

осложнения эпидемической ситуации существует для любой страны. В Китае ежегодно в течение 2009–2012 гг. наблюдалось 1,1–1,8 млн. случаев этой болезни, в том числе несколько сотен летальных. В Украине EV-71 впервые изолирован в 1998 г. от пациентов с серозным менингитом. В настоящее время в нескольких странах (Китай, Тайвань, Сингапур и других) проводятся интенсивные разработки по получению вакцин.

**Ключевые слова:** *болезнь рук, ног и рта; энтеровирус типа 71; вирус Коксаки А-16; вакцинопрофилактика.*

## HAND, FOOT AND MOUTH DISEASE AND PROSPECT OF ITS SPECIFIC PROPHYLAXIS

V.I. Zadorozhna

SI "The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine", Kiev Value of "hand, foot and mouth disease" problem increases with every year. Its etiologic agents can be enteroviruses of a few types: enterovirus 71 (EV-71), coxsackieviruses A (CV-A2-10, -12, -16, -24), coxsackieviruses B (CV-B1–3, -5) and echoviruses (E-4, -18, -19). EV — 71 examined as a highly pathogenic virus, that causes outbreaks and epidemics of „hand, foot and mouth disease” mainly in Asian and Pacific parts of the world. However the risk of complication of epidemic situation exists for any country. 1,1–1,8 million cases of this disease were in 2009–2012 in China annually, including several hundreds lethal cases. In Ukraine EV — 71 was first isolated in 1998 from patients with aseptic meningitis. Presently intensive developments are conducted for the receipt of vaccines in a few countries (China, Taiwan, Singapore et al.).

**Key words:** *hand, foot and mouth disease; enterovirus 71; coxsackievirus A-16; vaccine prophylaxis.*

УДК 616.921.8:612.017

**Т.А. Романенко**

## ВПЛИВ ДЕЯКИХ ЧИННИКІВ НА НАПРУЖЕНІСТЬ ІМУНІТЕТУ ПРОТИ КАШЛЮКУ

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

**Встановлено чинники, що статистично значущо впливають на рівень протикашлюкового імунітету: негативно — відхилення від регламентованої схеми, збільшення терміну від останнього щеплення, перенесені хвороби; позитивно — осінній сезон проведення щеплень, використання АаКДП-вакцин.**

**Ключові слова:** *кашлюк, імунітет, чинники ризику, вид вакцини.*

**В**акцинопрофілактика кашлюку має тривалу історію. Широке впровадження щеплень з 1962 р. сприяло зниженню захворюваності на кашлюк більше ніж в 20 разів [4]. Вакцина проти кашлюку (у комбінації з анатоксинами дифтерії і правця) була включена до Розширеної програми імунізації ВООЗ з моменту створення програми у 1974 р., а в 2008 р. близько 80% дітей у усьому світі мали 3 дози

протикашлюкової вакцини. За оцінками експертів ВООЗ, в 2008 р. завдяки глобальній вакцинації проти кашлюку було попереджено близько 687 тисяч випадків смертей [6]. Підраховано, що при відсутності імунізації проти кашлюку у світі щорічно помирало б від цієї інфекції 800 тис. дітей. Ефективність імунізації підтверджується тим фактом, що відміна щеплень проти кашлюку в деяких розвинутих країнах (Японія, Велика Британія, Ірландія, Швеція, Італія, Австралія, Німеччина) призвела до підвищення захворюваності і летальності [5]. Ці обставини зумовили інтенсифікацію досліджень зі створення нового покоління кашлюкових вакцин зі зниженою реактогенністю. Впровадження в практику охорони здоров'я ацелюлярної кашлюкової вакцини є кроком вперед у боротьбі з кашлюком, вона дає можливість захистити дітей групи ризику щодо розвитку несприятливих подій

© Т.А. Романенко

у післявакцинальному періоді, може бути використана як у більш молодших, так і в більш старших вікових групах. Однак, в нашій країні накопичено ще недостатньо результатів власних досліджень ефективності ацелюлярних кашлюкових вакцин.

Нами було проведено імунологічне обстеження населення п'яти областей України у 2008–2010 рр. та встановлено низький рівень популяційного імунітету проти кашлюку [3]. Імунологічна структура населення на різних територіях України мала суттєві відмінності.

**Метою роботи** було визначити причини регіональних особливостей та чинники, що найсуттєвіше впливають на рівень імунітету проти кашлюку.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено імунологічну структуру населення до кашлюку та чинників, що впливають на рівень протикашлюкового імунітету, серед мешканців Донецької області (146 осіб) і Сумської та Херсонської областей (124 особи). Вибірка обстежених була випадкова, незалежно від щепного статусу, однак, включала переважно щеплених проти кашлюку осіб, адже за умов багаторічної планової вакцинопрофілактики вони в популяції становлять більшість. Група обстежених з Донецької області включала всі вікові групи дітей від новонароджених до 14 років у репрезентативній кількості — від 26 до 39 осіб у кожній групі. З інших областей було обстежено населення індикаторних вікових груп (2 роки і 6 років) у кількості від 27 до 39 осіб. На кожну дитину заповнена анкета дослідження, що включала дані медичної документації (форми 063/о “Карта профілактичних щеплень”, 112/о “Історія розвитку дитини”) щодо анамнезу захворювань і щеплень.

Для визначення рівня протикашлюкового імунітету застосували метод ІФА з використанням тест-системи User's Manual Bordetella pertussis/toxin IgG ELISA виробництва Legal Manufacturer: DRG Instruments GmbH, Germany. Постановку ІФА проводили відповідно з інструкцією до тест-системи. Для оцінки результату вираховували середнє значення абсорбції “Cut-off” (CO) і порівнювали його з показниками абсорбції у досліджуваних лунках. Результати ІФА IgG до Bordetella pertussis/toxin були визначені в DU (DRG UNITS) — міжнародних умовних DRG (аббревіатура виробника) одиницях, які рахували за формулою:  $DU = (\text{середнє значення абсорбції дослідженої сироватки} \times 10) / \text{середнє значення абсорбції "Cut-off"}$ .

Нами було розроблено критерії оцінювання рівня протикашлюкового імунітету для використаної

тест-системи User's Manual Bordetella pertussis/toxin IgG, враховуючи інтерпретацію результатів згідно тест-системи та питому вагу серед обстежених осіб таких, у яких отримали негативний, невизначений і позитивний результат, а також середньоарифметичний показник рівня антитіл у серопозитивних [2]. Виходячи з того, що найбільший відсоток позитивних результатів перебував у межах порогового значення та середньоарифметичного значення показників вмісту антитіл, можна умовно виділити декілька груп результатів, які відображають рівень імунітету: серонегативні (антитіла зовсім не визначаються, негативний результат ІФА), незахищені (показник рівня специфічних антитіл визначається нижче порогового значення, тобто у “сірій зоні”), слабкий рівень імунітету, слабо захищені (рівень специфічних антитіл визначається у межах від порогового до показника нижнього статистичного відхилення середньоарифметичного значення, <M-m), середній рівень, захищені (середньоарифметичне значення зі статистичним відхиленням, M+m), високий рівень, високо захищені (вище верхньої похибки середньоарифметичного значення, >M+m). У перерахунку на міжнародні умовні DRG одиниці (DU/мл) рівень протикашлюкового імунітету у даному дослідженні оцінювали за такими критеріями:

- 0,0–8,9 DU/мл — серонегативні особи (імунітет відсутній),
- 9,0–15,0 DU/мл — слабкий рівень імунітету (слабко захищені),
- 15,1–25,0 DU/мл — середній рівень імунітету (захищені),
- 25,1 DU/мл і вище — високий рівень імунітету (високо захищені).

Статистичну обробку результатів проведено в статистичних пакетах “MedStat” [1] і “MedCalc” (MedCalc Software, 1993–2012). З метою встановлення рівня впливу певних чинників на напруженість імунітету проти кашлюку використані методи математичного моделювання (методом побудови логістичних багатofакторних моделей регресії прогнозувалася ознака відсутності імунітету). Побудована в даному дослідженні модель характеризувалася достатньою інформативністю, що оцінювалася за допомогою розрахунку множинного коефіцієнту кореляції, та адекватністю (тобто відповідністю моделі досліджуваному процесу або об'єкту щодо попередньо зазначених умов), що перевірялася шляхом порівняння розрахункового та табличного значень критерію Фішера ( $F_{\text{табл.}} < F_{\text{розр.}}, p < 0,05$ ). Для оцінки якості моделі розраховувалися показники її чутливості і специфічності, для оцінки ступеню

впливу факторної ознаки наводився показник відношення шансів (ВШ) та його 95% вірогідний інтервал (95% ВІ). Адекватність моделі перевірялася шляхом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic — ROC). При здійсненні порівняння інтенсивності впливу певних чинників для кількісної оцінки прояву ефекту був використаний показник відношення ризиків (ВР). Для проведення інтервальної оцінки був розрахований 95% вірогідний інтервал (95% ВІ) цього показника [1].

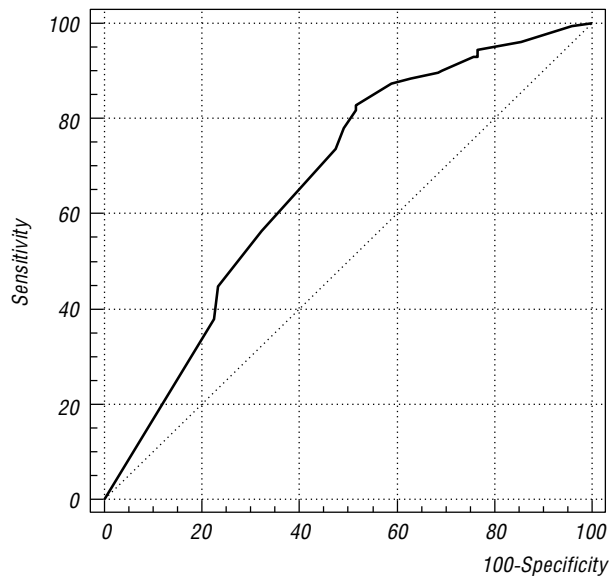
### Результати та їх обговорення

При вивченні чинників, що в найбільшій мірі впливають на рівень збереження специфічних антитіл та індивідуальний протикашлюковий імунітет, були враховані такі ознаки, як проживання обстежених у сільській і міській місцевості; соціально-професійна належність; кількість отриманих протикашлюкових щеплень; термін від останнього щеплення до обстеження; вакцинний препарат, яким щепили дитину; сезон року, в якому проводилися щеплення; вік, у якому розпочато щеплення; дотримання чи порушення схеми вакцинації і ревакцинації; стан здоров'я обстежених: наявність хронічних захворювань, частота і діагноз захворювань за останні півроку до обстеження та інші. Проводився ймовірнісний розподіл цих ознак щодо відсутності протикашлюкового імунітету з оцінкою достовірності одержаних результатів.

Методом покрокового відкидання було виділено чотири ознаки, що найбільш значущо впливали на рівень імунітету проти кашлюку: тип вакцини, якою раніше були щеплені обстежені; дотриманням схеми протикашлюкових щеплень; сезон, у якому розпочато імунізацію проти кашлюку; відношення обстежених до різних соціально-професійних груп населення.

Побудована на цих ознаках модель адекватна ( $p < 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ -квадрат). На рисунку 1 наведена крива операційних характеристик побудованої моделі. Площа під кривою дорівнює  $0,67 \pm 0,03$  (95% ВІ  $0,62-0,72$ ) статистично значущо ( $p < 0,0001$ ) більше 0,5, що підтверджує адекватність моделі. При виборі оптимального порогу прийняття/відкидання моделі чутливість її склала 56,5% (95% ВІ 49,8–62,9%), специфічність — 67,7% (95% ВІ 58,8–75,5%).

Проведення аналізу методом побудови логістичних моделей свідчить, що чітких відмінностей рівня імунітету проти кашлюку в сільських і міських дітей не було.



**Рисунок 1.** Крива операційних характеристик показників якості чотирифакторної логістичної моделі регресії прогнозування відсутності імунітету проти кашлюку

На частоту формування серонегативного стану у популяції обстежених дітей впливав вид вакцинного препарату, яким вони щепилися раніше. Виявлено, що діти, які отримували АаКДП, мали вищий рівень імунітету порівняно з дітьми, щепленими АКДП (серонегативних —  $14,1 \pm 4,3\%$  і  $38,7 \pm 6,2\%$  відповідно, осіб з середнім і високим рівнем імунітету —  $75,0 \pm 5,4\%$  і  $40,3 \pm 6,3\%$  відповідно). При використанні АаКДП-вакцини ризик продукції недостатнього рівня імунітету знижувався ( $p = 0,035$ ) з відношенням шансів 0,52 (95% ВІ 0,28–0,95). Тобто, при введенні АаКДП-вакцини можливість, що дитина може залишитися серонегативною чи втратити імунітет з часом знижується у 0,52 разу.

Беручи до уваги те, що в літературі з'явилися повідомлення про значне підвищення рівня захворюваності на кашлюк останнім часом в країнах, які тривалий період використовують АаКДП (США, Англія та інші), а також припущення, що воно пов'язане з переходом з цільноклітинної вакцини на ацелюлярну, треба констатувати, що дійсне дослідження дало змогу встановити достатньо високу імунологічну ефективність АаКДП-вакцини в Україні в сучасний період. На даному етапі достатнє забезпечення населення та широке використання АаКДП наряду з АКДП буде сприяти підвищенню імунологічної та епідеміологічної ефективності вакцинопрофілактики кашлюку в Україні.

Оцінюючи зв'язок між дотриманням схеми протикашлюкових щеплень і станом специфічного імунітету у дітей, враховували кратність отриманих

щеплень, вік початку вакцинації, інтервал між введенням вакцини. Виявлено, що в осіб, щеплених без відхилень від регламентованої схеми, рівень імунітету був вищим. Серед дітей з порушеною схемою щеплень було в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) менше імунних осіб (концентрація антитіл вища за 15,0 DU/мл) порівняно з правильно щепленими особами ( $42,6 \pm 3,9\%$  і  $67,2 \pm 5,6\%$  відповідно), а серонегативних — в 1,7 разу ( $p < 0,05$ ) більше ( $57,4 \pm 4,2\%$  і  $32,9 \pm 3,9\%$  відповідно). Діти, яким щеплення проти кашлюку було проведено з дотриманням регламентованої схеми, кратності, терміну, мали менший ризик відсутності імунітету ( $p = 0,033$ ), відношення шансів 0,59 (95% ВІ 0,35–0,96), тобто можливість, що правильно щеплена дитина може залишитися серонегативною знижується у 0,59 рази.

Імовірність втрати імунітету з плином часу особами, яких було щеплено з порушенням схеми щеплень, значно вища порівняно з правильно щепленими, бо рівень імунітету змінювався залежно від терміну, що минув від останнього протикашлюкового щеплення. У найближчі строки (0–5 місяців) після імунізації відсоток серонегативних був найменшим —  $20,0 \pm 2,1\%$ . Через 6–11 місяців він зріс до  $35,7 \pm 3,5\%$  та зберігся на такому ж рівні через 1 рік. Далі із збільшенням терміну цей показник поступово підвищувався і через 4–5 років після останньої специфічної імунізації, тобто у віці приблизно 6–7 років, частка серонегативних була найвищою —  $58,3 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,05$ ). У термін,

довший за 6 років, відсоток незахищених проти кашлюку дещо знижувався ( $48,0 \pm 3,8\%$ ) тому, що на імунний прошарок дітей більш старшого віку, імовірно, сильніше впливало природне “проепідемікування” при спілкуванні у шкільних колективах, ніж отримані у минулому щеплення.

При проведенні аналізу підтверджена залежність рівня імунітету від сезону, в якому було проведено щеплення проти кашлюку. Встановлено, що діти, яким щеплення проти кашлюку було проведено восени, мали менший ризик відсутності імунітету ( $p = 0,03$ ), відношення шансів 0,57 (95% ВІ 0,34–0,94). Тож, з метою зниження ризику формування недостатнього рівня протикашлюкового імунітету (серонегативних осіб) доцільно рекомендувати щепити дітей в осінні місяці року.

Ще однією ознакою, від якої залежала частота виявлення серонегативних осіб серед обстежених, є належність їх до різних соціальних груп. Встановлено, що ризик відсутності імунітету зменшується ( $p = 0,026$ ) з відношенням шансів 0,75 (95% ВІ 0,59–0,97) у соціальних групах дошкільники, які не відвідують ДДЗ, студентів Вишів і технікумів, медичних працівників відносно групи дітей ДДЗ, які відвідують ДДЗ, школярів, новонароджених та їх матерів.

Нами також проведено вивчення показників протикашлюкового імунітету в залежності від кратності інтеркурентних захворювань (ГРВІ, отит, кон’юнктивіт, бронхіт, пневмонія та ін.), на які хворіли діти за останні півроку до обстеження рівня імунітету (рис. 2).

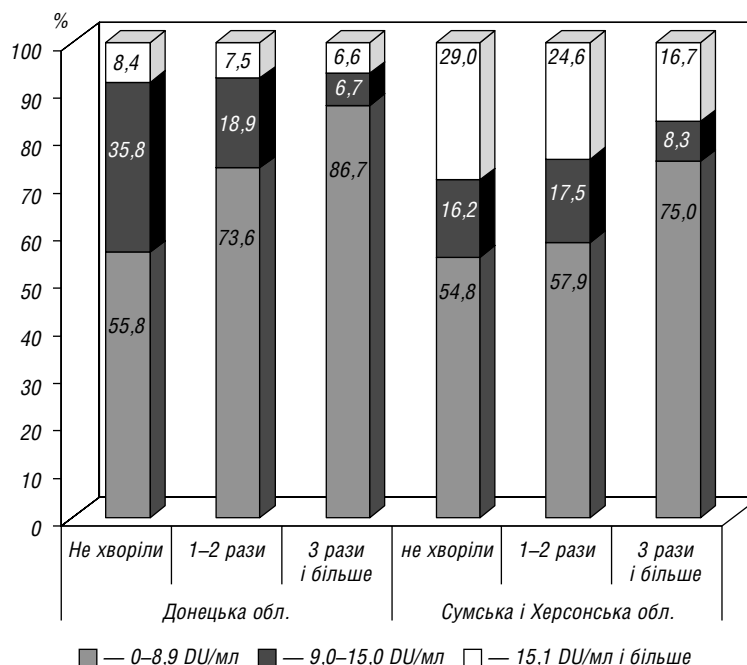


Рисунок 2. Імунологічна структура до кашлюку дітей в залежності від частоти захворювань за півроку до обстеження

Серед дітей Донецької області відсоток серонегативних поступово підвищувався із збільшенням кратності захворювань. Серед обстежених Сумської і Херсонської областей цей показник не відрізнявся у групах дітей, які не хворіли та хворіли 1–2 рази. Зниження імунітету виявлено у групі дітей, які хворіли 3 і більше разів, відсотком серонегативних був в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) вищим порівняно з дітьми, які не хворіли. За даними літератури відомо про негативний вплив перенесених інфекційних та неінфекційних захворювань на стан специфічного імунітету проти кору, дифтерії, правця. Результати наших досліджень підтверджують такий вплив на рівень протикашлюкового імунітету.

В дітей, що мешкають у Донецькій області встановлена швидша та інтенсивніша втрата анти-тіл проти кашлюку порівняно з дітьми північного і південного регіонів під впливом перенесених інфекційних хвороб, з віддаленням від часу імунізації, та інших чинників, що вивчалися. Як найбільш імовірну причину цього феномену можна припустити негативний вплив екологічних факторів довкілля у високо урбанізованому та промислово розвинутому східному регіоні.

### Висновки

Методом побудови логістичних багатофакторних моделей регресії встановлено чинники, що статистично значущо впливають на рівень протикашлюкового імунітету: тип вакцини, якою раніше були щеплені обстежені; дотриманням схеми протикашлюкових щеплень; сезон, у якому розпочато імунізацію проти кашлюку; відношення

обстежених до різних соціально-професійних груп населення.

Діти, що отримували АаКДП-вакцини, мали вищий рівень імунітету порівняно з дітьми, щепленими АКДП-вакцинами. В осіб, імунізованих проти кашлюку без відхилень від регламентованої схеми щеплень, імунітет був кращим, імовірність втрати з плином часу імунітету в осіб, яких було щеплено з порушенням схеми щеплень, значно вища порівняно з правильно щепленими. Із збільшенням терміну від останнього щеплення відсоток серонегативних до кашлюку осіб поступово підвищувався і через 4–5 років після останньої специфічної імунізації, тобто у віці приблизно 6–7 років, частка серонегативних була найвищою (вікова група ризику).

**Перспективи подальших досліджень** полягають в удосконаленні організації імунологічного моніторингу за кашлюком на державному рівні, уніфікованому виборі методів дослідження та діагностичних тест-систем, розширенні вікових груп та територій при вивченні імунологічної структури до кашлюку населення України. Необхідно визначити вплив чинників, що вивчалися в дійсному дослідженні, на інших територіях країни, а також вплив інших чинників, що ще не вивчалися, наприклад, екологічні умови. Потребує більш поглибленого і тривалого вивчення питання імунологічної та епідеміологічної ефективності ацелюлярних протикашлюкових вакцин. Отримані результати необхідно використовувати для цілеспрямованого удосконалення специфічної профілактики кашлюку та подальшого впровадження в практичну роботу закладів охорони здоров'я України.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. — Донецк: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.
2. Маричев І.Л. Імуногенність вакцин, їх оцінка / І.Л. Маричев, О.І. Процап, Л.М. Чудна // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 2. — С. 15–18.
3. Результати імунологічного моніторингу кашлюку серед населення п'яти областей України / Т.А. Романенко / Профілактична медицина. — 2011. — № 4(16). — С. 47–53.
4. Тимченко В.Н. Еволюция коклюшной инфекции у детей / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, Г.Я. Ценева. — СПб.: ЭЛСИ-СПб, 2005. — 192 с.
5. Bass J. W. The return of pertussis / J.W. Bass, S.R. Stephenson // *Pediat. Infect. Dis.* — 1987. — Vol. 7. — P. 141–144.
6. Black R.E. For the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis / R.E. Black // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375. — P. 1969–1987.

### ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ИММУНИТЕТА ПРОТИВ КОКЛЮША

Т.А. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Установлены факторы, которые статистически значимо влияют на уровень противокклюшечного иммунитета: отрицательно — отклонение от регламентированной схемы, увеличение срока от последней прививки, перенесенные болезни; положительно — осенний сезон проведения прививок, использования АаКДС-вакцин.

**Ключевые слова:** коклюш, иммунитет, факторы риска, вид вакцины.

INFLUENCE OF CERTAIN FACTORS ON THE LEVEL OF ANTIPERTUSSIS IMMUNITY

Romanenko T.A.

M. Gorky Donetsk National Medical University

The statistically significant influence factors on the level of antipertussis immunity were established. There are negative factors — a deviation from the regulated scheme, increasing of the period from the last vaccination, carried diseases in anamnesis; there are positive factors — vaccination at autumn, using of AcellularDTP-vaccines.

**Key words:** pertussis, immunity, risk factors, type of vaccine.

УДК: 303.4+615.371/.616-084:578.833.1(048.83)

**В.Р. Шагинян**

**К ВОПРОСУ О СТРАТЕГИИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

*ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”*

*В работе представлены аналитические данные о заболеваемости гепатитом В в странах, использующих различные стратегии вакцинации против этой инфекции. Обобщены результаты современных научных исследований в области иммунопрофилактики гепатита В. Для ретроспективной оценки влияния вакцинации против гепатита В на эпидемический процесс HBV-инфекции использованы результаты исследований, проведенных в Украине. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к стратегии вакцинации против гепатита В в зависимости от эндемичности инфекции.*

**Ключевые слова:** гепатит В, вакцинация, HBV-инфекция, эпидемический процесс.

Мировой опыт применения вакцин против гепатита В (ГВ) свидетельствует об их безопасности и высокой эффективности для предупреждения случаев острой и хронической инфекции, вызванной вирусом ГВ (HBV). Ключевой стратегией профилактики хронической HBV-инфекции стала рутинная (всеобщая) вакцинация новорожденных, поскольку известно, что наибольший риск возникновения хронических форм ГВ связан именно с заражением в раннем возрасте, преимущественно в результате перинатального инфицирования. Действенность программ вакцинации новорожденных против ГВ была подтверждена результатами исследований, проведенных в странах, эндемичных в отношении HBV-инфекции. Например, после внедрения программ иммунизации новорожденных в Китае, на

Тайване, Аляске, Гонконге и в ряде других стран существенно уменьшилось бремя болезни: снизилась распространенность, заболеваемость, число случаев тяжелых последствий инфицирования HBV, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы [16, 19, 20, 24, 30]. Достиженные успехи позволили говорить о возможности элиминации и эрадикации HBV-инфекции [13] и послужили основанием для разработки рекомендаций ВОЗ о включении вакцинации против ГВ в национальные календари прививок. К 2009 г. 177 стран мира внедрили универсальную вакцинацию детей против ГВ, в 2008 г. три дозы вакцины получили 69% детей, рожденных в этом году [33]. Согласно последним оценкам ВОЗ (WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revisions, July 2013. 194 WHO Member States), в 7 странах мира 3-ю дозу вакцины получили менее 50% новорожденных, в 24 странах — 50–79%, в 29 странах — 80–89% и в 119 странах — более 90% (рис.).

В последних документах, определяющих позицию ВОЗ в отношении вакцинации против ГВ, рекомендуется следующее: первую дозу вакцины против ГВ все дети должны получить сразу после рождения. Кроме того, охват вакцинацией (привитость) детей против ГВ в течение 24 часов после рождения, является показателем эффективности программ иммунизации [1].

**Цель работы:** установить наличие эпидемиологических и иммунологических обоснований для

© В.Р. Шагинян