

В.А. Васильєва

РЕАКТОГЕННІСТЬ ВАКЦИН ДИФТЕРІЙНОЇ ГРУПИ В УКРАЇНІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

ДП «Центр імунобіологічних препаратів», Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України

На підставі даних післямаркетингових спостережень охарактеризовано реактогенність вакцинних препаратів дифтерійної групи на сучасному етапі в Україні. Проведено порівняльну характеристику показників післявакцинних реакцій та ускладнень серед вакцин АКДП, АДП, АДП-м, АКДП+гепВ та АКДП+ІПВ, які застосовувались в медичній практиці протягом 2000-2002 рр. Всі випадки післявакцинних ускладнень розділено за клінічними проявами та визначено причини їх виникнення. Вперше представлені дані щодо реактогенності АаКДП вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом при широкому її застосуванні в Україні протягом 2002 р.

У світовій імунопрофілактиці останнім часом велику увагу приділяють створенню й використанню комбінованих вакцин. Розробка таких вакцин має вагомим значення для вирішення медичних, соціальних і економічних аспектів. Кількість багатоконпонентних вакцин з кожним роком збільшується. Лише за останні 5 років біля десятка нових комбінованих вакцин знайшли своє призначення у світі. Деякі з них містять антигени, що забезпечують розвиток імунітету до 5-6 інфекцій. Багатьма дослідженнями доведено, що імунна система дітей здатна ефективно відповідати на одночасне введення декількох антигенів повноцінним створенням антитіл [1, 2].

АКДП вакцина для профілактики кашлюку, дифтерії та правця – одна з перших комбінованих вакцин, яка на сьогодні затвердилася у програмах імунізації в усьому світі. Завдяки широкому використанню цього вакцинного препарату вдалося запобігти захворюваності серйозними й розповсюдженими інфекційними хворобами. Так, до 1975 р. у країнах, де проводилася вакцинація, захворюваність на кашлюк знизилась до 0,64-29,0 на 100 тис. населення, але залишалась без змін у країнах, де щеплення не проводились – 366,2-608,0 на 100 тис. В Україні в ці роки захворю-

ваність знизилась до 11,8 на 100 тис. населення, а протягом 1997-2001 рр. цей показник коливався у межах 2,4-4,57 [3, 4]. При високому охопленні населення (85 % і більше) вакцинацією проти дифтерії в США з 1980 р. число випадків захворюваності не перевищувало 5 за рік, причому жодного випадку хвороби не зареєстровано в 1986, 1993 і 1995 рр. [5].

Успіх, досягнутий при застосуванні вакцини АКДП, сприяв розробці нових багатоконпонентних вакцин, де АКДП вакцина була основою, до якої приєднувалися додаткові антигени. Це стало важливим кроком в галузі імунізації.

Таким чином, практичній охороні здоров'я стали доступні комбінації вакцини АКДП із цільноклітинним кашлюковим компонентом та вакциною проти гепатиту В (АКДП+геп В) або інактивованою поліомієлітною вакциною (АКДП+ІПВ). Таке вдале поєднання дозволило захистити дитячий організм відразу від 4 інфекцій. В Україні своє призначення ці комбіновані вакцини знайшли зовсім недавно та поповнили арсенал комплексних вакцин дифтерійної групи. Впровадження нових вакцин у практику імунопрофілактики сприяє спрощенню календаря профілактичних щеплень, зменшенню кількості необхідних ін'єкцій і відвідувань лікаря.

Незважаючи на всі позитивні властивості вакцини АКДП, в той же час вона залишається найбільш реактогенною. Це зумовлено кашлюковим токсином і ліпополісахаридом, які входять до складу цільноклітинного кашлюкового компонента, а також наявністю анатоксинів, які можуть сприяти розвитку місцевих і загальних реакцій.

Після щеплення АКДП вакциною виникають такі побічні реакції, як почервоніння, біль і припухлість у місці введення, підвищення температури тіла та збудження. Їх частота становить 1 випадок на 2-10 ін'єкцій. До серйозних ускладнень відносять безперервний крик, гіпертермію та судоми, частота виникнення яких менше ніж 1 на 100 щеплених [6, 7].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

Оцінка реактогенності вакцин дифтерійної групи проводилась в Україні на підставі оперативних і ретроспективних даних (раз на півріччя), отриманих з різних регіонів.

Результати досліджень та їх обговорення

Як випливає з таблиці 1, для АКДП вакцини рівень сильних місцевих реакцій не перевищував 0,01 %, сильних загальних – 0,009 % (частота за встановленими нормативними документами 4 і 1 % відповідно). За 3 роки спостережень зареєстровано 26 післявакцинних ускладнень. За клінічними даними всі випадки ускладнень розділені на такі реакції: нервової системи, алергічні, токсичні та геморагічний синдром.

Неврологічні ускладнення у вигляді енцефалітичних реакцій різного ступеня тяжкості зареєстровані у 15 дітей і проявилися фебрильними або афебрильними судомами протягом 48 год після вакцинації. При виникненні фебрильних судом патологічний стан був зумовлений провокуючою дією вакцини, тобто судоми могли з'явитися за будь-якої патології на фоні гіпертермії. Афебрильні судоми зумовлені індукованою дією вакцини і з'явилися на фоні індивідуальних особливостей організму щепленого, насамперед, в осіб з обтяженим неврологічним анамнезом. До ускладнення з боку нервової системи належить пронизливий крик, який зареєстровано в 1 дитини. Такий патологічний стан характерний для дітей перших 6 міс. життя, з'являється через декілька годин після вакцинації та триває від 3 до 5 год. За даними літератури, цей стан пов'язують із порушенням мікроциркуляції, підвищенням внутрішньочерепного тиску; реєструється він тільки при введенні вакцин, які містять цільноклітинний кашлюковий компонент [6, 8].

Алергічні реакції негайного типу у вигляді анафілактоїдних та анафілактичного шоку зареєстро-

вані у 5 дітей. Як правило, вони виникали при повторному введенні вакцини та, напевно, зумовлені чутливістю організму щепленого до компонентів вакцини: консервантів (формалін, мертіолят) або сорбентів (гідроокису алюмінію). До цієї групи віднесено також патологічну реакцію – колаптоїдний стан, який може проявитись тільки у дітей до 1 року.

Післявакцинні ускладнення у вигляді токсичних реакцій – гіпертермія, зниження апетиту, в'ялість, порушення сну – проявилися у 3 щеплених. Згідно з даними літератури, в 95 % випадків вони розвиваються в першу добу після першого або другого щеплення [8].

Геморагічний синдром зареєстровано в 1 випадку. Пусковим механізмом його розвитку вважається дія кашлюкового токсину, а клінічними ознаками – петехіальна висипка без порушення загального стану дитини.

За три роки спостережень отримано 6 повідомлень про летальні випадки. Після детального розгляду кожного з них, тільки один зареєстрований як післявакцинне ускладнення. Клінічно він проявився алергічною реакцією негайного типу – анафілактичним шоком. Інші 5 не були пов'язані з введенням вакцинного препарату, а лише мали часовий зв'язок з проведенням вакцинації: з них два випадки синдрому раптової смерті, які, за даними сучасної літератури, вважаються окремою нозологічною одиницею та за ступенем можливого причинного зв'язку з вакцинацією мало вірогідними, ще два виникли внаслідок збігу розвитку гострої патології (вогнищевої пневмонії) зі щепленням. У таких окремих випадках вакцинація здатна пригнічувати неспецифічну антиінфекційну резистентність організму, внаслідок чого може відбуватися загострення латентно перебігаючих процесів і хронічних інфекцій. Також зареє-

Таблиця 1

Показники реактогенності вакцин дифтерійної групи, які застосовувались в Україні протягом 2000-2002 рр.

Назва вакцини	Кількість щеплених	Післявакцинні реакції, %		Післявакцинні ускладнення
		Сильні місцеві	Сильні загальні	
АКДП	5111886	0,01	0,009	26 (0,5 на 100 тис.)
АДП	1565268	0,01	0,009	0
АДП-м	8396740	0,009	0,001	1 (0,01 на 100 тис.)
АКДП+геПВ	251305	0,07	0,1	2 (0,7 на 100 тис.)
АКДП+ІПВ*	34209	0,04	0,06	0
АаКДП**	14550	0,006	0	0

Примітки: * – застосовується з 2001 р., ** – дані за 2002 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стровано летальний випадок у дитини з серцевою патологією, не сумісною з життям – фіброеластозом серця [8, 9].

За наявністю причинного зв'язку з вакциною або процесом вакцинації більшість зареєстрованих післявакциних ускладнень зумовлені індивідуальними особливостями організму щеплених.

Крім вакцини АКДП до дифтерійної групи вакцинних препаратів календаря профілактичного щеплення входять АДП та АДП-м анатоксини. На підставі даних моніторингу за побічною дією та джерел літератури вважається, що вони є слабкоректогенними, що обумовлено відсутністю кашлюкового компонента [6].

Так, для АДП анатоксину частота сильних місцевих реакцій не перевищувала 0,01 %, сильних загальних – 0,009 %, а післявакцині ускладнення не реєструвалися взагалі.

Для АДП-м анатоксину частота сильних місцевих реакцій складала не більше 0,009 %, сильних загальних – 0,001 %. Після імунізації АДП-м анатоксином отримано 7 повідомлень про післявакцині ускладнення – з них тільки одне віднесено до «дійсного» ускладнення, яке клінічно проявилось алергічною реакцією у вигляді кропивниці на фоні обтяженого алергологічного анамнезу життя. У цьому випадку «побічний ефект» вакцинації індукований дією вакцини та обумовлений індивідуальними особливостями організму щепленого. Решта 6 ускладнень віднесені до «містичних», вони заслуговують особливої уваги. Так, при проведенні вікової ревакцинації АДП-м анатоксином однієї серії певного виробника, в учнів одного класу спостерігалися однотипні клінічні прояви у вигляді анафілактоїдних реакцій. Після ретельного розслідування встановлено, що причиною ускладнення був відповідний настрій дітей у колективі, коли розвиток клінічних проявів хоча б в однієї дитини призводить до масового пред'явлення скарг. Такі випадки відомі з матеріалів ВООЗ, коли при застосуванні аналогічної вакцини 160 учням однієї школи та класу у 22 були однотипні скарги на погане самопочуття та розвиток непритомності [10].

Щодо реактогенності нових комбінованих вірусно-бактерійних вакцин «АКДП+геПВ», «АКДП+ІПВ», то вона може дорівнювати або ледь перевищувати реактогенність вакцин, що їх комбінують.

За три роки проведення моніторингу відзначено, що частота сильних місцевих реакцій для вакцини «АКДП+геПВ» не перевищувала 0,07 %, для «АКДП+ІПВ» – 0,04 %, а для АКДП – 0,01 %, сильних загальних – 0,1, 0,06 та 0,01 % відповід-

но. З отриманих результатів видно, що відсоток сильних місцевих і загальних реакцій більший у комбінованих вакцинних препаратів (АКДП+геПВ та АКДП+ІПВ), але при цьому порушення стану здоров'я утримуються 1-2 дні і не потребують госпіталізації, в той же час після введення АКДП вакцини сильні післявакцині реакції тримаються до 1-4 днів та переважна їх більшість потребує госпіталізації.

Крім того, при застосуванні вакцини «АКДП+геПВ» зареєстровано два випадки післявакциних ускладнень, які клінічно проявилися енцефалітними реакціями на фоні обтяженого неврологічного анамнезу та були пов'язані безпосередньо з процесом вакцинації й обумовлені індивідуальними особливостями організму.

Потрібно відзначити, що 70-80 % вакцинованих мають несприятливий преморбідний фон, хоча і не мають безпосередніх протипоказань до вакцинації. Це свідчить про необхідність розробки й впровадження в практику індивідуальних підходів до імунізації дітей груп ризику менш реактогенними вакцинними препаратами дифтерійної групи з ацелюлярним кашлюковим компонентом.

Починаючи з 2002 р., в Україні, крім АКДП вакцини з цілюклетинним кашлюковим компонентом, почали проводити щеплення вакциною дифтерійної групи з ацелюлярним кашлюковим компонентом АаКДП. Завдяки низькій реактогенності вона знайшла широке застосування в багатьох країнах світу при проведенні первинного вакцинного комплексу та ревакцинації, особливо у дітей з обтяженим неврологічним анамнезом життя або сильними післявакциними реакціями, ускладненнями на попередню вакцинацію АКДП вакциною. Ці дані були підтверджені не тільки при проведенні Програми клініко-епідеміологічного спостереження щодо застосування вакцини АаКДП у нашій країні, але й в процесі післямаркетингового моніторингу в 2002 р.

Згідно з цими даними, частота сильних місцевих реакцій не перевищувала 0,006 %, сильні загальні реакції та післявакцині ускладнення не реєструвалися взагалі.

Висновки

1. Реактогенність вакцин дифтерійної групи зменшується в напрямку від вакцини АКДП до АДП-м анатоксину.
2. Серед інших вакцинних препаратів дифтерійної групи суттєвої різниці між показниками сильних місцевих і загальних реакцій не спостерігалось.

3. Поки неможливо повністю уникнути виникнення післявакцинних ускладнень. Багаторічний світовий досвід вакцинопрофілактики зазначає, що вакцинація є найбільш ефективним засобом запобігання масовим інфекціям. Збиток від інфекційних захворювань значно перевершує збиток від вакцинації.

Література

1. Медуницын Н.В. История, принципы конструирования комбинированных вакцин и проблемы вакцинопрофилактики при их применении // Микробиология. – 2001. – № 1. – С. 90-94.
2. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика инфекционных болезней: настоящее и будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 1. – С. 10-14.
3. Распространение и эпидемиологическая характеристика важнейших инфекционных болезней человека в Украинской ССР (1942-1972 гг.). – Киев, 1976. – С. 208-217.
4. Чудная Л.М., Красюк Л.С., Окснюк В.Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Украине // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. – Київ, 2002. – Вип. 29. – С. 63-66.
5. Баранов А.А., Ваганов Н.Н., Кагавнов Б.С. Вакцинопрофилактика в России: лучше, чем было, но хуже, чем надо // Росс. педиатр. журн. – 1998. – № 2. – С. 35-41.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х, 1999. – 272 с.

7. Cody C.L., Baraff L.J., Cherry J. D. et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DP immunization in infants and children // Pediatrics. – 1981. – V. 68. – P. 650-660.

8. Харит С.М., Лакоткина Е.А., Черняева Т.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики, терапии и профилактики поствакцинальных осложнений: Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2001. – 86 с.

9. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика. – М., 2003. – 138 с.

10. Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – V. 79. – P. 764-770.

REACTOGENEITY OF VACCINES OF DIPHTHERIAL GROUP IN UKRAINE NOWADAYS

V.A. Vasylyeva

SUMMARY. It was characterized the reactogenicity of vaccine preparations of diphtherial group nowadays in Ukraine, basing on the data of postmarketing observations. The comparative characteristics of the indices of postvaccine reactions and complications among vaccines DTwP, DT, DTwP Hep B, DTwP IPV which have been used in medicine during 2000-2002. All the cases of postvaccine complications were divided according to clinical manifestations and it was found out the reasons of their occurrence. The data concerning the reactogenicity of DTPa vaccine at its wide using in Ukraine during 2002 are presented for the first time.

© Пипа Л.В., Крамарев С.О., 2004
УДК 616.993.1.-053.2

Л.В. Пипа, С.О. Крамарев

ЗАГАЛЬНО-АДАПТИВНІ РЕАКЦІЇ ДІТЕЙ З НАБУТИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Вивчали резистентність організму дітей з набутих токсоплазмозом на основі визначення у них характеру загально-адаптивних реакцій (ЗАР) за допомогою лейкоцитарної формули крові. Визначено особливості ЗАР у 50 здорових і 69 дітей з токсоплазмозом віком 7-16 років. Виявлено, що у дітей з токсоплазмозом ЗАР із саногенетичним потенціалом спостерігалися у 2,6 разу рідше, ніж

у контрольній групі ($P < 0,001$), а з дезадаптивним і патогенетичним потенціалом – у 2,4 разу частіше ($P < 0,001$). Особливо часто останні були у дітей з хронічним перебігом токсоплазмозу, а саме з очною та нейротрофічною формами. Після комплексного лікування у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу характер ЗАР майже нормалізувався. У дітей з хронічним перебігом набутого токсоплазмозу