

КЛИНИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИМУНОЛОГИЯ ПАРАЛИТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЕКАТЕРИНБУРГЕ В 1950-1997 гг.

В.В. Фомин, О.А. Чеснакова, А.И. Ольховиков, А.Б. Бейкин, А.У. Сабитов, О.П. Ковтун, Л.В. Власова, В.Н. Чирков, А.Г. Астахова

Уральская государственная медицинская академия,
ЦЛДЗМиР,
Городской межрайонный центр госсанэпиднадзора, г.Екатеринбург

Бурное развитие вирусологии и внедрение метода тканевых культур позволило выделить возбудителя полиомиелита, значительно улучшить вирусологическую диагностику, в результате чего были открыты новые виды энтеровирусов и с той или иной степенью достоверности показана их роль в заболеваниях человека, но, самое главное, были созданы вакцины против полиомиелита - инактивированная и живая из аттенуированных штаммов полиовирусов.

После массового применения вакцинации против полиомиелита еще в 60-е г.г., создалось впечатление, что проблема полиомиелита в основном решена. Действительно, классические паралитические формы полиомиелита исчезли там, где применялась живая или инактивированная вакцина, циркуляция "диких" штаммов полиовирусов уменьшилась. Однако, как показывает практика, проблема полиомиелита еще далека от решения. Во-первых, регистрация только паралитических случаев полиомиелита, подтвержденных серологически и вирусологически, не позволяет выявить полиомиелитную инфекцию в легкой и бессимптомной формах. Во-вторых, постоянное применение живой противополомиелитной вакцины благоприятствует широкой цирку-

ляции вакцинных вирусов и возникновению вакцинассоциированных заболеваний.

Авторами статьи проведен клинико-эпидемиологический анализ паралитических заболеваний в начале внедрения вакцинации детей против полиомиелита (1958-1960 гг.), в период массовой вакцинации детей ЖВС (1961-1971 гг.) и в период плановой календарной вакцинации против полиомиелита (1976-1997 гг.).

Проведенный анализ показал, что в период внедрения вакцинации против полиомиелита в 1958-1960 гг. преобладала спинальная форма полиомиелита, удельный вес ее составил 59 %, в основном заболевали этой формой дети в возрасте от 1 года до 3 лет (69 %). Как правило, это были неорганизованные дети (95 %). От больных наиболее часто выделялся 1 тип полиовируса, при котором тяжелые и средне-тяжелые формы наблюдались у 84 % детей. Заболевания характеризовались более длительными и клинически выраженными препаралитическим и паралитическим периодами и остаточными явлениями (табл. 1).

Продромальный период при остром полиомиелите наблюдался у 89 % непривитых детей, у большинства он характеризовался лихорадкой (фебрильная температура или гипертермия), средняя продолжительность лихорадки составляла 3 дня. Препаралитический период продолжался от 1 до 5 дней.

Спинальная форма полиомиелита у всех непривитых детей протекала остро, остаточные явления легкого пареза отмечены у 11 %, глубокого пареза - у 15 %, параличи - у 35 %, полное выздоровление - у 39 % детей.

В этот период уже была начата вакцинация инактивированной вакциной, которая существенно повлияла на изменение клиники паралитического полиомиелита: стали превалировать легкие формы болезни, которые наблюдаются в настоящее время у привитых ЖВС детей (табл. 1).

Клиника спинальной формы острого полиомиелита у непривитых и привитых детей (1958-1971 гг.)

Клиническая характеристика	Группы больных					
	непривитые (1956-1960 гг.)		вакцинированные по Солку (1958-1960 г.г.)		вакцинированные ЖВС (1961-1971 гг.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Удельный вес спинальной формы:	26	59	52	67	281	93
легкая	6	23,5	23	44	267	95
средне-тяжелая	13	50	24	46	14	5
тяжелая	7	26,5	5	10	-	-
Препаралитический период:						
наблюдался	23	89	33	63,5	165	59
отсутствовал	3	11	19	36,5	116	41
лихорадка	21	81	27	51	59	21
мышечный спазм	9	35	19	36	110	39
Паралитический период:						
сухожильные рефлексы отсутств.	19	73	13	26	12	4
снижены	6	23	10	38	91	32
повышены	-	-	-	-	26	9
нормальные	1	4	19	36	152	55
распространенные парезы и параличи	16	61	13	30	-	-
глубокие парезы	2	8	-	-	-	-
легкие парезы одной мышцы	8	31	39	70	120	43
легкие парезы мышц бедра и голени	-	-	-	-	161	57
Исход:						
выздоровление	10	39	30	57	281	100
глубокие парезы и параличи	16	61	22	43	-	-

Всего под нашим наблюдением находилось 76 детей, привитых против полиомиелита вакциной Солка, из фекальных проб которых были выделены полиовирусы. В данный период живая вакцина еще не применялась, поэтому никто не сомневался, что выделенные штаммы относятся исключительно к "диким". Спинальная форма болезни у этой группы больных, как и у непривитых детей, была преобладающей, она наблюдалась у 67 % детей. До 3 лет был 31 ребенок (59,6 %), от 3 до 7 лет - 31 (40,4 %). Инактивиро-

ванную вакцину однократно получили 4 ребенка, двукратно - 14, трехкратно - 21, четырехкратно - 5. У 8 детей кратность прививок была неизвестна, детские учреждения посещали 29 детей (38%). Легкая форма наблюдалась у 44 %, средне-тяжелая - у 46 % и тяжелая - у 10 % детей. Локализация процесса, распространенность его не зависели от типа полиовируса, который вызвал заболевание, легкие парезы встречались с одинаковой частотой при полиомиелите, вызванном 1, 11 и 111 типами полиовирусов. Существен-

ное влияние на тяжесть процесса, его локализацию и глубину поражения оказала частота прививок.

Распространенные парезы или параличи наблюдались только у детей, получивших одну или две прививки против полиомиелита. Среди четырехкратно привитых распространенных параличей не отмечалось. Легкие парезы развились у 25 % однократно привитых больных, у 43 % двукратно привитых, у 95 % трехкратно и у 100 % четырехкратно привитых.

Клиника паралитического периода у детей, привитых инактивированной вакциной, изменилась: вялые спинальные поражения были отмечены у всех детей, однако глубокие парезы и параличи наблюдались лишь у 30 %, легкие парезы - у 70 % детей. Сухожильные рефлексы были снижены у 38 % больных, отсутствовали у 20 %; появилась новая группа больных с легкими парезами и равномерными сухожильными рефлексами - 42 %.

Таким образом, отмечалось качественное различие поражений у правильно привитых детей (трех-четырекратно) и неправильно. У этой группы больных развились легкие спинальные формы поражения, полиомиелит у привитых детей. У всех детей отмечалось острое течение инфекционного процесса, у 65% наступило полное выздоровление и полное восстановление утраченных функций, легкие остаточные явления - атрофия, гипотония, иногда незначительное изменение походки наблюдались у 24 % детей и у 11 % были тяжелые остаточные явления с частичным восстановлением двигательной функции и умеренной инвалидизацией.

С началом массового применения ЖВС (1961-1971 гг.) у детей стала регистрироваться только легкая спинальная форма заболевания (100 %), клиническое выздоровление наступало через 30-60 дней у всех вакцинированных ЖВС детей (см. табл. 1)

Клинические симптомы в препаралитическом периоде наблюдались у 30% больных, это - субфебрильная температура, легкие катаральные симптомы: насморк, кашель. Симптомы натяжения были редки. В паралитическом периоде, чаще среди полного здоровья, внезапно развивались легкие парезы мышцы бедра или голени. Вялые парезы были мозаичными, асимметричными, изменения со стороны рефлекторной сферы были транзиторными, быстропроходящими, гипотрофия мышц была незначительной и составляла 0,5-1,0 см. Паралитические формы заболевания были исключением из правила.

За сорок лет клинико-эпидемиологического наблюдения (с 1961 по 1997 г.) в г.Екатеринбурге было зарегистрировано 27 случаев паралитического полиомиелита, из них 22 до 1971 г. и 5 с 1971 по 1990 г. Это были дети непривитые и не получавшие ЖВС перед заболеванием. Заболеваемость паралитическим полиомиелитом колебалась в эти годы от 0 до 0,1 на 100 тыс. населения, однако число легких спинальных парезов с благоприятным течением и выздоровлением в течение 30-60 дней в отдельные годы достигало 20-30 на 100 тыс. детского населения. Взгляды на причину этих легких паретических заболеваний до сих пор спорны, предполагают, что они могут быть вызваны уличными, вакцинными или ревертированными вакцинными вирусами полиомиелита или неполиомиелитными вирусами (В.В. Фомин, 1974; А.И. Ольховиков, 1979; О.А. Леснакова, 1988). За эти годы при паретических заболеваниях от 627 больных были изолированы полиовирусы и от 708 - неполиомиелитные энтеровирусы. В годы, когда преобладало выделение полиовирусов, число неполиомиелитных энтеровирусов уменьшалось (табл. 2).

Нами доказана при легких спинальных парезах только этиологическая роль вирусов Коксаки В3 и В5.

Выделение энтеровирусов при легких паретических заболеваниях

Годы	Полновирусы		Неполноне-литные энтеро-вирусы		Годы	Полновирусы		Неполноне-литные этеровирусы	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
1958	38	49,3	39	50,7	1978	-	-	3	100
1959	30	29,1	73	70,9	1979	3	21,4	11	78,6
1960	72	78,3	20	21,9	1980	-	-	3	100
1961	23	65,7	12	34,3	1981	-	-	14	100
1962	4	11,4	32	88,8	1982	1	1,7	64	98,3
1963	6	9,1	60	90,9	1983	6	10	54	90
1964	14	31,8	30	68,2	1984	9	8,3	22	91,7
1965	8	33,4	16	66,6	1985	-	-	-	-
1966	-	-	7	100	1986	-	-	9	100
1967	42	63,6	22	36,4	1987	-	-	35	100
1968	73	100	-	-	1988	3	13,6	19	86,4
1969	77	92,8	6	7,2	1989	исследования не			
1970	145*	99,3	1	0,7	1990	проводились			
1971	3	72,9	4	57,1	1991	-			
1972	-	-	14	100	1992	1	20	4	80
1973	-	-	13	100	1993	1	33,3	2	66,7
1974	-	-	30	100	1994	3	42	4	58
1975	13	72,2	5	37,8	1995	1	9	10	91
1976	3	7,2	39	92,8	1996	6*	85	1	15
1977	44	58,6	31	41,4	1997	5*	100	-	-

Примечание: * - вакцинные штаммы

Этиологическая роль вирусов Коксаки В в начальном периоде наблюдения была неясной. В 1972-1976 г.г., как и в 60-е г.г., из фекальных проб в основном выделялись вирусы Коксаки В3 и В5. Прослеживались два периода преимущественного выделения этих вирусов: первый - 1961-1966 гг., когда при паралитических заболеваниях было выделено 125 штаммов вирусов Коксаки В3 и 68 штаммов вируса Коксаки В5; второй - 1972-1976 г.г. - соответственно 104 и 76 штаммов. Удельный вес вирусов Коксаки В1, В2, В4 и В6 был в эти годы незначителен: соответственно 3,2; 1,6; 6,3 и 1,6%, в то время как удельный вес вирусов Коксаки В3 и В5 был значительно выше: 53,1 и 34,2%. Обследование на энтеровирусы 3718 детей, контактных с больными, по-

зволило выявить, что вирус Коксаки В3 изолировался из фекалий контактных детей в 3,5 раза реже, Коксаки В5 - в 6 раз реже, чем от больных спинальной формой ($p < 0,01$).

Вирусы Коксаки В3 и В5 изолировались не только из фекальных проб, но и из сгустков крови и ликвора. Выделение данных энтеровирусов из различных биологических сред сопровождалось диагностическом нарастанием титра антител в РН к вирусу Коксаки В3 - у 47,7 %, вирусу Коксаки В5 - у 40,7 % больных. Вся группа больных с Коксаки В3 и В5 инфекцией обследовалась вирусологически и серологически на полиовирусы, ни у одного из больных полиовирусы выделены не были, серологических сдвигов к полиовирусам не отмечено.

Таблица 3

Сезонность выделения полиовирусов у детей при легких формах полиомиелита в зависимости от сроков иммунизации ЖВС в 1961-1971 гг.

Месяц	Сроки с момента вакцинации				
	через 3-60 дней		через 61 и более дней		индекс сезонности
	Средне-месячная	индекс сезонности	средне-месячная	индекс сезонности	
Январь	0,36	39	0,45	25	10
Февраль	0,73	80	0,64	35	10
Март	0,73	00	1,53	85	13
Апрель	1,18	130	2,45	136	21
Май	2,18	240	3,54	197	33
Июнь	3,09	340	4,10	228	17
Июль	1,90	290	4,36	242	23
Август	0,27	29	2,45	136	18
Сентябрь	0,09	10	1,36	76	24
Октябрь	0,27	29	0,18	10	12
Ноябрь	-	-	0,36	20	12
Декабрь	0,09	2	-	-	3,8

Таким образом, нами была доказана этиологическая роль вирусов Коксаки В3 и В5 при вспышках заболеваний, основным клиническим синдромом которых были легкие спинальные парезы. Удельный вес спинальной формы Коксаки В3 и В5 инфекции составил 5,3 % от всех паретических заболеваний у детей.

У большинства заболевших нельзя было исключить легкую форму острого полиомиелита у привитых детей. В 1958-1960 гг. из фекальных проб изолировались только "дикие" штаммы полиовирусов, с началом активной иммунизации живой вакциной (1961 г.) ситуация изменилась: произошло уменьшение или даже прекращение выделения полиовирусов (1966г.) (типированная штаммов в эти годы не проводилось), в 1967-1970 гг. проведенные исследования выявили четкую гетерогенность популяции возбудителя, по генетической характеристике эти вирусы были различными: "дикие", промежуточные и вакцинные варианты, в 1979-1997 гг. - только вакцинные штаммы (см. табл. 2).

Примечательно было следующее: какой бы вирус ни выделялся, правильно

или неправильно были привиты против полиомиелита дети у всех развивались только легкие спинальные формы заболеваний, заканчивающиеся выздоровлением.

В диагнозе полиомиелита у этих детей никто не сомневался, однако "пестрота" выделенных штаммов: промежуточные, вакцинные, непوليوмиелитные не позволила решить, который из них является основным возбудителем, тем более, что сезонность выделения полиовирусов при легких спинальных формах после приема ЖВС через 3-60 дней и в более поздние сроки была сходной (табл. 3) и общая средняя без учета сезонных факторов не зависела от частоты прививок. Так, общая средняя выделения полиовирусов 1 типа у получивших 3-4 прививки соответствовала 0,11, более четырех - 0,12 и для 111 типа полиовируса 0,19 и 0,19 соответственно. Проведение дополнительных туров вакцинации в 1967-1968 гг. в г. Свердловске эффекта не дало: в 1970 г. число заболевших увеличилось в 2 раза, при этом изолировался более нестабильный полиовирус 111 типа.

Титры антител к полиовирусам у детей г. Екатеринбурга (\log_2)

Годы	Возраст детей	число детей	Типы полиовирусов		
			I	II	III
			$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
1994	1-3	118	4,5±0,16	5,4±0,16	2,9±0,20
	4-6	113	3,8±0,16	4,5±0,15	2,5±0,21
	7 лет	45	3,6±0,33	4,1±0,35	1,9±0,31
1995	1-3	100	4,2±0,2	5,6±0,18	3,1±0,20
	4-6	103	2,5±0,2	4,5±0,15	1,6±0,19
	7 лет	38	3,4±0,4	4,6±0,30	1,2±0,31
1996	1-3	89	4,2±0,17	5,5±0,16	3,6±0,19
	4-6	64	3,1±0,23	4,4±0,19	1,7±0,24
	7 лет	24	3,5±0,43	4,7±0,28	0,96±0,32
1997	1-3	31	4,3±0,32	5,7±0,30	3,1±0,39
	4-6	40	2,7±0,31	4,2±0,28	1,7±0,30
	7 лет	6	1,1±0,70	3,6±1,00	1,5±1,00

Начиная с 1978 г. уменьшилось выделение полиовирусов при паретических заболеваниях, которые возникали чаще в течение месяца после приема ЖВС. Уровень популяционного иммунитета все эти годы существенно не менялся. Так, в 60-е гг. средняя геометрическая титра антител составляла к I типу $3,4 \log_2$, к II типу $4,4 \log_2$, к III типу \log_2 . Дополнительные туровые вакцинации детей от 2 мес. до 17 лет, проводимые в г. Свердловске в 60-е и 70-е гг. повышали титры специфических антител, но существенно не влияли на снижение заболеваемости легкими спинальными парезами. Переход на плановую вакцинацию и ревакцинацию привел к снижению заболеваемости и уменьшению выделения полиовирусов, повышению титра антител к полиовирусам (I, II типов преимущественно у детей до 6 лет (табл. 4).

Туровая вакцинация 1996-1997 гг. не только привела к повышению специфического иммунитета, но и повлияла на повышение числа ИКК (табл. 5). Однако в 1996 и 1997 гг. во время проведения туровой вакцинации увеличивалось число детей, заболевших легкими спинальными парезами.

Проведенные нами многолетние наблюдения позволили выявить некоторые закономерности эпидемиологии эн-

теровирусных инфекций. Широкое и повсеместное применение для активной профилактики ЖВС привело к ликвидации паралитического полиомиелита. За 40 лет наблюдения за этой инфекцией было зарегистрировано 27 больных с паралитическими формами. Заболеваемость не превышала 0,1 на 100 тыс. населения, однако число легких спинальных парезов в отдельные годы достигало 20-30 на 100 тыс. детского населения.

Таким образом, четырехкратная иммунизация против полиомиелита как вакциной Солка, так и вакциной Сэбина предупреждает развитие паралитического полиомиелита, но не ликвидирует полиомиелит как легкую инфекцию.

Широкое применение живой аттенуированной вакцины для профилактики полиомиелита привело к возникновению проблемы реверсии или рекомбинации вакцинных штаммов, которые в наших наблюдениях вызывали только легкие формы этой инфекции. При циркуляции этих штаммов сохраняются основные закономерности острого полиомиелита: источник инфекции - больной или носитель, фекально-оральный механизм заражения, очаговость, сезонность, поражение преимущественно детей раннего возраста с недостаточным специфическим иммунитетом.

Туровая вакцинация и иммунологические показатели

Показатели	Титры антител (log ₂)			
	первое исследование		второе исследование	
	1996 г.	1997 г.	1996 г.	1997 г.
Дети до одного года I тип	4,9±0,3	4,6±0,51	5,8±0,2	6,3±0,4
II тип	6,5±0,3	5,8±0,2	7,4±0,2	7,1±0,3
III тип	3,6±0,4	3,8±0,5	4,8±0,3	4,5±0,3
Дети от 1 до 3 лет: I тип	3,9±0,3	4,3±0,3	5,5±0,2	3,6±0,3
II тип	3,9 ±0,3	4,3 ± 0,3	6,8±0,2	6,5±0,3
III тип	3,6 ± 0,4	3,1±0,4	4,0±0,3	3,7±0,3
Иммунологические показатели (лимфоциты, 10 ⁹ /л)				
СД 3	1,73±0,36	-	4,80±0,45	-
СД 190	0,59±0,14	-	1,75±0,27	-
СД 4	5,20±0,08	-	2,80±0,29	-
СД 8	0,65±0,11	-	1,68±0,25	-

Вирусы Коксаки В3 и В5 могут вызывать вспышки легких паретических форм, спорадические случаи энцефалитов и ядерного поражения лицевого нерва. Лишь сочетанное применение двух вакцин для профилактики полиомиелита - инактивированной и живой уменьшит вероятность реверсии вакцинных штаммов и будет способствовать ликвидации полиомиелита.

Таким образом, проблема полиомиелита не утратила актуальности и в наши дни, напротив, ее изучение сегодня представляет теоретический и практический интерес. Полиомиелит продолжает существовать, но на ином качественном уровне - в виде легкого паретического заболевания, протекающего благоприятно, без функциональных нарушений со стороны пораженных конечностей.

Вакцинопрофилактика ЖВС привела к нарушению экологического равновесия в популяции энтеровирусов: уменьшилась циркуляция "диких" штаммов полиовирусов, стала преобладать циркуляция неполномиелитных, вакцинных и ревертированных штаммов, которые в зависимости от напряженности

специфического иммунитета вызывают легкие или, гораздо реже, тяжелые формы заболеваний. Поэтому ликвидация полиомиелита как инфекции является нерешенной проблемой для вирусологов, генетиков, иммунологов и клиницистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ольховиков А.И. Коксаки В3 и В5"инфекция у детей (паралитические формы): Автореф. дисс. канд. мед. наук. Свердловск, 1979. 19 с.
2. Фомин В.В. Паралитические заболевания у детей в период массового применения живой противополиомиелитной вакцины. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Свердловск, 1974. 367с.
3. Чеснакова О.А. Клинико-иммунологические особенности легких форм полиомиелита и сходных с ним заболеваний. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Свердловск, 1968, 257с.

Виталий Васильевич Фомин

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав.кафедрой детских инфекций УГМА