 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”

Литвиненко Людмила Миколаївна

**УДК 616.931.+616.921.8:616-036.2-078**

УДОСКОНАЛЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА   
ДИФТЕРІЄЮ І ПРАВЦЕМ ЗА результатами СЕРОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

14.02.02 – епідеміологія

Автореферат   
дисертації на здобуття наукового ступеня   
кандидата медичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України”

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, старший науковий співробітник   
**Поліщук Олена Іванівна**   
завідувач лабораторії медичної мікробіології з музеєм патогенних для людини мікроорганізмів   
ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб   
ім. Л.В.Громашевського АМН України”

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор   
**Чудна Людмила Митрофанівна**,   
провідний науковий співробітник лабораторії керованих інфекцій та засобів їх профілактики   
ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України”

доктор медичних наук, професор   
**Копча Василь Степанович,**професор кафедри інфекційних хвороб і епідеміології  
Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України

Захист відбудеться „ 8 ” вересня 2009 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.614.02 при ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України” (03038, Київ, вул. Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України” (03038, Київ, вул. Амосова, 5).

Автореферат розісланий „ 8 ” серпня 2009 р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вчений секретар спеціалізованої вченої ради  кандидат біологічних наук |  | О.В. Максименок |

# загальна характеристика роботи

**Актуальність теми.** Дифтерія і правець належать до класичних інфекцій з достатньо вивченими епідеміологічними характеристиками. В основі клінічного перебігу цих різних за патогенезом хвороб лежить механізм утворення збудниками (*Corynebacterium dyphtheriae, Clostridium tetani*) надзвичайно сильних екзотоксинів, що вражають специфічні для кожної інфекції органи, зумовлюють важкий перебіг захворювань і високу летальність. Профілактика дифтерії і правця об'єднана комплексними дифтерійно-правцевими препаратами і потребує системного контролю специфічного імунітету населення (Чудна Л.М., 2000; Сергеева Т.И., 2005; Edmunds W.J. et al., 2001; Neal S., Efstratiou A., 2007).

Актуальність удосконалення епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем обумовлена об'єктивними причинами: уповільненням темпів зниження рівня дифтерійної інфекції після епідемії і масової імунізації населення; продовженням реєстрації спорадичної захворюваності на правець в умовах збільшення захищеності населення проти правця після масової імунізації комплексними препаратами і офіційного впровадження екстреної імунізації під серологічним контролем. Триваюче епідемічне поширення ВІЛ та туберкульозу щодо яких Донецька область є однією з найбільш уражених в Україні (Goletti D., Fauci A.S., 1997, Коломійцева Г.М., 2007), обумовлює необхідність досліджень специфічного імунітету проти дифтерії і правця цих груп хворих з порушенням імунокомпетентності.

Епідемія дифтерії наприкінці ХХ століття обумовила значне збільшення обсягів серологічних досліджень щодо дифтерії та правця і розширення діапазону їх застосування (Charles R. et al., 2000; Максимова Н.М., Маркина С.С., 2003). Однак, їх ефективність обмежувалась недосконалістю і недостатністю регламентуючих директивних документів щодо дифтерії (Деміховська О.В., 1999) і відсутністю вивчення антибактерійного імунітету, який розглядають як важливу ланку патогенезу носійства коринебактерій дифтерії (Шмелева Е.А., 2003).

Після проведення масової імунізації проти дифтерії в Україні зареєстровано зниження захворюваності більше ніж в 10 разів, а в 1999 р. офіційно оголошено про припинення епідемії. Протягом 2000-2006 рр. в умовах проведення масової ревакцинації проти дифтерії дорослого населення захворюваність в Україні продовжувала знижуватись і у 2005 р. досягла рівня доепідемічного періоду (0,21 на 100 тис. населення). У 2007-2008 рр. Донецький регіон за активністю епідпроцесу дифтерійної інфекції (0,13 та 0,28 на 100 тис. населення) та летальністю від дифтерії (33,3% та 7,6% відповідно) значно випереджав загальнодержавний рівень.

Дифтерія ефективно контролюється засобами вакцинопрофілактики в більшості європейських держав, але там також існує загроза її повернення, яку пов‘язують із можливістю епідемічного розповсюдження нових риботипів коринебактерій дифтерії та збільшенням частки незахищених серед дорослого населення (T. Dallman et al., 2008; Galazka A., 2000; Wagner K.S., 2008). Тому відсутність зареєстрованих випадків дифтерії в окремих країнах розглядається як недосконалість епідеміологічного нагляду. Серед сусідніх з Україною держав найбільш небезпечними щодо дифтерії вважаються Латвія (захворюваність у 2006 р. 1,39 на 100 тис.населення), Бєларусь і Російська Федерація - 0,13 і 0,14 на 100 тис. відповідно (Spika J., 2006).

На фоні значного зниження захворюваності на правець в Україні – з 0,2 на 100 тис. у 1993 р. до 0,04 у 2005 р. та у Донецькому регіоні (0,1 і 0,02 відповідно), летальність серед людей похилого віку сягає 85-95 % (Чумаченко С.С. із співавт., 2006). Існуюча система профілактики правця суттєво не впливає на формування контингенту ризику – людей похилого віку, серед яких існує найбільш низький імунний прошарок з захисним рівнем антитоксичних антитіл. Більше 80 % випадків правця пов’язані з несвоєчасним зверненням за медичною допомогою з приводу травм та відмовою від щеплень (Чумаченко С.С. із співавт., 2006). Тому потребують узагальнення результати серологічних досліджень при проведенні екстреної профілактики правця, які тривалий час застосовуються в регіоні.

Вищенаведене обумовлює потребу в удосконаленні епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем на сучасному етапі із застосування серологічних методів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у межах планової наукової тематики ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України” „Поствакцинальний імунітет у дітей з тяжкою хронічною соматичною патологією та методи його корекції” (номер державної реєстрації 0195U011858) та „Створення лікувально-профілактичних препаратів антидифтерійного та антикандидозного спрямування на основі живих ліофілізованих культур спороутворюючих бактерій” (номер державної реєстрації 0198V000765).

**Мета роботи:** удосконалення епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем з урахуванням показників протидифтерійного і протиправцевого імунітету.

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

1. Провести аналіз епідемічного процесу дифтерійної інфекції в Донецькому регіоні за 1990-2008 рр. з оцінкою значення серологічних і бактеріологічних методів досліджень щодо дифтерії.
2. Оцінити ефективність серологічних досліджень при первинній та остаточній діагностиці та при обстеженні осередків дифтерійної інфекції.
3. На підставі вивчення природних антибактерійних (АБ) і переважно штучних антитоксичних (АТ) антитіл розробити комплексну оцінку протидифтерійного імунітету у дорослого населення, в колективах здорових і імунокомпроментованих осіб.
4. Надати порівняльну характеристику фактичної захищеності проти дифтерії і правця у населення регіону до епідемії (1990 р.), після завершення масової імунізації (1998 р.), та через 10 років після неї (2008 р.) з визначенням рівнів антитоксичних антитіл проти дифтерії і правця у дорослих, які підлягали черговій ревакцинації.
5. Оцінити стан протиправцевого АТ-імунітету у хворих на правець; осіб похилого віку, як контингенту ризику до правця; травмованих осіб, які підлягають екстреній імунізації проти правця та запропонувати заходи щодо підвищення фактичної захищеності населення.

***Об'єкт дослідження:*** епідеміологічний нагляд за дифтерією і правцем, епідемічний процес дифтерійної інфекції, захворюваність на правець, імунітет проти правця і дифтерії, серологічні методи.

***Предмет дослідження:*** кількісні і якісні прояви епідемічного процесу дифтерійної інфекції та правця, рівні АТ і АБ-антитіл проти дифтерії, АТ-антитіл проти правця, щеплювальний анамнез.

***Методи дослідження*** – епідеміологічні, серологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено поглиблений аналіз застосування серологічних методів щодо дифтерії і правця в Донецькому регіоні з визначенням їх ролі в різні періоди епідемічного процесу.

Вперше доведена можливість ранньої серологічної діагностики дифтерійної інфекції на основі опосередкованого визначення класів АТ-антитіл в реакції пасивної гемаглютинації в першому зразку крові, взятому до введення лікувальної протидифтерійної сироватки. Проведена діагностична інтерпретація результатів вихідних рівнів АТ-антитіл, їх класів та співвідношення з рівнями АТ-антитіл проти правця і на цій основі запропоновані поняття «характерні» і «не характерні» серологічні ознаки дифтерійної інфекції. Доведено можливість використання цих ознак в комплексі з клінічними і бактеріологічними даними для диференціації форм дифтерійної інфекції – захворювання та носійства, що дозволяє зменшити рівні гіпо- і гіпердіагностики, та підвищити ефективність епідеміологічного нагляду за дифтерійною інфекцією.

Вперше експериментально вивчено природний АБ-імунітет проти дифтерії в різних вікових групах населення, встановлено особливості розподілу класів АБ-антитіл. Сформульовано епідеміологічне значення комплексної оцінки природного АБ-імунітету і переважно штучного АТ-імунітету для визначення контингентів ризику щодо дифтерійної інфекції і циркуляції коринебактерій дифтерії в організованих колективах. Вперше в Україні досліджено АТ-імунітет проти дифтерії і правця і АБ-імунітет проти дифтерії у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і у хворих на туберкульоз.

В умовах збільшення фактичної захищеності населення проти правця в цілому визначено критичні фактори, що сприяли захворюванням і смерті від правця осіб похилого віку (невідповідність між документованою щепленістю, фактичною захищеністю і проведенням екстрених щеплень), через серологічний контроль яких можна поліпшити систему планових і екстрених щеплень проти правця.

На підставі всебічного аналізу результатів серологічних досліджень щодо дифтерії і правця в період епідемії та післяепідемічний період визначено суттєві недоліки в системі епідеміологічного нагляду і обґрунтовано шляхи його удосконалення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані щодо особливостей сучасного епідемічного процесу дифтерійної інфекції, значення і можливостей серологічних методів досліджень щодо дифтерії з діагностичною метою і за епідемічними показниками були використані при підготовці Наказу УОЗ Донецької облдержадміністрації №348 від 10.08.2004 р. "Про посилення епіднагляду за станом захворюваності та імунопрофілактики дифтерії в Донецькій області". Наказом затверджено алгоритм дій при підозрі та захворюванні на дифтерію, виявленні носія токсигенного штаму, а саме: обов'язкове імунологічне обстеження хворих в 1-й день госпіталізації; імунологічне обстеження контактних протягом першої доби, додаткове щеплення контактних при титрі менш 1,0 МО/мл.

За даними дослідження підготовлено інформаційно-методичні листи управління охорони здоров'я Донецької облдержадміністрації і обласної санепідстанції № 4920/04.1 "Показники діяльності з профілактики вакцинокерованих інфекцій за І півріччя 2007 р." і № 01/19-1900/8209/04.1 від 21.10.2008 р. "Про стан захворюваності на дифтерію в Донецькій області та заходи щодо її профілактики".

Результати дослідження протиправцевого і протидифтерійного імунітету використовуються в навчальному процесі кафедри управління вищою освітою, організації охорони здоров’я та епідеміології Донецького державного медичного університету ім. М.Горького, роботі лабораторії сучасних імуномодуляторів ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського”.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснив пошук літературних джерел і їх аналіз. Дослідження АТ-імунітету проти дифтерії і правця у всіх визначених контингентів на базі бактеріологічної лабораторії Горлівської міської СЕС у 1990-2004 рр. виконано безпосередньо автором. За участю автора проводилась організаційна робота щодо впровадження додаткових серологічних досліджень під час епідемії дифтерії і після неї. Автор виконав самостійно ретроспективний аналіз як особистих результатів серологічних досліджень, так і матеріалів, наданих епідеміологічними відділами Донецької обласної і міської СЕС за період 1990-2008 рр. Самостійно проведено планування, виконання і аналіз результатів додаткових серологічних досліджень по визначенню впливу масової імунізації проти дифтерії на стан індивідуального і колективного імунітету та захворюваності на дифтерію і правець в м. Горлівка у період 1998-2008 рр. Дослідження сироваток крові здорових дорослих і контингентів ризику щодо дифтерії з визначенням АБ і АТ-антитіл проведено за участю автора на базі ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського” під керівництвом проф. О.О.Шмельової. Автором самостійно виготовлені лабораторні серії тест-систем для визначання АБ-антитіл проти дифтерії методом імуноферментного аналізу. Самостійно здійснено узагальнення матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, інтерпретацію результатів та спільно з науковим керівником сформульовано висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, які увійшли до дисертації, оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю Асоціації інфекціоністів України „Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз.” (м. Тернопіль, 2004 р.); науково-практичній конференції „Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека” (м. Київ, 2006 р.); засіданні проблемної комісії „Мікробіологія, епідеміологія та інфекційна клініка” вченої ради ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського” (09.12.2004 р.); секції вченої ради „Імунологія і медична біотехнологія” ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського” (12.03.2009 р.); тематичних нарадах та семінарах Донецької обласної СЕС 03.03.05 р., 10.08.06 р., 26.04.07 р.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з них 8 – у наукових фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ВАК України, 4 – в матеріалах з’їздів і конференцій, 1 – у виданні Російської Федерації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 180 сторінках, ілюстрована 34 таблицями і 14 рисунками. Список використаної літератури включає 260 вітчизняних і іноземних джерел.

Автор засвідчує щиру вдячність за сприяння у виконанні роботи фахівцям кафедри інфекційних хвороб і епідеміології Тернопільського Державного медичного університету, ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського”, Донецької обласної та міської СЕС.

# основний зміст роботи

**Матеріали і методи дослідження.** У роботі представлені матеріали вивчення результатів серологічних досліджень щодо дифтерії і правця з аналізом багаторічної динаміки епідемічного процесу дифтерійної інфекції і захворюваності на правець в Донецькій області та м. Горлівка за 1990-2008 рр. Хронологічно в усіх частинах роботи виділено два аналітичні періоди: 1990-1999 рр. (період епідемії дифтерії) та 2000-2008 рр. (післяепідемічний період). Основні види та обсяги виконаних досліджень представлено у табл. 1.

Робота виконана з комплексним застосуванням епідеміологічних, серологічних, статистичних методів. Епідеміологічні методи включали епідеміологічний аналіз, епідеміологічне спостереження та розслідування і були використані при дослідженні епідемічного процесу дифтерійної інфекції та захворюваності на правець. В роботі застосовано ретроспективний і поточний епідеміологічний аналіз.

Вивчення АТ-імунітету проти дифтерії та правця проводили із застосуванням реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) з еритроцитарними діагностикумами для визначення рівнів антитоксичних антитіл проти дифтерії і правця виробництва Московського науково-дослідного інституту вакцин і сироваток ім. І.І.Мечникова (РФ) та Московського науково-виробничого об’єднання „БІОМЕД” (РФ).

Облік результатів РПГА проводився в титрах (розведеннях) сироваток з перерахунком в міжнародні одиниці вимірювання відповідно до інформаційного листа МОЗ України № 89-97 „Імунодіагностика дифтерійної інфекції”. Для опосередкованого визначення класів АТ-антитіл в РПГА з дифтерійним діагностикумом, застосовувалась термічна руйнація антитіл шляхом прогрівання досліджуваної сироватки при температурі 62°±1°С протягом 1 год. Також була застосована двоетапна титрація досліджуваних сироваток: перший раз – до розведення 1:640, в разі неотримання позитивного результату – до кінцевого титру.

Оцінка результатів визначення рівнів АТ-антитіл проти дифтерії і правця проводилась за критеріями, впровадженими методичними вказівками МОЗ СРСР, "Некоторые иммунологические методы исследований в профилактике инфекций, управляемых вакцинацией" (1991р.) з урахуванням для дифтерії критеріїв ВООЗ „Руководства по лабораторной диагностике дифтерии” (1994 р.) і для правця – наказу МОЗ України № 198 від 05.08.99 „Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця”.

***Таблиця 1***

**Обсяг виконаної роботи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №п/п | Об’єкти дослідження | Кількість досліджень (абс) | |
| Проана-лізовано | У т.ч. власні |
| 1 | „Звіти про окремі інфекційні захворювання” Донецької обласної та Горлівської міської СЕС за 1990-2008рр. (ф. № 2 річна) | 38 | - |
| 2 | „Звіти про профілактичні щеплення” Донецької обласної та Горлівської міської СЕС за 1990-1997рр., 2002-2003рр., 2006-2007рр. (ф. № 5 річна) | 12 | - |
| 3 | Кон’юнктурні річні звіти Донецької обласної СЕС за 1990-2008рр. | 19 | - |
| 4 | Результати сероепідеміологічного моніторингу Донецької обласної та Горлівської міської СЕС за1990-2008рр. | 38 | 10 |
| 5 | Річні звіти про бактеріологічні дослідження на дифтерію Горлівської міської СЕС за 1990-2008рр. | 19 | 5 |
| 6 | Річні звіти про проведення активно-пасивної імунізації проти правця Донецької обласної та Горлівської міської СЕС за1990-2008рр. | 19 | - |
| 7 | Карти обстеження вогнищ дифтерійної інфекції / правця (ф. № 375/о) | 600/40 | 112/3 |
| 8 | Реєстраційні карти випадку захворювання на правець (додаток № 1 до „Інструкції зі специфічної профілактики правця” 1999р.) | 40 | 3 |
| 9 | Карти профілактичних щеплень (ф. № 63/о) | 430 | - |
| 10 | Журнали обліку серологічних досліджень проти дифтерії та правця Горлівської міської СЕС за 1990-2008рр. (ф. № 259/о) | 12 | 8 |
| 11 | Сироватки, досліджені на АТ-імунітет проти дифтерії і правця по м. Горлівка за 1990-2008 рр., в тому числі: | 49747 | 13151 |
| 12 | -з діагностичною метою за остаточними та первинними діагнозами в період епідемії / післяепідемічний період | 1735/270 | 420/100 |
| 13 | -контактних в осередках дифтерійної інфекції  в період епідемії / післяепідемічний період | 2300/230 | 630/120 |
| 14 | -здорових дорослих осіб незалежно від щеплень до епідемії / в період епідемії / післяепідемічний період | 1000 1000/4255 | 1000  1000/500 |
| 15 | -здорових дорослих осіб перед щепленнями в післяепідемічний період | 430 | 430 |
| 16 | -травмованих осіб перед активно-пасивною імунізацією проти правця | 34777 | 5201 |
| 17 | Сироваки, досліджені на АБ-імунітет проти дифтерії і АТ-імунітет проти дифтерії і правця по м. Горлівка | 3750 | 3750 |

Рівень циркулюючих АТ-антитіл проти дифтерії і правця, визначений в РПГА, менше 0,1 МО/мл вважали незахисним, рівень антитіл 0,1-0,5 МО/мл – захисним рівнем, рівень антитіл 1,0 МО/мл та більше – високим захисним рівнем, при якому щеплення недоцільні. Також виділяли надвисокі рівні АТ-антитіл, щеплення при яких шкідливі для організму: більше 3,0 МО/мл для дифтерії і 5,0 МО/мл – для правця. Особи, в сироватках яких при дослідженні в РПГА АТ-антитіла не були виявлені, вважалися серонегативними. Для оцінки результатів РПГА із застосуванням термічної руйнації застосовували діагностичний критерій падіння рівня АТ-антитіл проти дифтерії в 4 і більше разів. В разі дослідження парних сироваток використовувався діагностичний показник позитивної динаміки рівнів АТ-антитіл в 4 і більше разів. Для аналізу результатів досліджень АТ-імунітету проти дифтерії з діагностичною метою і в осередках дифтерійної інфекції нами запропонована діагностична інтерпретація критеріїв, які застосовуються для оцінки індивідуального імунітету. «Характерними» серологічними ознаками вважали: для дифтерії – відсутність АТ-антитіл або рівень <0,1 МО/мл та наявність IgM в першій сироватці, взятій в перші 7 днів захворювання; для носійства – рівні АТ-антитіл ≥ 1,0 МО/мл, наявність IgG. Додатковим оціночним критерієм наявності дифтерійної інфекції вважали співвідношення рівнів АТ-антитіл проти дифтерії і правця у 4 і більше разів.

АБ-імунітет проти дифтерії досліджували методом непрямого імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням нароблених нами 4 лабораторних серій тест-систем для визначення IgG, IgM, IgA-антитіл. Тест-системи розроблені і пройшли лабораторні випробування в ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського” під керівництвом проф. О.О.Шмельової. В якості антигену використовували вакцину дифтерійну субклітинну (препарат Кодивак, ФСМ, 42038123202, сер. 62). Для кількісного визначення АБ-антитіл проти дифтерії використовували кон'югати антитіл до G, A, M-імуноглобулінів людини, мічені пероксидазою хрону і контрольні сироватки з відповідною концентрацією IgG, IgM, IgA-антитіл виробництва ДУ „Московський науково-дослідний інститут епідеміології і мікробіології ім. Г.Н.Габричевського”. Для розрахунку кількості антитіл в сироватці застосовували комп'ютерну програму для ІФА "MSFL ELA.exe", розроблену ТОВ "Мікрофлора" (Козлов Л.В., 1985). Алгоритм програми математично обробляв отримані залежності оптичних щільностей (ОЩ) з обрахуванням концентрацій IgG, IgM, IgA в нерозведеному зразку в мкг/мл. Для оцінки результатів визначення рівнів АБ-антитіл проти дифтерії (таб. 2) використані вікові „умовні норми” (середні концентрації IgG, IgM, IgA в сироватках здорових донорів у м. Москва). Для аналітичної оцінки визначали рівні АБ-антитіл менше, в межах і більше ”умовної норми” та надвисокі рівні, які перевищують максимальні показники „норми” в 3 і більше разів (по аналогії з оцінкою АТ-імунітету). Для комплексної оцінки протидифтерійного імунітету всі обстежені особи були розділені наступним чином: 1) особи, в сироватках яких були низькі рівні АБ-антитіл і АТ-антитіл водночас (як фактор ризику захворювання на дифтерію і формування носійство); 2) особи з низькими рівнями АБ-антитіл і нормальними рівнями АТ-антитіл (як ризик формування носійство); 3) особи з низькими рівнями АТ-антитіл і нормальними рівнями АБ-антитіл (як ризик захворювання на дифтерію).

***Таблиця 2***

**Середні концентрації АБ-анитіл проти дифтерії в сироватках здорових донорів**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Класи  АБ-антитіл | Концентрація АБ-антитіл (мкг/мл) | | | | |
| 18-20 років | 21-30 років | 31-40 років | 41-50 років | ≥ 51 року |
| IgG | 329 ± 15 | 779 ± 72 | 520 ± 60 | 474 ±56 | 386 ± 48 |
| IgM | 268 ± 13 | 259 ± 28 | 210 ± 24 | 195 ± 22 | 189 ± 22 |
| IgA | 100 ± 7 | 117 ± 19 | 95 ± 15 | 92 ± 17 | 68 ± 12 |

Статистичну обробку результатів серологічних досліджень проводили з обрахуванням середньої арифметичної і геометричної та їх похибки; коефіцієнтів кореляції та асоціації; показника достовірності результатів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Багаторічна вакцинопрофілактика суттєвим чином вплинула на епідемічний процес дифтерійної інфекції і зумовила його характерні особливості в високоурбанізованому Донецькому регіоні. Епідемія дифтерії, яка виникла в інших регіонах України (та за її межами) на початку 90-х років, розповсюдилась як серед нещепленого, так і щепленого населення області. Розпочавшись у 1990 р. серед дорослих, з 1991 р. року епідемія в регіоні продовжувалась із залученням дітей і підлітків. Пік епідемії дифтерійної інфекції зареєстровано у 1995 р., коли захворюваність збільшилась порівняно з початком епідемії в 95,4 разів (10,5 на 100 тис. населення), носійство токсигенних коринебактерій – в 130 разів (16,8 на 100 тис. населення). Для подолання епідемії у 1996-1997 рр. здійснені масові щеплення дорослих проти дифтерії та корегуючі щеплення дітям. З 2000 р. дифтерійна інфекція вже реєструвалась на спорадичному рівні, не маючи стійкої тенденції до подальшого зниження (показник захворюваності 0,06-0,36 на 100 тис. населення, показник носійства токсигенних коринебактерій 0,13-2,0 на 100 тис. населення). В цілому, за період епідемії (1991-1999 рр.) в регіоні зареєстровано 1674 випадки дифтерії і 2867 носійства токсигенних коринебактерій, а в післяепідемічний період ( 2000-2008 рр.) - 66 і 88 випадків відповідно. Для підтримання колективного імунітету проведено ревакцинацію проти дифтерії дорослих через 5 (2002 р.) і 10 (2006 р.) років після масової вакцинації. Проте, у 2007 р. зареєстроване дворазове збільшення показників захворюваності і бактеріоносійства, яке продовжилось і у 2008 р. (0,23 і 0,25 на 100 тис. населення відповідно).

Порівняно з загальнодержавними показниками, захворюваність на дифтерію і бактеріоносійство токсигенних коринебактерій в Донецькій області і м. Горлівка в період епідемії реєструвались на значно нижчому рівні. Післяепідемічний період характеризувався значно вищими обласними і міськими показниками дифтерійної інфекції, ніж в цілому по Україні. Показники співвідношення рівнів захворюваності і бактеріоносійства значно відрізнялися по Україні в цілому, по області і по місту, а також у співставленні по періодам і були переважно некоректними. Так, у період епідемії показники співвідношення в регіоні коливались від 1: 0,8 до 1:4,0, а у післяепідемічний період – від 1:0,3 до 1:1,5. Подібна тенденція характерна і для останніх років у регіоні та по Україні в цілому, тобто реєстрація хворих на дифтерію перевищує реєстрацію носіїв токсигенних коринебактерій. Зазначені дані динаміки дифтерійної інфекції і співвідношення її клінічних форм свідчать про невідповідність діагностики захворюваності і носійства, а також про недоліки в проведенні епідеміологічного нагляду за дифтерійною інфекцією загалом.

Летальність від дифтерії по Донецькій області на початку епідемії становила 5,8-8,5 %, поступово зменшувалась після проведення масової імунізації до повної відсутності в післяепідемічному періоді. Збільшення показників летальності в сучасний період в регіоні (2007 р. – 33,3 %, 2008 р. –7,6 %) та в Україні (2007 р. – 11,1 %, 2008 р. – 6,7 %) підтверджує гіподіагностику дифтерійної інфекції і переважну реєстрацію маніфестних форм.

У період епідемії в регіоні більш високою була захворюваність на дифтерію підлітків і дорослих яка, в період піку у 1995 р. становила 15,3 та 9,6 на 100 тис. населення відповідно. Захворюваність дітей була нижчою, зростала повільно, проте в період піку епідемії показники (8,9 на 100 тис.) майже зрівнялись з показниками серед дорослих. В післяепідемічний період серед хворих на дифтерію також переважали дорослі і підлітки, а серед дітей після удосконалення планових щеплень протягом 2003-2006 рр. захворюваність взагалі не реєструвалась. Бактеріоносійство токсигенних коринебактерій дифтерії найбільш інтенсивно реєструвалось серед дітей: в період епідемії в 2-8 разів, в післяепідемічний період – у 2-4 рази більше, ніж серед дорослих. Зміна переважаючої форми дифтерійної інфекції у дорослих і підлітків в післяепідемічному періоді з дифтерії на носійство була наслідком збільшення захищеності цих контингентів після масової імунізації та удосконалення планових щеплень. Найбільш показовим контингентом впливу додаткових щеплень були підлітки, серед яких рівень захворюваності на дифтерією знизився у 22 рази, бактеріоносійства – у 28 разів.

У перші роки епідемії (1991-1992 рр.) хворіли переважно не щеплені дорослі (78,2 %) і діти (50 %). Починаючи з 1996 р., у зв’язку з проведенням масової імунізації в структурі хворих на дифтерію переважали щеплені, які в післяепідемічний період складали 87,6-100 % серед дітей і 66,6-100 % серед дорослих. Питома вага хворих, щеплених згідно регламентованих схем, в перші роки післяепідемічного періоду збільшилась у 8 разів, а питома вага не щеплених зменшилась у 5,7 разів. Водночас, за весь період спостереження серед хворих не змінилась частина щеплених з порушенням схеми імунізації (31,4-22,2 %). В сучасний період серед хворих на дифтерію переважають щеплені (76,9 %) діти і дорослі, а серед померлих від дифтерії - не щеплені діти (60 %) з місцевого населення (роми) та мігранти з інших регіонів. Решту померлих (40 %) складають невірно щеплені дорослі, які в дитинстві були щеплені з порушенням схеми і застосуванням вакцин із зменшеним антигенним навантаженням.

Бактеріологічне підтвердження діагнозу „дифтерія” під час епідемії становило 66,7-87,1 %, в післяепідемічний період значно вище (76,5-100 %), причому питома вага біоваріанту C.grаwis tox+ зросла практично до 100 %. За період епідемії в регіоні у хворих, в сироватках яких не було виявлено антитіл проти дифтерії, збудники були виділені в 100 % випадків, у хворих, які не мали захисних рівнів антитіл – у 92,5 %. У хворих на дифтерію з високими та надвисокими рівнями антитоксину у 23,5- 66,7 % випадків бактеріологічного підтвердження не було і діагноз дифтерія встановлювався виключно за клінічними ознаками. У 2007-2008 рр. також вдвічі збільшилась питома вага хворих без бактеріологічного виділення збудника та з високими вихідними рівнями дифтерійного антитоксину.

Отже, для активізації епідемічного процесу дифтерійної інфекції за два останні роки в Донецькому регіоні характерні суттєві особливості: 1) наявність гіподіагностики дифтерійної інфекції з невідповідністю визначення її клінічних форм; 2) реєстрація переважно маніфестних форм і збільшення летальності, зокрема серед дітей; 3) збільшення серед померлих від дифтерії частки не щеплених дітей і щеплених з порушенням регламентованих схем дорослих. Зазначені особливості післяепідемічного періоду дифтерійної інфекції свідчать про необхідність подальшого удосконалення епідеміологічного нагляду з використанням серологічних досліджень.

У період епідемії дифтерії в регіоні були застосовані додаткові дослідження напруженості антитоксичного імунітету проти дифтерії, які виконувались паралельно з визначенням протиправцевого імунітету. В цілому, у структурі лабораторних досліджень на дифтерійну інфекцію в період епідемії визначено збільшення питомої ваги серологічних досліджень щодо дифтерійної інфекції в 40 разів, і зменшення бактеріологічних досліджень – на 38,6 %. Визначена переважна орієнтація серологічних досліджень на осередки дифтерійної інфекції порівняно з діагностичною орієнтацією бактеріологічних досліджень (табл. 3).

***Таблиця 3***

**Питома вага та співвідношення серологічних і бактеріологічних досліджень на дифтерійну інфекцію в період епідемії та після неї**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | Серологічні дослідження  (n = 38130) в період | | Бактеріологічні дослідження (n = 145333) в період | |
| епідемії | після епідемії | епідемії | після епідемії |
| Питома вага досліджень на дифтерійну інфекцію серед загальної кількості досліджень М±m (%) | Середнє значення | 26,6±0,2 | 0,6±0,03 | 73,4±0,1 | 99,4±0,02 |
| Діапазон коливань | 0,8-39,4 | 0-3,9 | 60,6-99,2 | 96,1-100,0 |
| Співвідношення кількості діагностичних досліджень до кількості досліджень за епідпоказниками | Середнє значення | 1:2,2 | 1:2,6 | 1:0,2 | 1:0,07 |
| Діапазон коливань | 1:0,5-1:4,5 | 1:0,4-1:4,1 | 1:0,06-1:0,3 | 1:0,001-1:0,002 |

Динаміка інтенсивності серологічних досліджень, яка вимірювалась кількістю досліджень на один випадок дифтерійної інфекції, порівняно з реєстрацією дифтерійної інфекції мала зворотне співвідношення. На початку епідемії через відсутність затвердженої системи заходів серологічні дослідження застосовувались значно ширше, ніж в період розпалу, однак в сучасний період вони значно скорочені. Серологічні дослідження щодо дифтерійної інфекції проводились за двома напрямками: з діагностичною метою (хворі на дифтерію, з підозрою на дифтерію, хворі з ЛОР-патологією, носії коринебактерій дифтерії) та за епідпоказниками (контактні в домашніх осередках і колективах).

Серед проаналізованих результатів 600 досліджень з діагностичною метою за остаточними діагнозами, 430 (71,6 %) були в період епідемії і 170 (28,4 %) – у післяепідемічний період. У термін до 3-ї доби включно обстежено 61,0 %, до 7-ї доби – 97,0 % хворих у часи епідемії, 56,6 % та 91,6 % відповідно - у післяепідемічний період. Серологічні обстеження з діагностичною метою за остаточними діагнозами характеризувались низьким відсотком динамічного (кратного) обстеження (3,8 % для дифтерії і 42 % для носійства), що не відповідає критеріям діагностики ВООЗ. При одноразовому обстежені на початку захворювання встановлені характерні серологічні ознаки дифтерії (відсутність або низькі вихідні рівні антитіл < 0,1 МО/мл і співвідношення рівнів протидифтерійних і протиправцевих АТ-антитіл < 4 разів) і носійства (вихідні рівні антитіл більше стійкого захисного рівня 1,0 МО/мл і співвідношення рівнів протидифтерійних і протиправцевих антитіл > 4 разів). Питома вага цих показників в обидва періоди мала позитивний кореляційний зв’язок середньої сили із загальною кількістю обстежених хворих і носіїв. В період епідемії характерні серологічні ознаки мали 67,6 % хворих і 62,6 % носіїв, а в післяепідемічний період ці показники навіть знизились. Водночас, решта 32,4 % хворих і 37,4 % носіїв за остаточними діагнозами не лише мали нехарактерні серологічні ознаки, а й такі (високі і надвисокі рівні АТ-антитіл проти дифтерії у хворих і відсутність антитіл у носіїв), що протирічать рекомендованим ВООЗ критеріям захисту та сприяють невідповідній діагностиці клінічних форм.

За результатами 1405 досліджень сироваток за попередніми діагнозами також визначено характерні серологічні ознаки дифтерії і носійства, найбільші рівні яких були серед хворих з діагнозом „дифтерія?” (29,7 %) і „носійство?” (25,1 %), а найменші – серед хворих з гострою патологією ЛОР-органів (3,3 % і 5,0 % відповідно). Проте, показники встановлення остаточних діагнозів серед зазначених категорій обстежених були значно нижчими („дифтерія” – 3,2 % і „носійство” – 3,2 %). У хворих з гострою патологією ЛОР-органів встановлено дифтерію в 1,7 % і носійство в 2,4 %. Між показниками виявлення характерних серологічних ознак і встановленням остаточних діагнозів визначено зворотній кореляційний зв’язок різної сили, що свідчить, як про недостатню діагноститну інформативність визначення тільки вихідних рівнів антитіл в РПГА, так і про невідповідність діагностики дифтерійної інфекції на етапі первинного діагнозу.

Аналіз результатів опосередкованого визначення класів АТ-антитіл проти дифтерії у 635 сироватках з діагностичною метою показав, що найбільше знахідок антитоксичних М-антитіл було серед хворих на дифтерію з первинним та остаточним діагнозом, у сироватках яких визначені низькі загальні рівні АТ-антитіл проти збудника дифтерії. Загальне виявлення АТ-антитіл класу IgM в сироватках хворих з ЛОР-патологією та первинним діагнозом „дифтерія” становило відповідно 8,8 % і 17,5 % (рис. 1).



**Групи обстеження:**

1 - Хворі з патологією ЛОР-органів n = 90

2 - Хворі з первинним діагнозом ”Дифтерія?“ n=215

3 - Хворі з остаточним діагнозом "Дифтерія“ n = 85

4 - Носії токсигенних коринебактерій за первинним діагнозом n = 140

5 - Носії токсигенних коринебактерій за остаточним діагнозом n = 105

**Рис. 1 Розподіл антитоксичних антитіл проти дифтерії за класами імуноглобулінів у обстежених з діагностичною метою**

Це свідчило про збільшення діагностичних можливостей РПГА в 5,1 і 5,4 рази з використанням опосередкованого визначення АТ-антитіл класу IgM порівняно з встановленням остаточного діагнозу „дифтерія” у зазначених контингентів з використанням тільки вихідних рівнів АТ-антитіл проти дифтерії (1,7 % і 3,2 % відповідно). Переважна кількість сироваток від носіїв з антитілами класу IgG (95,0 %) і від хворих з антитілами класів IgG (39,8 %) та IgG+IgM (34,4 %) характеризувало вторинну імунологічну відповідь в умовах загальної щепленості проти дифтерії.

Розподіл хворих і носіїв токсигенних коринебактерій за «характерними» і «нехарактерними» серологічними ознаками вихідних рівнів протидифтерійних АТ-антитіл свідчить, що для встановлення первинного і остаточного діагнозів зазначені показники не є абсолютними, а лише характерними і повинні застосовуватись у комплексі з клінічними і бактеріологічними даними. Отримані дані свідчать про гіподіагностику дифтерійної інфекції на рівні первинних діагнозів та невідповідність (гіпо- та гіпердіагностику) на рівні остаточних діагнозів. Різниця показників питомої ваги виявлення характерних серологічних ознак дифтерійної інфекції у хворих з попередніми діагнозами і питомої ваги встановлення остаточних діагнозів від загальної кількості серологічно обстежених хворих становить орієнтовний рівень гіподіагностики дифтерійної інфекції (до 50 %).

Проаналізовано 2530 результатів обстежень в осередках дифтерійної інфекції. Інтенсивність серологічних досліджень в колективах була в 1,7 рази вище, ніж у домашніх осередках. Водночас, частота виявлення носіїв токсигенних коринебактерій в колективах становила 0,8 %, а у домашніх осередках – 1,6 %. Двохетапний спосіб виконання РПГА з визначенням кінцевого рівня АТ-антитіл при обстеженні контактних дозволив встановити частину з них, що потребують щеплень за епідемічними показниками (65,8 %), і осіб з характерними серологічними ознаками дифтерійної інфекції (12,2 %). Бактеріологічне виявлення випадків дифтерійної інфекції серед попередньо обстежених контактних з характерними серологічними ознаками було вищим у 3,6 рази, ніж без такого обстеження.

Перерахуванням результатів вибіркового аналізу діагностичних контингентів і контактних на загальну кількість обстежених в період епідемії на моделі м. Горлівка було отримано орієнтовну теоретичну загальну кількість випадків дифтерійної інфекції, а саме 508 – „дифтерія” і 3019 „носійство” з орієнтовним співвідношенням 1:6 проти зареєстрованого фактично 1:2,4. Встановлено не просто перевищення теоретично розрахованого рівня дифтерійної інфекції, а зміну співвідношення її форм на перевагу носійства, що й відповідає класичній клініко-епідеміологічній характеристиці дифтерійної інфекції в умовах імунопрофілактики всього населення.

Отримані дані реєстрованої дифтерійної інфекції не пояснюються результатами вивчення тільки антитоксичного імунітету проти дифтерії. За сучасними уявленнями в механізмі формування клінічних форм дифтерії, зокрема носійства коринебактерій, важлива роль належить антибактерійному імунітету. Вивчення АБ-імунітету проти дифтерії проводилось в два етапи.

На першому етапі визначали рівні АБ-антитіл (класів IgG, IgM, IgA) у здорових дорослих і порівнювали з віковими «умовними нормами», для здорових донорів м.Москви. Встановлено, що серед здорових дорослих не мали захисних рівнів дифтерійного антитоксину 1 % осіб 18-20 років, 2 % – 21-29 років та 6 % – 30-39 років, 20%- 40-49 років, 28 % - 50-59 років. „Нормальних рівнів” АБ-антитіл одночасно всіх класів не мали відповідно по вікових групах 8 %, 10 %, 14 %, 16 % і 20 %. Принципово, що одночасно недостатність АТ і АБ-імунітету мали тільки 6 % осіб 21-59 років, а молоді особи 18-20 років такої недостатності не мали взагалі. Тобто, більше половини здорових дорослих з незахисними рівнями дифтерійного антитоксину мали високий АБ-імунітет. У всіх обстежених контингентів м. Горлівка виявлені достовірно низькі концентрації IgA-антитіл (як фактор ризику тривалого носійства), що, на нашу думку, можна розглядати як регіональну особливість порівняно із дорослим населенням м. Москви.

На другому етапі визначали рівні АБ-антитіл і АТ-антитіл серед організованих колективів дорослих (медичний персонал міського тубдиспансеру – МТД і психоневрологічної лікарні – ПНЛ) та контингентів подвійного (епідеміологічного і імунологічного) ризику – імунокомпрометованих дорослих, які перебували в ЛПЗ тривалого лікування (хворі на туберкульоз та пацієнти ПНЛ), а також ВІЛ-інфікованих осіб. Отримані показники АБ-імунітету співставлені з віковими «умовними нормами». Розподіл рівнів АБ-антитіл у контингентів ризику також відрізнявся відповідно до віку, однак за співвідношенням рівнів АБ-антитіл і АТ-антитіл не встановили значних ризиків щодо дифтерійної інфекції у всіх обстежених групах . Дещо вищими щодо захворювання на дифтерію (знижені одночасно рівні АТ і АБ-антитіл) і дифтерійного носійства (знижені рівні АБ-антитіл) ризики були серед пацієнтів (8,6 % і 6,0 % відповідно) і персоналу МТД (7,6 % і 10,0 % відповідно). У ВІЛ-інфікованих осіб не встановлено ризику щодо дифтерії, але виявлено високий ризик носійства коринебактерій - 10,6 %.

На особливу увагу заслуговують результати комплексного дослідження АБ і АТ – імунітету серед здорових студентів 18-20 років і співставлення їх показників з отриманими серед здорових донорів 18-20 років в м. Москві, які мали оптимальні показники АБ-імунітету за результатами популяційного аналізу і були визначені контрольною групою. Визначено, що показники АБ-імунітету серед здорових студентів 18-20 років м. Горлівки, мають бімодальний розподіл рівнів антитіл всіх класів, проте мають достовірні відмінності рівнів IgG, IgM і IgA-антитіл (рис. 2).



Рис.2. Розподіл показників концентрацій протидифтерійних АБ Ig G, Ig A, Ig М антитіл в сироватках крові студентів 18-20 років по м. Горлівка

Отримані дані щодо АБ-імунітету проти дифтерії та його співвідношення з АТ‑імунітетом у здорових осіб, в організованих колективах і серед контингентів ризику свідчать про можливість застосування цих показників для епіднагляду за дифтерійною інфекцією.

Після завершення у 1997 р. масової імунізації проти дифтерії з використанням у 70 % випадків комплексних дифтерійно-правцевих препаратів, збільшилась в 2,5 рази не тільки питома вага захищених проти дифтерії, а й на 14,6 % – питома вага захищених проти правця. Частка осіб з надвисокими рівнями АТ-антитіл проти збудника правця збільшилась на 25,9 %.

Аналіз розподілу антитіл проти дифтерії в залежності від рівнів протиправцевих антитіл за результатами 1000 додаткових досліджень не виявив негативного впливу надвисоких рівнів АТ-антитіл проти правця на стан протидифтерійного імунітету.

Після масової ревакцинації проти дифтерії у 2002-2004 рр. і 2006-2007 рр., яка проводилась із застосуванням переважно дифтерійних монопрепаратів, позитивна динаміка захищеності населення проти дифтерії продовжилась.

Загальна захищеність проти правця у 2008 р. порівняно з 2006 р. дещо зменшилась (‑1,9%) і досягла рівня 1998 р. Загалом, частина населення, яка у 2008 р. мала стійкий захист від дифтерії (рівні АТ-антитіл ≥ 1,0 МО/мл) збільшилась порівняно з 1990 р. у 19,7 разів і від правця - у 2,2 рази (рис. 3) .

  
  
**Роки: 1990(n=[1000]) ; 1998 (n=1000) ; 2006 (n=2288) ; 2008 (n=1967)**

%

Правець

%

Дифтерія

Рівні АТА > 0,1 МО/мл

Рівні АТА > 1,0МО/мл

Рівні АТА > 0,1 МО/мл

Рівні АТА > 1,0 МО/мл

**Рис. 3. Динаміка показників захищеності населення Донецької області   
проти дифтерії і правця в 1990-2008 рр.**

На фоні зростання загальної захищеності проти дифтерії за період 2006-2008 рр. серед дітей (+10,8 %) і дорослих (+5,2 %) частка гарантовано захищених в окремих вікових групах (до 1 року, 4, 6, 8, 18-27, 38-47 років) зменшилась, що обумовило активізацію дифтерійної інфекції. Дорослі старше 58 років, які мали знижений імунітет проти дифтерії (34,2 % незахищених) і правця (12,8 % незахищених), стала групою подвійного ризику.

Протягом 2002-2004 рр. проводилась ревакцинація проти дифтерії дорослих, щеплених в період масової імунізації (1996-1997 рр.) триразово, у 2006-2007 рр. – щеплених в період масової імунізації чотириразово. Аналіз даних щеплювального анамнезу дорослих, які підлягали ревакцинації, підтвердив, що в період епідемії більшість дорослих було щеплено комплексними препаратами, незалежно від попередньої щепленості проти правця. Отримана достовірна різниця в розподілі рівнів антитіл проти дифтерії і правця в залежності від дотримання схеми вакцинального комплексу і незалежно від терміну після масової імунізації. За даними серологічних досліджень встановлено, що через 7 років після масової вакцинації фактично підлягали черговій ревакцинації проти дифтерії 75 % обстежених, а проти правця – тільки 25 % обстежених осіб.

Згідно з офіційними даними в Донецькому регіоні за період 1990-2008 рр. зареєстровано 60 випадків правця. Середньорічна кількість захворювань по періодам свідчить про суттєве зменшення захворюваності на правець після масової імунізації комплексними препаратами (3,9 в період епідемії – проти 2,2 в післяепідемічний період). Встановлені наступні клініко-епідеміологічні особливості правця в регіоні: 1) за віком хворі розподілялись від 34 до 91 року, переважала вікова група старше 58 років (80 %); 2) у сільській місцевості зареєстровано 20 % випадків, в містах – 80 %; 3) жінки становили більше 2/3 хворих, переважали непрацюючі пенсіонери; 4) за характером травм у 80 % переважали рани з порушенням цілісності шкірних покровів, а у 20 % хворих були опіки, обмороження та ін.; 5) первинно встановлено діагноз „правець” у 50 % хворих; 6) за характером перебігу переважали хворі з дуже тяжким перебігом, з летальністю 59 %, в т. ч. у період 1990-1999 рр. – 57,1 %, у період 2000-2008 рр. – 62,5 %. Визначені фактори, що сприяли летальності, узагальнені схемою (рис. 4).

***Не щеплено за документальними даними***

|  |
| --- |
| **34,6%** |

***Щеплено поза схемою***

|  |
| --- |
| **50,0%** |

***Не звернулось за медичною допомогою в разі травми та пошкоджень шкіри***   
**63,7%**

***Фактично не захищено  
проти правця***

|  |
| --- |
| **90,0%** |
| АТ< 0,1МО/мл **60,0%** |
| Не мали АТ **30,0%** |

***АПІ проти правця***

|  |
| --- |
| Не проводили – **73,2%** |
| Введено АП – **19,2%** |
| Введено АП + ПЛІ – **7,6%** |

**Летальність:**

***загальна*** **59,0%**

***щеплених* 58,6%**

***не щеплених*** **60,0%**

***що отримали АПІ*** **46,6%**

***Відсутність визначення протиправцевого імунітету при звертанні по травмі***  
**100%**

**Рис. 4. Фактори, що сприяли летальності від правця   
у 1990-2008 рр. по Донецькій області**

Встановлено, що більшість хворих (65,9 %) були документально щепленими, 24,1 % не мали щеплень і 10 % не мали відомостей про щеплення. Високий рівень щепленості характеризувався невідповідними якісними показниками: тільки 43,2 % серед хворих і 50,0 % серед померлих були щеплені за відповідною схемою. Тільки третина хворих на правець звертались за медичною допомогою у разі травми і мали можливість при необхідності одержати екстрену імунопрофілактику правця. За весь період спостереження визначення рівня протиправцевого імунітету в зв’язку з травмою нікому із хворих на правець не проводилось, навіть там, де функціонують імунологічні лабораторії. В той же час, у разі травми відповідно документальним даним про щеплення практично всім хворим (86,6 %) проведено активну імунізацію проти правця АП-анатоксином, а решті (13,4 %) – активно-пасивну імунізацію (АПІ) із застосуванням протиправцевої сироватки і протиправцевого людського імуноглобуліну (ППЛІ). Не були серологічно обстежені взагалі 20 % хворих на правець, а 80 % - були обстежені тільки при підозрі на захворювання. Серед хворих виявлено 77,8 % незахищених проти правця, які потребували екстреної імунізації із застосуванням ППЛІ. Фактично екстрену імунізацію переважно АП-анатоксином отримали 34,5 % хворих і 26,0 % померлих від правця. Отже, було встановлено два критичні фактори, що сприяли захворюванням і смерті від правця: 1) невідповідність між документованою щепленістю і фактичною захищеністю проти правця серед хворих у 3 рази, померлих – 6,5 разів; 2) невідповідність між фактичною захищеністю проти правця і отриманням АПІ для хворих у 2,3 рази і померлих – у 6,7 разів, що при абсолютній відсутності серологічних обстежень травмованих та неотриманні АПІ призвели до 59 % летальності.

Поглиблений аналіз результатів вивчення протиправцевого і протидифтерійного імунітету осіб віком від 48 до 90 років за статевими і віковими ознаками показав, що питома вага незахищених проти правця і дифтерії достовірно залежить від віку, а саме після 58 років вона суттєво збільшується. Це обумовлює необхідність контрольних вікових щеплень під серологічним контролем жінок і чоловіків на межі пенсійного віку.

Оцінка показників АПІ за 1990-2008 рр. показала, що серологічні обстеження в кількості від 5,4 % до 14,6 % осіб, які звернулись за медичною допомогою суттєво не впливали на загальні обсяги і способи проведення АПІ. Різниця між питомою вагою осіб, які отримали екстрені щеплення (17,9-42,8) % і питомою вагою не захищених проти правця за результатами РПГА (3,4-18,4) % характеризувала обсяги зайвих екстрених щеплень, проведених без попереднього серологічного обстеження. Обраховано, що орієнтовна вартість контрольних щеплень на межі пенсійного віку і екстрених щеплень особам похилого віку під серологічним контролем не перевищує орієнтовну вартість лікування прогнозованої кількості хворих на правець в регіоні протягом 10 років (терміну дії протиправцевих щеплень).

Узагальнюючі вищесказане можна стверджувати, що сучасна періодична активізація епідпроцесу дифтерійної інфекції і продовження щорічної реєстрації захворювань на правець з утриманням високої летальності відбувається в умовах збільшення фактичної захищеності населення проти дифтерії і правця. Виходячи з цього, найбільш важливими напрямками удосконалення епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем, слід вважати:

* Поліпшення ранньої діагностики дифтерійної інфекції, з проведенням визначення класів імуноглобулінів в першій сироватці крові;
* Переорієнтація обстежень контактних в осередках дифтерійної інфекції з бактеріологічних на серологічні для встановлення осіб, які потребують термінових щеплень і мають характерні ознаки дифтерійної інфекції з їх наступним бактеріологічним обстеженням;
* Стеження за циркуляцією коринебактерій дифтерії серед населення взагалі, контингентів ризику і в організованих колективах з комплексним визначенням АБ і АТ-імунітету;
* Визначення фактичного стану антитоксичного імунітету проти дифтерії і правця перед регламентованими ревакцинаціями у осіб, щеплених в період епідемії дифтерії комплексними дифтерійно-правцевими препаратами;
* Впровадження обов’язкового визначення антитоксичного імунітету проти правця при проведенні планових щеплень на межі пенсійного віку і при проведенні екстрених щеплень, в першу чергу особам похилого віку.

# Висновки

У дисертаційній роботі на основі результатів епідеміологічного аналізу та серологічних досліджень вирішено актуальну наукову задачу – визначено ефективність і можливості застосування серологічних досліджень протиправцевого та протидифтерійного імунітету населення в різні періоди епідемічного процесу та удосконалено на цій основі епідеміологічний нагляд за дифтерією і правцем.

1. Сучасні особливості (2007-2008 рр.) епідемічного процесу дифтерійної інфекції в регіоні, а саме збільшення рівнів захворюваності, бактеріоносійства, летальності, потребують удосконалення серологічних досліджень для лабораторної діагностики, активного виявлення хворих і носіїв та контролю за імуноструктурою населення.
2. Встановлено, що у період епідемії дифтерії та у післяепідемічний період визначення в РПГА виключно вихідних рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл призвело до 50 % гіподіагностики на рівні первинного діагнозу та до 30 % гіпо- та гіпердіагностики на рівні остаточного діагнозу дифтерійної інфекції. Додаткове визначення класів АТ-антитіл в першій сироватці, взятій до введення лікувальної протидифтерійної сироватки, збільшує діагностичні можливості РПГА при ранній первинній діагностиці дифтерійної інфекції у 5,1-5,4 рази.
3. На основі серологічних досліджень визначено, що в осередках дифтерійної інфекції 65,8 % осіб підлягали імунізації, а 12,2 % мали характерні серологічні ознаки дифтерійної інфекції. Проведення бактеріологічних досліджень після попереднього визначення осіб з характерними серологічними ознаками дифтерійної інфекції збільшило інформативність лабораторних досліджень в осередках у 3,6 рази.
4. Комплексною оцінкою антибактерійного і антитоксичного імунітету проти дифтерії встановлено, що більше 50 % здорових осіб у регіоні з незахисними рівнями дифтерійного антитоксину мають високий природній антибактерійний імунітет, однак характеризуються зниженими рівнями антибактерійних IgА. В колективі, де тривало відсутня реєстрація дифтерійної інфекції, переважання осіб з надвисокими рівнями антибактерійних IgМ свідчило про приховану циркуляцію коринебактерій. Відсутні достовірні показники ризику щодо дифтерійної інфекції у імунокомпрометованих осіб – хворих на туберкульоз, психічні розлади та ВІЛ-інфікованих.
5. На фоні збільшення фактичної захищеності дорослого населення за період 1990-2008 рр. проти дифтерії з 19,6 % до 94,5 % і проти правця з 79,4 % до 95,2 % після масових щеплень комплексними дифтерійно-правцевими препаратами виявлено зростання серед дорослих частки осіб з надвисокими рівнями АТ-антитіл проти правця до 25,9 % та наявність контингенту ризику щодо захворювання на дифтерію і правець – населення вікової групи більше 58 років. За серологічними даними встановлено фактичну необхідність ревакцинації через 7 років після масових щеплень тільки 25 % обстежених – проти правця та 75 % проти дифтерії, що обґрунтовує переважне застосування дифтерійних монопрепаратів.
6. В умовах спорадичної захворюваності на правець, вразливим контингентом щодо якого залишаються особи похилого віку, визначено фактори, що сприяли захворюванню і смерті від правця: невідповідність між документованою щепленістю, фактичною захищеністю і отриманням екстрених щеплень, які можливо контролювати серологічними методами. Встановлено необхідність контролю специфічного імунітету проти правця і дифтерії на межі пенсійного віку. Проведення екстреної імунізації проти правця без попереднього серологічного визначення рівня АТ-антитіл призводить до більш ніж у 2.3-5,2 рази необґрунтованих щеплень і у 1,2-1,4 рази необґрунтованих відведень від щеплень.

# Список праць, опублікованих за темою дисеРтації

1. Литвиненко Л.М. Оцінка фактичної захищеності населення міста від дифтерії та правця після масової імунізації проти дифтерії. / Л.М. Литвиненко, О.В. Мішуріна  // Інфекційні хвороби. - 2000. - № 4.- С. 10-15. Особистий внесок – відбір зразків сироваток, виконання РПГА, підготовка для публікації.
2. Литвиненко Л.М. Діагностична оцінка антитоксичного протидифтерійного імунітету у носіїв коринебактерій дифтерії / Л.М. Литвиненко// Інфекційні хвороби. - 2002.- № 2.- С. 12-16.
3. Литвиненко Л.М. Динаміка колективного імунітету населення міста до дифтерії та правця після епідемії дифтерії та масової імунізації / Л.М. Литвиненко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам’яті Л.В.Громашевського. – Київ. - 2002. - С. 73-81.
4. Литвиненко Л.М. Актуальні проблеми серологічної діагностики інфекційних хвороб / Л.М. Литвиненко // Інфекційні хвороби. - № 3. – 2003. - С. 9-15.
5. Литвиненко Л.М. Серологічна характеристика дифтерійної інфекції / Л.М. Литвиненко // Інфекційні хвороби. - № 2. – 2004.- С. 52-62.
6. Сучасний правець: клінічні, епідеміологічні та серологічні особливості / Л.М. Литвиненко, Т.А. Біломеря // Інфекційні хвороби. - № 4.- 2004.- С. 62-66. Особистий внесок – вибірка, аналіз і узагальнення вихідних даних щодо правця по Донецькій області за 1990-2004рр., проект висновків, підготовка до публікації.
7. Литвиненко Л.М. Оцінка ефективності серологічних досліджень в осередках дифтерійної інфекції / Л.М. Литвиненко // Матеріали XIV з’їзду епідеміологів, мікробіологів, паразитологів. - 2004. - С. 49-50.
8. Влияние неблагоприятных условий окружающей среды на напряженность противодифтерийного иммунитета. / Е.А. Шмелева, Л.М. Литвиненко, Полищук Е.И. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - №5 - 2006. - С. 49-52. Особистий внесок – підготовка сироваток здорових людей 18-20 років із м. Горлівка в 2005-2007рр., виконання і аналіз результатів ІФА, проект висновків.
9. Литвиненко Л.М. Комплексна оцінка антибактерійного і антитоксичного імунітету проти дифтерії дорослих у промисловому регіоні України / Л.М. Литвиненко // „Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека”: Тезі доп. Науково-практ. конф. – К., 2006. - С. 96-97.
10. Літвиненко Л.М. Серологічні дослідження як захід оптимізації епіднагляду за вакцинокерованими інфекціями (стендова доповідь). „Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз.”: Науково-практ. конф. - Тернопіль, 2004.
11. Оцінка специфічного імунітету до дифтерії та правця дорослих, що підлягають ревакцинації (доповідь) / Л.М. Литвиненко, А.Є. Самісько, Г.О. Петренко // Тези доп. наук.-практ. конф. – К., 2006. - С. 97-98. Особистий внесок –дослідження імунітету проти дифтерії та правця, аналіз результатів, проект висновків.
12. Актуальні питання протидифтерійного імунітету. / О.І. Поліщук, Л.М. Литвиненко, О.О. Шмельова // Матеріали VI з’їзду інфекціоністів України. – 2006. - С. 97-98. Особистий внесок - підготовка сироваток, виконання ІФА та РПГА, аналіз результатів, проект висновків, підготовка до публікації.
13. Литвиненко Л.М. Оцінка антибактерійного імунітету проти дифтерії дорослих / Л.М. Литвиненко// Сучасні інфекції. - №3. - 2007. - С. 39-42.

**Литвиненко Л.М. Удосконалення епідеміологічного нагляду за дифтерією і правцем за результатами серологічних досліджень.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за фахом – 14.02.02 – епідеміологія. – ДУ ”Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України”, Київ, 2009.

Епідемія дифтерії 90-х років ХХ століття і сучасна активізація дифтерійної інфекції в Донецькому регіоні переконливо довели необхідність удосконалення системи епідеміологічного нагляду. На фоні високої фактичної захищеності населення області щорічно реєструється правець, як наслідок недостатньої ефективності імунізації осіб літнього віку.

В період епідемії дифтерії і масової імунізації населення комплексними дифтерійно-правцевими препаратами об'єми серологічних досліджень в регіоні були збільшені в 40 разів. У роботі представлений аналіз 2005 серологічних досліджень з діагностичною метою і 2530 – за епідемічними показниками за період 1990-2008 рр. Наведені результати впровадження додаткових технологічних прийомів для підвищення інформативності основного серологічного тесту – реакції пасивної гемаглютинації. Визначено, що до 50 % гіподіагностики на рівні первинного діагнозу та до 30 % гіпо- та гіпердіагностики на рівні остаточного діагнозу пов’язані з використанням тільки вихідних рівнів дифтерійного антитоксину. Серологічними обстеженнями в осередках дифтерійної інфекції встановлено, що 65,8 % контактних підлягали екстреній імунізації, а 12,2 % мали характерні серологічні ознаки дифтерійної інфекції. Зіставляючи частку різних контингентів з характерними серологічними ознаками дифтерії і носійства (1:6) і фактично зареєстровані рівні дифтерії і носійства (1:2,4), визначені конкретні масштаби гіподіагностики.

Методом імуноферментного аналізу встановлені рівні антибактеріальних антитіл (IgG, IgA, IgМ-ізотипів) проти дифтерії у здорового населення, які мали бімодальний характер розподілу і характерні вікові особливості. За результатами комплексної оцінки антитоксичного і антибактеріального імунітету визначені контингенти ризику по захворюванню дифтерією і носійству токсигенних коринебактерій. Достовірно низькі (р ≤ 0,05) рівні антибактеріальних IgA-антитіл визначені як регіональна особливість протидифтерійного імунітету.

Показано, що гіперімунізація дорослого населення проти правця в ході масових щеплень проти дифтерії комплексними препаратами сформувала прошарок дорослого населення (25,9 %) з надвисоким рівнями протиправцевого антитоксину (≥ 4 МО/мл), для якого доцільна подальша імунізація під серологічним контролем. Встановлено необхідність контролю специфічного імунітету проти правця і дифтерії на межі пенсійного віку. З використанням серологічних методів визначені критичні фактори ризику захворювання і смерті від правця (невідповідність між документованою щепленістю, фактичною захищеністю і отриманням екстрених щеплень). Проведена оцінка економічної ефективності імунізації під серологічним контролем в порівнянні з вартістю лікування і протиепідемічних заходів щодо випадків правця.

**Ключові слова:** епідеміологічний нагляд, серологічні методи, антитоксичний імунітет, антибактеріальний імунітет, дифтерія, правець, імунізація.

**Литвиненко Л.Н. Усовершенствование эпидемиологического надзора за дифтерией и столбняком по результатам серологических исследований.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.02.02 – эпидемиология. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.Громашевского АМН Украины», Киев, 2009.

Эпидемия дифтерии 90-х годов ХХ века и современная активизация эпидемического процесса дифтерийной инфекции в Донецкой области убедительно доказали необходимость усовершенствования системы эпидемиологического надзора. Несмотря на высокую фактическую защищенность населения региона, ежегодно спорадически регистрируется столбняк, как следствие недостаточной эффективности иммунизации лиц пожилого возраста.

В период эпидемии и массовой иммунизации населения комплексными дифтерийно-столбнячными препаратами объемы серологических исследований в регионе были увеличены в 40 раз. Сопоставляя применение лабораторных исследований в период эпидемии дифтерии и после неё, установлено, что диапазон колебаний удельного веса количества диагностических исследований и исследований по эпидемическим показаниям составил для бактериологического метода составил 1:0,001-1:0,3, а для серологического – 1:0,4-1:4,5, что показало преимущественную ориентацию серологических исследований на очаги дифтерийной инфекции.

В работе представлен эпидемиологический анализ дифтерийной инфекции и заболеваемости столбняком с оценкой серологических исследований, проведенных с диагностической целью (2005 анализов) и по эпидемиологическим показаниям (2530 анализов) за период 1990-2008 гг. Освещены результаты внедрения дополнительных технологических приемов для повышения информативности основного серологического теста – реакции пассивной гемагглютинации.

Установлено, что незначительная активизация эпидемического процесса дифтерийной инфекции в регионе в период 2006-2008 гг( показатель на 100 тыс. 0,06 -0,28), которая произошла за счет не привитых детей (ромов и мигрантов) и неправильно привитых взрослых, сопровождалась значительным увеличением летальности (7,8%-33,3%).Эти данные в сочетании с некорректными показателями соотношения зарегистрированных уровней заболеваемости дифтерией и носительства токсигенных коринебактерий в период эпидемии дифтерии и после нее свидетельствуют о недостатках эпидемиологического надзора за дифтерией.

Определено, что до 50 % гиподиагностики на уровне первичного диагноза и до 30 % гипо- и гипердиагностики на уровне окончательного диагноза связаны с использованием только исходных уровней дифтерийного антитоксина. Косвенное определение антитоксических IgM против дифтерии в сыворотках крови диагностических контингентов с применением методики разрушения термолабильных антител увеличило возможности РПГА по ранней диагностике дифтерийной инфекции. Серологическими обследованиями в очагах дифтерийной инфекции установлено, что 65,8 % контактных подлежали экстренной иммунизации, а 12,2 % имели характерные серологические признаки дифтерийной инфекции. Сопоставляя удельный вес разных контингентов с характерными серологичическими признаками дифтерии и носительства (1:6) и фактически зарегистрированные уровни дифтерии и носительства (1:2,4), определены конкретные масштабы гиподиагностики дифтерийной инфекции.

Методом имуноферментного анализа установлены уровни антибактериальных антител (IgG, IgA, IgМ-изотипов) против дифтерии у здорового населения, которые имели бимодальное распределение и характерные возрастные особенности. В результате комплексной оценки антитоксического и антибактериального иммунитета определены контингенты риска по заболеванию дифтерией и носительству токсигенных коринебактерий. Достоверно низкие (р ≤ 0,05) уровни антибактериальных IgA-антител определены как региональная особенность противодифтерийного иммунитета. В период снижения дифтерийной инфекции после массовой иммунизации преобладание взрослых лиц со сверхвысокими концентрациями антибактериальных IgM в коллективах, где длительное время не регистрировались случаи дифтерийной инфекции, свидетельствует о скрытой циркуляции коринебактерий дифтерии.

Показано, что гипериммунизация взрослого населения против столбняка в ходе массовых прививок против дифтерии комплексными препаратами сформировала прослойку взрослого населения (25,9 %) со сверхвысоким уровнями противостолбнячного антитоксина (≥ 4 МЕ/мл), которой необходима последующая иммунизация под серологическим контролем. Исследованиями антитоксического иммунитета против дифтерии столбняка взрослых 48-90 лет установлена необходимость контроля специфического иммунитета против столбняка и дифтерии на грани пенсионного возраста.

С использованием серологических методов определены критические факторы риска заболевания и смерти от столбняка (несоответствие между документируемой привитостью, фактической защищенностью и получением экстренных прививок). Фактический охват травмированных лиц серологическими исследованиями для определения антитоксического иммунитета против столбняка составляет в регионе в современный период не более 15%. В этих условиях удельный вес лиц, получивших экстренную иммунизацию против столбняка в 2,3-5,5 раза превышает удельный вес не имеющих антитоксической защиты по данным серологических исследований. Проведенная оценка экономической эффективности иммунизации под серологическим контролем показала, что ориентировочная стоимость контрольных прививок на грани пенсионного возраста и экстренной иммунизации лицам пожтлого возраста под серологическим контролем не превышает ориентировочную стоимость лечения прогнозированного количества больных столбняком в регионе на протяжении среднего срока действия противостолбнячных прививок.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, серологические методы, антитоксический иммунитет, антибактериальный иммунитет, дифтерия, столбняк, иммунизация.

**Lytvynenko L. Improvement of epidemiologic control of diphtheria and tetanus using the results of serologic methods.- Manuscript.**

Thesis for a degree of Candidate of medical science by specialty 14.02.02 epidemiology. Lev Gromashevsky Institute of epidemiology and Infectious Diseases of Academia of medical science of Ukraine, Kiev, 2009.

The epidemic of diphtheria of 90th of XX century and contemporary activisation of the epidemic process of diphtheria infection in Donetsk region has firmly convinced of improving the system of epidemiologic control. Despite of high actual protection of the population there are cases of tetanus registrated every year as a consequence of insufficient immunization of elderly people.

During the epidemic and mass immunization of population with complex diphtheria-tetanus preparations there was 40 times the increase of serologic investigations. In this work it is demonstrated the analysis of serologic investigations with a diagnostic scope and according to epidemiologic indications during the period of 1990-2008. The implementation of additional technological procedures in order to increase the information content of a serologic test, i.e. passive haemaglutination reaction, has been highlighted. It is stated that 50% of hipodiagnostic on a primary diagnosis level and around 30% of hipo- and hiperdiagnostics on a final diagnosis level are correlated with the usage of only basic levels of diphtheria antitoxin. Serologic examinations in the centers of diphtheria infection have proved that 65,8% of contact people were to be exposed to an urgent immunization, and 12,2% had characteristic serologic signs of diphtheria infection. Comparing a share of different population layers with characteristic serologic indications and actual registrated levels of diphtheria infection, there have been identified concrete scales of hipodiagnostic.

Using the immune-assay method there have been identified antibacterial levels of diphtheria immunity. According to the results of complex estimation of antitoxic and antibacterial immunity there have been identified risk contingents as for diphtheria illness and carrying toxigenic corinebacteria. Extremely low levels of antibacterial IgA antibodies among children and adults have been identified as regional particularity of antidiphtheria immunity.

It is shown that hiperimmunisation of adult population against tetanus during mass immunization against diphtheria with complex preparations has formed a share of adult population (25,9%) with extra high antitetanus antitoxine (≥ 4 МЕ/ml) and has resulted in a necessity of further immunization of the above mentioned population layers under serologic control. In order to improve tetanus prophylactic among risk contingents it has been proposed to improve the planned immunization and urgent immunization of elderly people under serologic control. There has been carried out an estimation of economic effectiveness of immunization under serologic control in comparison with the cost of treating and antiepidemic measures in cases of tetanus.

**Key words:** epidemiologic control, serologic measures, antitoxic immunity, antibacterial immunity, diphtheria, tetanus, immunization.

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