціла низка кампаній із вакцинації населення (переважно груп ризику), причому в різних областях їх кількість коливалася від 3 до 7. Після 1996 року захворюваність на дифтерію почала стабільно знижуватися, що дало змогу багатьом фахівцям говорити про ефективність проведених щеплень (хоча тривалість епідемії цього зовсім не засвідчила). Ще 2-3 роки тому здавалося, що їй настав кінець, однак захворюваність останніми роками знову почала підвищуватися, відтак знову поставило великий знак питання на проблемі ефективності проведених кампаній щеплень. Понад усе, велика кількість померлих від дифтерії, які були щепленими, поставило питання про можливість впливу вакцинації на перебіг захворювання.

Для аналізу ми взяли найбільш типовий — середньотяжкий перебіг дифтерії, підтверджений виділенням токсигенного штаму С.д. у хворих в період 1994-1997 роки (саме на цей час припадає переважна більшість кампаній щеплень у дорослих), які перебували на лікуванні у клініці інфекційних хвороб НМУ, а також вакцинальний анамнез 308 хворих, які померли від дифтерії в Україні протягом 1992-1998 років. Групи формувалися методом суцільної вибірки.

Усього хворих із середньотяжким перебігом бактерійно підтвердженої дифтерії за цей період було 92, з них 45 (48,9%) нещеплених (понад 10 років від часу останнього щеплення або нещеплені взагалі) та 47 (51,1%) щеплених. З останніх ми вилучили 4 хворих, які були щеплені за календарем, таким чином досліджувався перебіг хвороби у 43 хворих, щеплених за епідеміологічними показаннями. Щеплення проводилися вакциною АДП-м, кількість щеплень у них коливалася від 2 до 3, однак усі (100%) були проведені з порушеннями термінів між ревакцинаціями (до року). Характер місцевого процесу у щеплених та нещеплених хворих із середньотяжким перебігом поданий в таблиці 1.

Таблиця 1

Характер місцевого процесу у щеплених та нещеплених хворих із середньотяжким перебігом дифтерії

| Клінічні форми місцевого процесу | Нещеплені N=45 | | Щеплені N=43 | |
|----------------------------------|-------------------|------|-----------------|------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Локалізована острівчаста | 7 | 15,6 | 10 | 23,3 |
| Локалізована плівчаста | 7 | 15,6 | 7 | 16,2 |
| Розповсюджена | 20 | 44,4 | 16 | 37,2 |
| Комбінована | 11 | 24,4 | 10 | 23,3 |

З наведених даних видно, що суттєвої різниці в клінічних формах місцевого процесу не виявлено. Значно цікавішим стало інше: якщо в групі нещеплених ускладнень не було, то в групі щеплених вони виникали вірогідно частіше — міокардити розвинулися у 7 осіб (16,3%, $P \leq 0,05$), ураження нервової системи — у 2 (4,6%, $P > 0,05$) хворих.

Серед померлих було 154 (50%) нещеплених, 137 (44,5%) щеплених, у 17 хворих (5,5%) відомості про щеплення були відсутні. Серед цих хворих було 238 (77,3%) дорослих та 70 (22,7%) дітей, незначно переважали чоловіки над жінками — відповідно 159 (51,6%) та 149 (48,4%) осіб. Серед хворих було 180 (58,4%) міських жителів та 128 (41,6%) жителів села. Слід зазначити, що практично в усіх випадках за-

стосовувалися вакцини АКДП у немовлят та АДП-м у старших дітей та дорослих (97,1%), лише у 4 дорослих (2,9%) застосовувалася швейцарська вакцина для бустер-вакцинації.

Усі хворі були щепленими від 1 до 4 разів протягом періоду епідемії. Із 137 щеплених хворих лише 39 (28,5%) були щеплені без порушень за умови, що 24 з них щепилися за прийнятими на той час схемами щеплень для дорослих, які вважалися неімунними (двічі з інтервалом в 1 міс 0,5 АДП-м та ревакцинація через 6 місяців-1 рік). Особливості клінічних форм у щеплених та нещеплених хворих на дифтерію наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічні форми померлих від дифтерії та їх вакцинальний статус

| Клінічні форми/ Вакцин. статус | Гіпертоксична | | "Токсична III ст" | | Інші клінічні форми | | Усього N |
|-----------------------------------|---------------|--------|-------------------|------|---------------------|--------|-------------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | |
| Нещеплені | 12 | 7,8 | 50 | 32,5 | 92 | 59,7 | 137 |
| Щеплені з поруш. | 26 | 26,5* | 36 | 36,7 | 36 | 37,8* | 98 |
| Щеплені без пор. | 10 | 25,5** | 12 | 30,7 | 14 | 37,8** | 39 |
| Немає даних | 5 | 29,4 | 3 | 17,6 | 9 | 53 | 17 |

* позначена вірогідна різниця між нещепленими та щепленими з порушеннями $P \leq 0,05$

** позначена вірогідна різниця між нещепленими та щепленими без порушень $P \leq 0,05$

Обговорення результатів. Як уже зазначалося раніше, тривалість епідемії, чисельність кампаній вакцинації населення, поява другої хвилі підвищення захворюваності на дифтерію свідчать про те, що вона не спричинила очікуваного ефекту. Інша мова, чи взагалі вона спричинила певний ефект та вплинула на перебіг дифтерії та, відповідно, епідемії. За даними деяких дослідників [4] тяжкі комбіновані форми дифтерії частіше зустрічаються серед нещеплених, ніж серед щеплених, однак показано це на невеликій кількості випадків. Інші дослідники також пов'язують тяжкість перебігу та летальні наслідки, в тому числі й із нещепленістю взагалі або щепленнями з порушенням, вважаючи за можливе урівняти за значущістю ці два чинники [3].

В обстежених групах із середньотяжким перебігом дифтерії звертає увагу поява ускладнень лише у групі щеплених — у 16,3% хворих розвинулися міокардити, у 4,6% — дифтерійні нейропатії. Ця група характеризувалася тим, що всі хворі були щеплені 2-3 рази — у середньому по одному разу на рік. Ні до чого, крім сенсibiлізації до анатоксину (токсину), таке «щеплення» призвести не могло.

Ще наприкінці 60-х років ХХ століття були проведені дослідження, присвячені явищу інфекційної алергії при дифтерії. Низка досліджень показала велике значення сенсibiлізації у патогенезі дифтерійних уражень. Було встановлено, що після введення морським свинкам 1/4 ДЛМ стандартного дифтерійного екзотоксину одноразово організм тварини набував підвищеної чутливості типу інфекційної алергії до цього екзотоксину без клінічних проявів інтоксикації. При введенні тієї ж дози дрібними дозами у тварин з'являлася виражена інтоксикація, частина гинула з проявами кахексії та парезів м'язів. Морські свинки, що перебували у стані інфекційної алергії, гинули навіть при введенні їм нейтрального комплексу дифтерійний екзотоксин + антитоксин [2]. Не менш цікаві дані були отримані на клітинних культурах L₉₂₉ та HeLa, які після одноразового оброблення дифтерійним токсином набували підвищеної чутливості до його повторного введення [6]. Тому зовсім незрозумілою була логіка тих щеплень. Їх наслідком могла стати лише підвищена чутливість цих осіб до дифтерійного екзотоксину, а значить погіршити перебіг захворювання, що й відбилося у розвитку ускладнень лише у щеплених осіб.

Серед померлих у 98 (71,5%) осіб відзначалися порушення термінів щеплень. Найчастіше реєструвалися одноразові щеплення, або щеплення через великі проміжки часу (до року). І це переважно в осіб, які були щеплені останній раз понад 10 років тому. Враховуючи можливість впливу феномену сенсibilізації, ми спробували проаналізувати особливості клінічного перебігу дифтерії у померлих. Зважаючи, що у переважній більшості випадків на той час користувалися класифікацією Розанова (1944), ми залишили її без змін, виокремивши лише гіпертоксичну, "токсичну III ступеня" форми захворювання як найбільш тяжкі та з непередбачуваним перебігом. Наведені дані таблиці 2 свідчать, що у нещеплених гіпертоксичні форми зустрічалися вірогідно рідше, ніж у щеплених з порушеннями та без порушень, причому "токсична III ступеня" дифтерія розвивалася однаково часто в усіх групах (без вірогідної різниці). Зважаючи на те, що саме гіпертоксичні форми дифтерії характеризуються надзвичайно бурхливим перебігом, то це може свідчити про ефект сенсibilізації до дифтерійного токсину.

Серед щеплених без порушень звертає увагу значне переважання щеплених без порушень саме за тією схемою, яка зараз уведена у календар щеплень для дорослих (24 з 39). Це ще раз засвідчило, що запропонована схема потребує вивчення та удосконалення, однак саме вона потім була введена до наказу МОЗ України №276 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні» від 31.10.2000 року.

7 хворих (5,1%) були щеплені безпосередньо перед початком захворювання, з них 3 — безпосередньо перед захворюванням — від 1 до 12 діб. У 2 з них виявлена гіпертоксична форма, у 1 — токсична III ступеня дифтерія.

Важко сказати, чому саме такий підхід використовувався, адже зовсім не сьогодні став відомим один з патогенетичних механізмів захворюваності щеплених — феномен Беринга (засновника серотерапії) — гіпо- і навіть десенсibilізація організму чинниками патогенності збудників. Дія токсину в період розвитку гіпосенсibilізації та досягнення десенсibilізації («мертва зона») відбувається за законом розвитку парадоксальної чутливості до токсинів (феномен Беринга) і триває до початку імунної активності, в тому числі вторинної відповіді організму на дифтерійний антиген, що надійшов природним шляхом під час інкубації. У досліджах на тваринах і тепер отримані дані, що в імунному організмі після введення анатоксину внаслідок зв'язування протидифтерійних антитоксичних антитіл дифтерійним анатоксином виявляється значне падіння антитіл через 24-48 год після першої ін'єкції дифтерійного анатоксину, які методом РПГА не виявляються зовсім або виявляються у незначній кількості [1].

Ми проаналізували тривалість захворювання серед померлих у нещеплених, щеплених без порушень, щеплених з порушеннями, в осіб, вакцинальний статус яких був невідомим. У нещеплених тривалість захворювання до летального кінця тривала в середньому 13,24 днів, суттєву частку становили хворі, що померли від пізніх ускладнень, у щеплених без порушень — 9,85 днів, у щеплених з порушеннями — 8,97 днів, у осіб з невідомим вакцинальним статусом — 9,41 днів.

Отримані дані свідчать, що у осіб, у яких виявлено порушення щеплень, застосовувалися неперевірені схеми щеплень, перебіг захворювання був більш бурхливим і тяжким, з частішим розвитком ускладнень, що й призвело до більш швидкого розвитку летального кінця. Це могло бути пов'язане із сенсibilізацією організму людини до дифтерійного токсину внаслідок неправильного застосування вакцини. Щеплення безпосередньо перед захворюванням також могло сприяти тяжкому перебігові, зважаючи на феномен Беринга.

Таким чином, неправильне проведення щеплень проти дифтерії могло спричинити негативний вплив на перебіг захворювання. Необхідне проведення дослідження ефективності застосовуваних вакцин та схем щеплення у дорослих з неімунної популяції, які отримали своє відображення в наказі МОЗ України №276 від 31.10.2000 року «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесников М.М., Петрусевиц Т.В. Вивчення можливості виникнення тимчасової сприйнятливості до дифтерійного токсину у щеплених тварин (І повідомлення) // Сучасні інфекції.—2002.—№4.—С. 69-72.
2. Кравченко А.Т., Фирсанов В.И., Привалова Л.И. Инфекционная аллергия // Материалы XV Всесоюзного съезда эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. —М., 1970.— №2.—С.136-139.
3. Михайлова А.М., Савчук А.І. Перебіг і наслідки тяжких форм дифтерії // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани. — Тернопіль, 2002.— С.140-141.
4. Онищенко Т.Є. Тяжкі форми дифтерії в умовах промислового міста // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України. Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани. —Тернопіль, 2002.— С.167-168.
5. Политика иммунизации. ВОЗ, Глобальная программа по вакцинам и иммунизации. Расширенная программа иммунизации. — 1996. — 78 с.
6. Советова Г.П., Васильев А.В., Тутельян В.А., Кравченко А.Т. Действие различных доз дифтерийного экзотоксина на свойства клеток L₉₂₉ и HeLa // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1980.—№3— С. 57-63.

УДК: 616.24+616.233]-002-022-053/9-085/281:579

UDC: 616.24+616.233]-002-022-053/9-085/281:579

А.М. Печенка, І.А. Анастасій

A.M. Pechinka, I.A. Anastasiy

Анализ течения заболевания

The analysis of current of disease and the vaccinal status of the diphtheria patients

и вакцинальный статус больных дифтерией

In article the analysis of current diphtheria is carried out (spent) depending on the vaccinal status at 88 patients with middle form by current in 1994-1997 years and at 308 patients died from diphtheria in 1992-1998 years. It is shown, that all patients with middle form by current diphtheria were immunized with infringement of rules, in this group is authentic more often the complications were marked. Among died there was 44,5% immunized 71,5% died were immunized with infringements of rules. Among died, immunized with infringement of rules also is high-grade, is authentic more often the cases of hypertoxic forms of diphtheria were marked in comparison with nonvaccinal in general, that can be connected to effect of the sensibilization.

В статье проведен анализ течения дифтерии в зависимости от вакцинального статуса у 88 больных со среднетяжелым течением в 1994-1997 годах и у 308 больных, умерших от дифтерии в 1992-1998 годах. Показано, что все больные со среднетяжелым течением дифтерии были вакцинированы с нарушением правил, в этой группе достоверно чаще отмечались осложнения. Среди умерших было 44,5% вакцинированных, 71,5% умерших были вакцинированы с нарушениями правил. Среди умерших, вакцинированных с нарушением правил и полноценно, достоверно чаще отмечались случаи гипертоксического течения дифтерии по сравнению с невакцинированными вообще, что может быть связано с эффектом сенсibilизации.