

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO  
VISUOMENĖS SVEIKATOS INSTITUTAS

**MAGISTRO DARBAS**

DIFTERIJOS EPIDEMIOLOGIJA 1991-2008 M.

Magistrantė EGLĖ VALIKONIENĖ \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo vadovas:

Doc. K. ŽAGMINAS

\_\_\_\_\_  
(parašas)

Visuomenės sveikatos instituto direktorius

Med. dr., docentas R. STUKAS

Leidžiama ginti \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo įteikimo data \_\_\_\_\_

Registracijos NR. \_\_\_\_\_

2009  
Vilnius

## TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	4
3. SUTRUMPINIMAI.....	5
4. ĮVADAS.....	5
4.1. Difterija – reta liga.....	5
5. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
5.1 Difterijos epidemiologija.....	7
5.2. Difterijos sergamumas šalyse.....	10
5.3. Difterijos sergamumas amžiaus grupėse ir skiepėjimai.....	11
5.4. Letališkumas nuo difterijos.....	12
6. TYRIMO METODAI IR APIMTIS.....	14
7. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	15
7.1. Sergamumas difterija Lietuvoje ir kaimyninėse šalyse 1991-2008 metais.....	15
7.1.1. Difterijos sergamumo bendroji dinamika.....	15
7.1.2. Sergamumo pasiskirstymas pagal administracines teritorijas.....	19
7.2. Difterijos epidemiologiniai dėsningumai epidemijos laikotarpiu (1992-1996 m.) ir po epidemijos (1997-2008 m.).....	23
7.2.1. Sergamumas moterų ir vyrų grupėse.....	23
7.2.2. Sergamumas difterija amžiaus grupėse.....	24
7.2.3. Sergamumas difterija pagal skiepėjimo būklę.....	27
7.2.4. Difterijos klinikinės formos pagal lokalizaciją.....	29
7.2.5. Difterijos diagnostika.....	30
7.2.6 Difterijos hospitalizacija.....	31
7.2.7. Letališkumas nuo difterijos.....	33
7.2.8. Sezoniškumas.....	34
7.3. Difterijos nešiotojų dažnis.....	35
7.4. Vakcinacijos būklė Lietuvoje.....	37
8. IŠVADOS.....	41
9. LITERATŪROS SARAŠAS.....	42

## 1. SANTRAUKA

Difterija dabar gana retai sutinkama liga, tad siekiant išsiaiškinti šiuolaikinės difterijos epidemiologinius dėsningumus aprašomas šios infekcijos sergamumas 1991-2008 m.

**Tyrimo tikslas** – įvertinti Lietuvos gyventojų sergamumo difterija epidemiologinius dėsningumus 1991-2008 metais.

**Tyrimo uždaviniai:** 1. Įvertinti difterijos bendrą sergamumą Lietuvoje ir kaimyninėse šalyse 1991-2008 metais. 2. Aprašyti difterijos epidemiologinius dėsningumus epidemijos laikotarpiu (1992-1997 m.) ir po epidemijos (1997-2008 m.). 3. Įvertinti difterijos nešiotojų dažnį. 4. Aprašyti vakcinacijos būklę Lietuvoje.

**Tyrimo metodai:** panaudoti ULPKC sukaupti duomenys apie sergamumą difterija 1991-2008 m. Duomenys surinkti iš statistinių ataskaitos formų. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojantis statistiniu paketu WinPepi 9.4. Kokybinių požymių statistinis ryšys vertintas remiantis chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijumi ir Fisher's tikslusis metodu. Duomenų skirtumas laikomas statistiškai reikšmingu, kai  $p < 0,05$ .

**Rezultatai:** Daugiametė sergamumo dinamika Lietuvoje 1991-2008 m. rodo, jog difterijos valdymui būtinos aukštos skiepimų apimtys ne tik vaikų, bet ir suaugusiųjų grupėse. Difterijos sergamumo pakilimas kaimyninėse šalyse rodo, kad būtina stiprinti epidemiologinę priežiūrą ir skubiai organizuoti Lietuvos suaugusių gyventojų revakcinaciją. Šiuolaikinei difterijai būdinga: didžiausias sergamumas miestuose ir rajonuose, kurie ribojasi su kaimyninėmis šalimis; Sergamumo vyravimas suaugusių neskiepytų asmenų tarpe, dauguma sergančiųjų 30-49 metų amžiaus grupėje, didelis imlumas difterijai tarp suaugusiųjų rodo, jog reiktų atlikti faktinio imuniteto tyrimus; Stebimas panašus sergamumas tiek vyrų, tiek moterų grupėse; Vyrauja sunkios – žiočių difterijos – klinikinės formos, bei toksigeninis ligos sukėlėjo var. gravis tipas, kuris pasižymi dideliu virulentiškumu, bei dėl pavėluotos diagnostikos ir specifinio gydymo stebimas didelis letališkumas (iki 17,6 proc.). Didesnis sergamumas stebimas šaltaisiais metų sezonais – nuo rudens iki pavasario. Toksigeninės padermės vis dar cirkuliuoja visuomenėje ir atsiradus spragai skiepimuose gali iššaukti sergamumo padidėjimą. Skiepimų apimtys 1997-2008 m. ir 2007-2008 m. laikotarpyje vaikų 2 metų amžiaus grupėje, mažesnės nei 90 proc. 25 ir 24 rajonuose atitinkamai.

**.Raktiniai žodžiai:** difterija, imunitetas, sergamumas.

## 2. SUMMARY

Diphtheria is now very rare disease, so in order to clarify the epidemiology of modern diphtheria is described the morbidity of infection in 1991-2008

**Research aim** – evaluate epidemiological regularities of morbidity of diphtheria in Lithuanian population during 1991-2008.

**Research tasks:** 1. Evaluate overall morbidity of diphtheria in Lithuania and neighbouring countries during 1991-2008. 2. Describe epidemiological regularities during epidemic (1992-1997) and after (1997-2008). 3. Evaluate the frequency of carriers. 4. Describe the state of vaccination in Lithuania.

**Research methods:** cumulate data of CDPCC on morbidity of diphtheria in 1991-2008 was used. Data gathered from statistical reports Statistical analysis of data executed using WinPepi 9.4. statistical package. Statistical connection of qualitative evidence was evaluated based on Chi-square ( $\chi^2$ ) criterion and Fisher's exact test method. Data difference is held statistically significant at  $p < 0,05$ .

**Results:** Perennial dynamics of morbidity in Lithuania in 1991-2008 shows that to control diphtheria high vaccination rates are necessary not only in children but adult groups as well. The rise of morbidity of diphtheria in neighbouring countries shows that it is vital to strengthen epidemiological surveillance and organize fast a re-vaccination of adult population of Lithuania. Specific to contemporary diphtheria are following: highest rates of morbidity in cities and districts that borders neighbouring countries; Dominance of morbidity among non-vaccinated adults, majority of cases are in the age group 30 to 49; Similar morbidity among both men and women; Dominance of heavy forms of the illness (throat diphtheria [nežinau tikslaus termino] and toxigenic type of pathogene var. gravis; High death-rates (15,6-17,6 %) are observed due to overdue diagnostics and specific treatment. Higher morbidity during cold seasons – autumn till spring. The results of screening research revealed that toxigenic strains still circulate in society and with any gap between vaccinations can cause rise of morbidity.

For the period of 1997-2008 and 2007-2008 vaccination rates of less than 90 % in children age group of 2 years are so in 25 districts and 24 districts

**Keywords:** diphtheria, immunity, morbidity.

### 3. SUTRUMPINIMAI

ES – Europos Sąjunga

ULPKC – Užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės centras

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

### 4. ĮVADAS

#### 4.1. Difterija – reta liga

Sukūrus vakcinas neatpažįstamai pasikeitė pasaulis: likviduoti raupai, sėkmingai vykdoma poliomielito likvidavimo programa, prasidėjo tymų likvidavimo programa, žymiai sumažėjo sergamumas difterija, stablige, tymais, raudonuke ir daugelio kitų vakcinomis valdomų ligų[1]. Apsauga nuo užkrečiamųjų ligų skiepijimu – tai ne tik asmens apsauga nuo sveikatai pavojingos ligos, bet ir svarbus kiekvienos šalies ekonominio bei socialinio vystymosi veiksnys [2]

Nepaisant didelių pasiekimų vakcinacijos srityje iki šiol nepavyksta pilnai sustabdyti užkrečiamų ligų plitimą pasaulyje. Tam yra daug priežasčių – pačių mikroorganizmų kitimas, naujų užkrečiamų ligų sukėlėjų išaiškinimas panaudojant tobulas šiuolaikines technologijas, didėjantis globalinis aplinkos užterštumas, neigiamai veikiantis į žmogaus imuninę sistemą, asocialus elgesys visuomenėje lemia išaugusį infekcinių ligų aktualumą tiek pasauliniu mastu, tiek ir mūsų šalyje [3]. Plečiantis tarptautiniams ryšiams, išaugus keliaujančiųjų srautui, bei atsiradus galimybei per trumpą laiką pasiekti bet kurią pasaulio šalį, padidino riziką susidurti su seniai žinomų užkrečiamų ligų suaktyvėjimu, sąsajoje su bendros populiacijos imunosupresija [4]. Dėl to, kad kaimyninėse šalyse nestabili difterijos epidemiologinė situacija, skiepijimas nuo difterijos, įgyja ypatingą reikšmę. Kiekvienais metais išlikusi nepaskiepytų vaikų ir suaugusiųjų dalis po keleto metų gali sąlygoti epideminį pakilimą. Sergamumo pakilimus sąlygojančios priežastys – kai kuriose šalies administracinėse teritorijose nepakankamos vaikų skiepijimo apimtys, padažnėjęs toksigeninių difterijos sukėlėjų nešiojimas, nusilpęs suaugusiųjų imunitetas, neskiepytų gyventojų migracija ir turizmas į kaimynines šalis, visa tai palankios sąlygos infekcijai plisti. Pastaruosius dešimtį metų Lietuvoje registruojami pavieniai susirgimai difterija. 2002 metais difterija sirgo 2 žmonės, nuo tada susirgimų nebuvo registruota, net penkerius metus,

tačiau po ilgo sąstingio, 2008 m. ne tik registruoti 2 susirgimai difterija, bet ir mirties atvejais. Tai tik patvirtino faktą, jog mes ir toliau išliekame endemine difterijos šalimi, kadangi ši infekcija iš mūsų šalies nėra pasitraukusi – ji vis dar cirkuliuoja visuomenėje ir toliau pasižymi kaip klatinga liga, laukianti atsirandančios spragos skiepijimuose. Po suaugusiųjų skiepijimų kampanijos praėjo jau 13 metų, imunitetas vis silpsta, o suaugusiųjų faktinio imuniteto įvertinimo tyrimai nėra atliekami, vėlyva diagnostika ir prarastas medikų budrumas, gali ir toliau „sėkmingai“ didinti imlių difterijai žmonių susirgimų skaičių.

Difterijos epidemiologiniai dėsningumai Lietuvoje buvo tiriami 1986-1996 m. Tyrimas buvo atliekamas siekiant išsiaiškinti kokie rizikos faktoriai įtakojo difterijos epidemiją. Kadangi pastaraisiais metais tiek Lietuvoje tiek ir pasaulyje registruojami tik sporadiniai susirgimai infekcija, tad dėl mažo susirgimų skaičiaus tyrimai difterijos srityje nėra plėtojami. Tačiau atsižvelgiant į paskutiniuosius metus, dėl galimos grėsmės difterijos sergamumo padidėjimui, bei į Lietuvos sveikatos programos tikslus (5), kurie numato: iki 2010 metų pasiekti, kad nebūtų mirties atvejų nuo užkrečiamųjų ligų, valdomų specifinės profilaktikos priemonėmis, bei iki 2010 metų likviduoti vietinės kilmės difteriją, apsprendė mūsų darbo tikslą ir uždavinius.

**Tyrimo tikslas:** įvertinti difterijos epidemiologinius dėsningumus Lietuvoje 1991-2008 metais.

**Tyrimo uždaviniai:**

1. Įvertinti difterijos bendrą sergamumą Lietuvoje ir kaimyninėse šalyse 1991-2008 metais.
2. Aprašyti difterijos epidemiologinius dėsningumus epidemijos laikotarpiu (1992-1997 m.) ir po epidemijos (1997-2008 m.).
3. Įvertinti difterijos nešiotojų dažnį.
4. Aprašyti vakcinacijos būklę Lietuvoje.

**Savarankiškai atlikti darbai:** surinkta literatūra ir pateikta jos analizė, surinkti duomenys ir suvesti į kompiuterį, atliktas duomenų apdorojimas ir analizė.

## 5. LITERATŪROS APŽVALGA

### 5.1 Difterijos epidemiologija

Skiepijimas, siekiant suvaldyti vakcinomis valdomas užkrečiamąsias ligas, viena iš užkrečiamųjų ligų kontrolės prioritetinių sričių Pasaulyje. Tad pagrindinė skiepijimo programos nuostata yra paskiepyti kuo anksčiau ir kuo daugiau vaikų [6]

Didžiulis vakcinomis valdomų ligų sumažėjimas sukėlė ir neigiamų rezultatų: visuomenė užmiršo buvusių ligų paplitimo mastą ir sunkumą, o ir medikai praranda budrumą. Tačiau infekcinių ligų sukėlėjų sunaikinti negalime, tad po ilgos tylos difterija vėl patraukė visų dėmesį, sukeldama epidemiją Rusijoje, nusinešusiai per tūkstanti vaikų ir suaugusiųjų žmonių gyvybių [7].

Pirmą kartą liga buvo aprašyta 5 a. pr. Kr. Hipokrato, o epidemijos paminėtos 6 a. pr. Kr. Difterija – tai ūmus, toksigeninių difterijos korinebakterijų sukeltas nosiaryklės ir viršutinių kvėpavimo takų gleivinės uždegimas. Liga gali pasireikšti lokaliai kvėpavimo takuose arba odoje, kai ant gleivinių susidaro uždegiminės reakcijos ir difterijos sukėlėjų dauginimosi vietose atsiranda pseudomembranos – difterinės plėvės (gr. diphthera – plėvė) bei sistemiškai dėl pasklidusio difterijos toksino ir jo absorbcijos [8].

Ligą sukeliančios bakterijos (*Corynebacterium diphtheriae* ir *Corynebacterium ulcerans*), išskiria labai stiprų toksiną todėl ligos eiga būna sunki ir neretai pasibaigianti mirtimi dėl toksino sukeltų komplikacijų [9]. Toksino poveikiui ypač jautrios širdies raumens, inkstų, nervinio audinio ląstelės. Neurologinės ir kardiologinės toksinės reakcijos (miokardai) išsivysto praėjus kelioms dienoms – savaitėms nuo susirgimo pradžios [8]. Tad tai viena iš sunkiausių infekcinių užkrečiamųjų ligų, pasižyminti dideliu letališkumu. Nors susirgimą difterija sukelia tik toksiną gaminančios *C. diphtheria* bakterijos, tačiau jos ypatingos dar ir tuo, jog ir neišskirdamos toksino (sukelia lengvas tik kliniškai išreikštas ligos formas), tačiau turėdamos toksino geną, bet kada gali pradėti jį gaminti [10].

Išsivysčiusiose, Vakarų šalyse paskutiniaisiais metais vis dažniau registruojami susirgimai sukelti *Corynebacterium ulcerans* bakterijos, kuri gamina identišką *C. diphtheria* egzotoksina ir infekcija pasireiškia panašiais simptomais. Pagrindinis skirtumas tarp šių infekcijų tik tas, kad *C. ulcerans* rezervuaras ir šaltinis – naminiai gyvūnai (karvės, arkliai, šunys, katės ir kt. Naminiai

gyvūnai), o *C. diphtheria* infekcinis šaltinis – sergantis gerklų ar nosiaryklės difterija žmogus, kontaktiniai asmenys, sveikstantis ligonis arba sveikas toksigeninių difterijos bakterijų nešiotojas [11].

Pagrindinis difterijos infekcijos plitimo kelias – oro lašelinis, bei kontaktas su infekuotais paslaptimis, kiti galimi plitimo keliai (kontaktinis, per infekuotus maisto produktus) labai reti *C. ulcerans* plitimo kelias dar nėra iki galo išaiškintas tačiau manoma, jog galimi plitimo keliai gali būti neapdorotas pienas, naminiai gyvuliai ar net žmogus [12]. Atliktas atvejo-kontrolės tyrimas Gruzijoje taip pat pabrėžia asmeninės higienos svarbumą. Jei nesilaikoma asmeninės higienos, ypač jei maudomasi mažiau negu kartą per savaitę, rastas statistiškai reikšmingas ryšys didinantis difterijos užsikrėtimo galimybę. Kontaktinis difterijos perdavimo kelias taip pat buvo reikšmingas veiksnys plintant infekcijai (ypač per daiktus tokius kaip puodeliai ir stiklinės, rankšluosčiai, lova) [13] daugiausiai ir reikšmingiausiai difterijos plitimą įtakojo nusilpęs antitoksinis imunitetas. Difterijos protrūkis Latvijoje parodė jog difterija gali plisti ir tarp jaunų ir skiepytų asmenų [14].

Pažymėtina, kad net skiepytas žmogus gali būti difterijos sukėlėjų nešiotoju, kadangi antibakterinis imunitetas po skiepų nesusidaro. Taip yra todėl, kad nuo difterijos skiepijama anatoksinu, todėl skiepijamojo organizme pasigaminę antikūnai apsaugo nuo difterijos egzotoksino poveikio, bet neužkerta kelio difterijos sukėlėjo dauginimuisi. Todėl nors ir sukuriamas aukšto lygio antitoksinis kolektyvinis imunitetas, tačiau tai neužkerta kelio difterijos sukėlėjų cirkuliacijai visuomenėje [10].

Išskiriami trys *C. diphtheria* biovariantai:

- Var. Gravis
- Var. Intermedius
- Var. Mitis
- Var. Belfanti

Kiekviename iš šių variantų gali būti identifikuojami toksigeniniai ar netoksigeniniai štamai. Vienų autorių nuomone, tiesioginio ryšio tarp sukėlėjo tipo ir sukeltos ligos klinikinės eigos nėra. Kiti mano, jog biovarianto gravis padermė yra potencialiai virulentiškesnė kadangi greičiau dauginasi, kas sąlygoja ankstyvesnę ir didesnę toksino gamybą [14]. Tačiau kaip bebūtų, šios bakterijos ypatingos tuo, jog jei visuomenėje paplinta toksigeniai (sukelia lengvas tik kliniškai išreikštas ligos formas) štamai, tuomet jie gali pereiti į netoksigeninius gyventojų



viršutiniuose kvėpavimo takuose išplitusius štamus ir paplitus jų cirkuliacijai visuomenėje kartu su visuomenės imuniteto sumažėjimu, tai gali būti difterijos protrūkio priežastimi [10]. Pastaraisiais metais, *C. diphtheriae* infekcijos epidemiologija keitėsi - netoksinės bakterijos vis daugiau sukelia ligų, nei kad būdavo anksčiau [15]. Atlikus serologinius tyrimus skirtingose Rusijos geografinėse teritorijose tarp 828 izoliuotų netoksigeninių *c. diphtheria* kultūrų nustatyta, jog 14 proc. bakterijų turėjusios toksinį geną, bet jo neišskirdamos sukėlė ligas [16]. Panašus tyrimas atliktas Baltarusijoje epidemijos laikotarpiu tarp cirkuliuojusių sukėlėjų ir nustatyta, kad iš 58 proc. netoksigeninių padermių daugiau kaip pusė jų buvo ligos kaltininkės [21].

PSO Europos regiono duomenimis išanalizavus pranešimus apie difterijos atvejus iš teikiančių šalių, mikrobiologinių tyrimų duomenimis labiausiai paplitęs sukėlėjas toksinis gravis 2004 m. iš visų išskirtų sukėlėjų jis buvo nustatomas net 92 proc. susirgusiųjų, o 2008 m. jis buvo išskirtas 63 proc. sergančiųjų, iš netoksinių sukėlėjų labiausiai paplitęs var. *mitis*, kuris buvo išskirtas 23 ir 7 proc. susirgusiųjų atitinkamai tais pačiais metais [17]

Manoma, kad netoksigeninių (besimptomiai ligoniai) difterijos bakterijų nešiotojai yra svarbi grandis tarp sergamumo padidėjimo ir epidemijų. Tyrimais patvirtinta jog, per protrūkius didžioji difterijos bakterijų nešiotojų dalis buvo vaikai, nuo kurių užsikrėtė suaugusieji. Todėl labai svarbus tampa rutininis gerklės mėginių skriningas [18].

Pagal pirminio difterijos proceso lokalizaciją skiriamos šios klinikinės formos:

- Žiočių (klasikinė difterija)
- Gerklų
- Ekstrabukalinė (akių, ausų, odos žaizdų)

Imlūs difterijai žmonės dažniausiai užsikrečia pro kvėpavimo takus, todėl dažniausiai susergama žiočių difterija. Ši forma diagnozuojama 90 proc. susirgusiųjų. Gerklų difterija, dažniausiai pasireiškia vaikams iki 4 m. amžiaus, o šilto klimato šalyse labiausiai paplitusi ekstrabukalinės formos (ypač odos žaizdų) difterija [14].

## 5.2. Difterijos sergamumas šalyse

Difterijos sukėlėjo cirkuliavimas suintensyvėja, padažnėjus ūmioms viršutinių kvėpavimo takų ligoms. Tarp difterijos sukėlėjų nešiotojų iki 30 proc. konstatuojami lėtiniai tonzilitai, 5-12 proc. – ūmios respiracinės ligos [10, 14].

Difterija paplitusi visame pasaulyje, tačiau yra skirtingai paplitusi ne tik tarp šalių, bet ir tos pačios šalies miestuose ir kaimo rajonuose. Manoma, kad šie skirtumai priklauso nuo daugelio faktorių, tokių kaip socialinių, ekonominių, o taip pat ir vakcinacijos. Tyrimai, atlikti Pietryčių Turkijoje, kurioje didelis difterijos susirgimų ir difterijos bakterijų nešiotojų skaičius parodė, kad nepaisant didelių pirminės vakcinacijos apimčių, difterijos susirgimų skaičius nesumažės, jei bus netolygios skiepavimo apimtys tarp šalies administracinių teritorijų [20].

Nors ir reti susirgimai šalyse, kur efektyvi vaikų skiepimų programa, tačiau pastaraisiais metais vis dažniau registruojant c.ulcerans, ši difterija neaplenkia ir išsivysčiusių šalių tokių kaip Jungtinė Karalystė, Prancūzija.

Daugelyje Europos šalių pastaraisiais metais susirgusiųjų klasikine difterija neregistruojama arba registruojami tik sporadiniai susirgimai, o ir šie dažniausiai ne vietinės kilmės, o įvežtiniai [20], nes dar nemažai yra endeminių difterijos teritorijų (1 lentelė). Jungtinėje karalystėje net 81 proc. sirgusiųjų anamnezėje buvo kelionės į nepalankias šios ligos atžvilgiu šalis [8].

1 lentelė. Endeminės difterijos teritorijos

Endeminės difterijos šalys	
Afrika	Alžyras, Angola, Egiptas, Nigeris, Nigerija, Sudanas, ir sub-Saharan šalys
Amerika	Bolivija, Brazilija, Kolumbija, Dominikos Respublika, Ekvadoras, Haitis, ir Paragvajus
Azija/Tolimieji Rytai	Afganistanas, Bangladešas, Butanas, Birma (Myanmar), Kambodža, Kinija, Indija, Indonezija, Laosas, Malaizija, Mongolija, Nepalas, Pakistanas, Papua Naujoji Gvinėja, Filipinai, Tailandas, ir Vietnamas
Vidurio Rytai	Iranas, Irakas, Saudo Arabija, Sirija, Turkija, ir Jemenas
Europa	Albanija, Rusija, ir buvusios Tarybų Sąjungos šalys

Šaltinis: keliautojų ligos [23].

### 5.3. Difterijos sergamumas amžiaus grupėse ir skiepėjimai

Prieš įvedant planinius skiepėjimus nuo difterijos, infekcija buvo paplitusi visame pasaulyje kaip gana dažna sergamumo ir mirtingumo priežastis tarp ikimokyklinio mažiaus vaikų grupėje [23]. Ši liga buvo viena iš vaikų infekcijų, kuria buvo „privaloma persirgti“, nes dauguma gimusių kūdikių iš motinų per placentą pasyviai įgydavo antikūnus prieš difteriją. Per pirmus kelis gyvenimo mėnesius, šis pasyvus imunitetas nykdavo ir palaipsniui buvo keičiamas aktyviu imunitetu, kuris buvo įgyjamas per susidūrimus su natūralia infekcija. Taip iki 15 m. amžiaus, 80 proc. vaikų įsigydavo natūralų imunitetą prieš difteriją [24].

Pradėjus skiepyti vaikus nuo difterijos sparčiai mažėjo difterijai imlių asmenų skaičius – vaikai buvo skiepijami, o suaugusieji jau anksčiau buvo persirgę šia liga ar kontaktavę su užkrato nešiotojais ir įgyję natūralų imunitetą. Tai ribojo difterijos cirkuliaciją tarp žmonių ir ilgainiui suaugusieji nesusidurdami su difterijos sukėlėju, prarasdavo atsparumą šiai ligai, tad plačiai išplitusi imunizacija baigėsi ne tikrai dideliu sergamumo difterija sumažėjimu, bet ir, kaip buvo pastebėta per epidemijas, gan reikšmingu sergamumo poslinkiu link vyresnių amžiaus grupių [24]. Nesiskiepijant periodiškai palaikomosios difterijos vakcinomis suaugę tampa imlūs difterijai. Todėl su vyresniu amžiumi didėja tikimybė susirgti, nes mažėja apsauginis antitoksino lygis. Atlikus serologinius imuniteto tyrimus paaiškėjo, jog kai kuriose išsivysčiusiose šalyse (Norvegijoje, Švedijoje, Italijoje, Rusijoje ir kt.), daugiau kaip 50 proc. suaugusių yra imlūs difterijai, o Vokietijoje mažiausiai apsaugotos amžiaus grupės – naujagimiai ir vyresni nei 50 m. amžiaus asmenys, Lietuvoje žemiausias apsauginis antitoksino lygis buvo 40-49 m. amžiaus grupėje. Difterijos protrūkio galimybės padidėja, kai didelė imlių suaugusių ir neimunizuotų vaikų proporcija egzistuoja kartu toje pačioje bendruomenėje [19].

Tyrimais patvirtinta jog, per protrūkius didžioji dalis difterijos bakterijų nešiotųjų buvo vaikai, nuo kurių užsikrėtė suaugusieji, po paskutiniosios difterijos epidemijos tarp buvusių Tarybų Sąjungos šalių ši infekcija daugiau nevadinama vaikų liga [24].

PSO Europos regiono duomenimis dauguma gaunamų pranešimų apie susirgimą difterija stebimas didesnis sergamumas nuo 20 metų ir vyresnių asmenų amžiaus grupėse, kurioje daugiau kaip pusė susirgusiųjų sudaro asmenys, kuriems po paskutinės difterijos vakcinacijos dozės praėję daugiau kaip dešimt metų, tap pat nemaža dalis tenka neskiepytiems susirgusiems. Taip pat stebimas didesnis sergamumas suaugusių moterų grupėje (daugiau kaip pusė visų praneštų atvejų

buvo moterys). PSO tikslas pasiekti 95 proc. skiepavimo apimtį Europos regione, tačiau jos vis dar siekia 94 proc. vaikų iki vienerių metų amžiaus grupėse, gavusių tris vakcinos dozes [17].

#### **5.4. Letališkumas nuo difterijos**

Nepaisant skiepavimų, difterija buvo ir išlieka labai mirtina liga. Pasaulyje, iš dvidešimties žmonių daugiau kaip vienas susirgdamas difterija, ir 10-15 procentų iš jų mirė. Ši infekcija buvo antroje vietoje po pneumonijos pagal sukeltas vaikų mirties priežastis. Todėl ji dar buvo vadinama „vaikų dusinimo angelas“ [23]. Per protrūkius letališkumas nuo difterijos buvo kur kas didesnis - dauguma šeimų prarasdavo bent vieną vaiką. Anglijoje mirė 39,6 proc. vaikų, jaunesnių negu 10 metų amžiaus, 12,9 proc. 10-20 m. amžiaus ir tik 1,8 proc. vyresnių nei 20 m. amžiaus. Mirtingumas nuo difterijos per paskutiniuosius 50 metų nežymiai pasikeitė ir toliau esti 5 - 10 proc., aukštesnis mirtingumas (iki 20 proc.) stebimas tarp asmenų, jaunesnių negu 5 m. ir vyresnių negu 40 m. amžiaus grupėse [26]. PSO duomenimis dauguma pranešamų mirties nuo difterijos atvejų Europos regione yra nuo 0-4 ir suaugę nuo 20 metų ir vyresnių asmenų amžiaus grupėse, kuriose didžiausią dalį mirusiųjų sudaro neskiepyti žmonės, arba po paskutinės dozės praėję daugiau kaip dešimt metų. 15-19 metų amžiaus grupėse didžiausia dalis mirusiųjų sudaro nepilnai skiepyti asmenys [17].

Lietuvoje XX a. pradžioje dar nebuvo tikslios sergamumo difterija statistikos, žinoma, jog 1938 m. mirtingumas siekė 17 proc. (sirgo net 2733 ligoniai, iš kurių 465 mirė). Pradėjus įgyvendinti planinę imunoprofilaktiką (1956 m.) buvo registruojami pavieniai atvejai, tarp kurių difterijos sukeltų mirčių nebuvo. 1994-1995 m, epidemijos pakilimo metu, letališkumas siekė 17,2 proc.[25].

Jau nuo XVI a. aprašoma, jog difterijos epidemijos vyko cikliška - pasižymejo dažnomis, kas keletą metų pasikartojančiomis epidemijomis. Prasidėjus skiepavimams nuo difterijos daugelyje Vakarų Europos šalių, o taip pat ir Lietuvoje ne tik sergamumas nuo difterijos sparčiai sumažėjo bet ir suretėjo epidemijų dažnis. II pasaulinis karas privedė prie paskutinės difterijos pandemijos išsivysčiusiose vakarų šalyse, ir po to tapo gana reta infekcija. [23]

1980-ųjų metų pradžioje, daugelis Pasaulio šalių ėjo link difterijos pašalinimo. Sergamumas difterija pasiekė žemiausius rodiklius, būtent 1989 m. Pasaulyje buvo registruoti 855 susirgimai

(34 atvejai 100000 gyventojų) ir buvo tikėtasi, kad išlaikant ir toliau stiprinant vakcinaciją iki 1990 m. gali būti pasiektas klasikinės difterijos eliminavimas Europos regione [24]. Kai kuriose Europos šalyse, nė vienas difterijos atvejis nebuvo registruotas daugiau kaip 10 ar net 30 metų [27].

Tačiau ši liga nebuvo nugalėta, todėl ji ir šiandien išlieka aktuali problema, nes cikliška besikartojančių epidemijų neišvengta, ir tai išlieka neįminama mįslė. Dabar Pasaulyje epidemijos kyla, kas 15-20 metų. Paskutinioji difterijos epidemija Europoje užregistruota 1990-1996 m. Rusijoje ir Ukrainoje, kuri greitai išplito į 15 buvusios Tarybų Sąjungos šalis (tame tarpe ir į Lietuvą)[25,26]. Svarbiausios sugrįžusios difterijos priežastys šiose šalyse buvo: sumažėjusios skiepimų apimtys tarp kūdikių ir vaikų; blėstantis suaugusiųjų imunitetas difterijai; masinė gyventojų migracija dėl pasikeitusių ekonominių ir politinių sąlygų; bei nereguliarus vakcinų tiekimas. [28]

Kitų tyrinėtojų nuomone, didžiausią vaidmenį toksigeninės *C. diphtheriae* paplitime suvaidino Sovietų ginkluotosios pajėgos žinant tai, kad jau prieš tai keli difterijos protrūkiai Rusijoje buvo pranešti tarp karinių darbuotojų. Iki 1990 m. kariniai naujokai nebūdavo kaip įprasta skiepjami prieš difteriją, bei 100 000 tarnavusių sovietų karių demobilizacija iš Afganistano, kuriame vietinė difterija buvo registruota, galbūt prisidėjo prie sergamumo difterija pradžios ir išplitimo [24, 29].

Visose Rytų Europos šalyse epidemijos metu sergamumas difterija pasižymėjo tais pačiais epidemiologiniais dėsningumais: didelis sergamumas miestuose, dauguma sergančiųjų neskiepyti suaugę 30–50 metų amžiaus žmonės, vyravo sunkios ligos formos, didelis letališkumas, pavėluota diagnostika [25]. Tačiau dėl laiku ir teisingų priimtų priemonių difterijos sergamumo plitimas buvo pažabotas. Ši epidemija privertė visas šalis prisiminti šią ligą ir atkreipti didesnę dėmesį į šią infekciją. Visose šalyse buvo peržiūrimi skiepavimo kalendoriai, kuriuose turėjo būti įtrauktas reikalavimas pasiekti ne mažesnes kaip 90 proc. skiepimų apimtys vaikų iki 1 metų amžiaus grupėje, išlaikyti suaugusiųjų imunitetą, skatinant skiepytis, o taip pat rekomenduota reguliariai atlikti suaugusiųjų serologinius imuniteto tyrimus [29].

**Pasaulio sveikatos organizacija nurodo pagrindinės difterijos kontrolės priemonės:**

- Svarbiausia difterijos kontrolės priemonė – skiepijant gyventojus, pasiekti aukštą kolektyvinio imuniteto lygį populiacijoje.
- Siekiant perspėti difterijos plitimą – greitas susirgusio artimų kontaktų tyrimas ir tinkamo gydymo paskyrimas.
- Ankstyvas susirgimo diagnozavimas ir teisinga gydymo taktika, siekiant išvengti komplikacijų ir mirčių [28].

Imunoprofilaktinės priemonės gali sąlygoti palankią epideminę situaciją tik tada, jeigu jų pagalba sukuriama ne mažesnis kaip 96-98 proc. kolektyvinio imuniteto lygis [29]. Daugumoje ES šalių difterija gerai kontroliuojama skiepijimais, tačiau vis dar didelis difterijos letališkumo rodiklis, todėl būtinos ne tik aukštos skiepijimų apimtys, bet ir aktyvus atvejų valdymas. Taip pat reikia siekti, kad asmenys keliaujantys į epidemines ar endemines difterijos šalis, būtų pilnai paskiepyti nuo difterijos, bei šviesti visuomenę [8].

## **6. TYRIMO METODAI IR APIMTIS**

Tyrimo tikslui ir uždaviniams pasiekti naudotas aprašomasis epidemiologinis tyrimas. Duomenys surinkti iš Užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės centro statistinių ataskaitos formų Nr. 4 „Sergamumas užkrečiamosiomis ligomis“ (sveikata, mėnesinė, metinė) Nr. 7 „Imuniteto būklės ataskaita“ (sveikata, metinė), Nr. 8 „Profilaktinių skiepijimų ataskaita“ (sveikata, mėnesinė, metinė), bei epidemiologinių tyrimų protokolų. Gyventojų duomenys gauti iš Lietuvos statistikos informacijos centro ir Lietuvos statistikos departamento.

Visi duomenys buvo suvesti į „Microsoft office excel 2003“ ir analizuojami, pagal šias kintamąsias:

pagal susirgusiųjų lytį (vyrai, moterys), susirgusiųjų amžių (0-5, 6-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60 ir vyresnų amžiaus grupėse), skiepijimosi būklę (skiepytas, neskiepytas), difterijos lokalizaciją (žiočių, gerklų, kombinuota), difterijos sukėlėjo tipą (t.gravis, t.mitis, netipotas), sukėlėjo toksigeniškumą (toksigeninis, netoksigeninis), diagnozės patvirtinimą (kliniškai, laboratoriskai).

Statistinė duomenų analizė atlikta taikant statistinį paketą WinPepi 9.4 Kokybinių požymių statistinis ryšys vertintas remiantis chi kvadrato ( $\chi^2$ ) kriterijumi ir Fisher's tiksliuoju metodu. Sezoniškumas vertintas Ratchet'o ir Hewitt'o testu. Duomenų skirtumas laikomas statistiškai reikšmingu, kai  $p < 0,05$ .

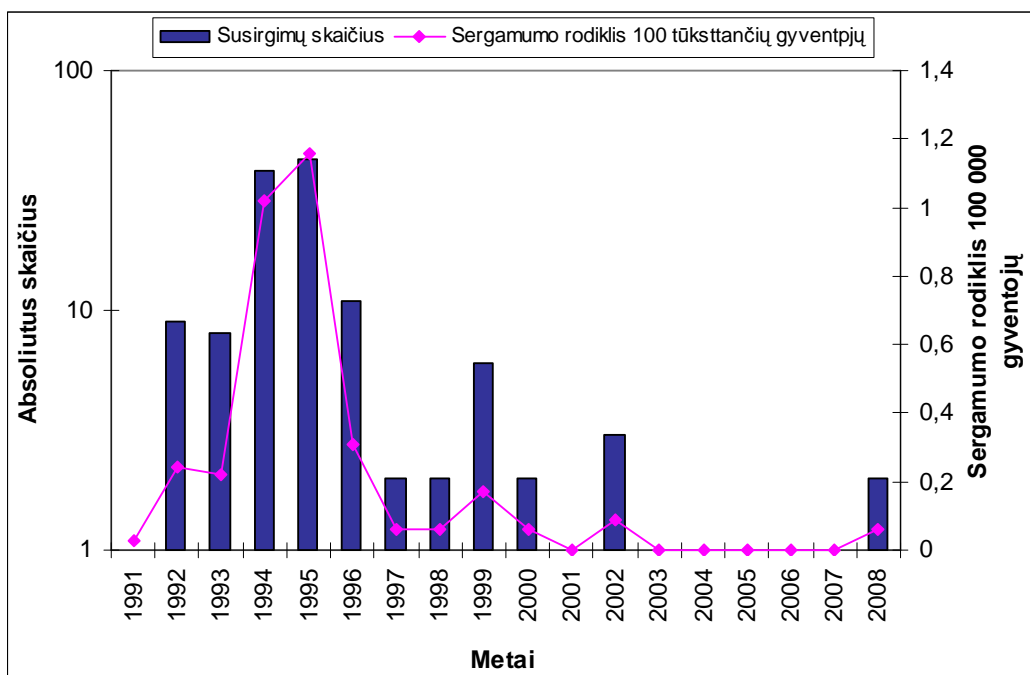
## **7. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS**

### **7.1. Sergamumas difterija Lietuvoje ir kaimyninėse šalyse 1991-2008 metais**

#### **7.1.1. Difterijos sergamumo bendroji dinamika**

1956 m. pradėjus įgyvendinti planinius vaikų skiepėjimus nuo difterijos, sergamumas nuo šios ligos žymiai sumažėjo. Vėliau, ilgus metus, iki 1991 m., susirgimų difterija nebuvo registruojama ar registruoti tik pavieniai atvejai. 1991 – 2008 m. užregistruoti 127 susirgimai difterija, atvejo rodiklis svyravo nuo 0,0 iki 1,16/100 tūkstančių gyventojų. Per šį aštuoniolikos metų laikotarpį net 85,8 procentai visų susirgimų buvo registruoti difterijos epidemijos metu, 1992 – 1996 m., ir tik 13,4 procentai susirgimų registruoti po epidemijos, 1997-2008 m.

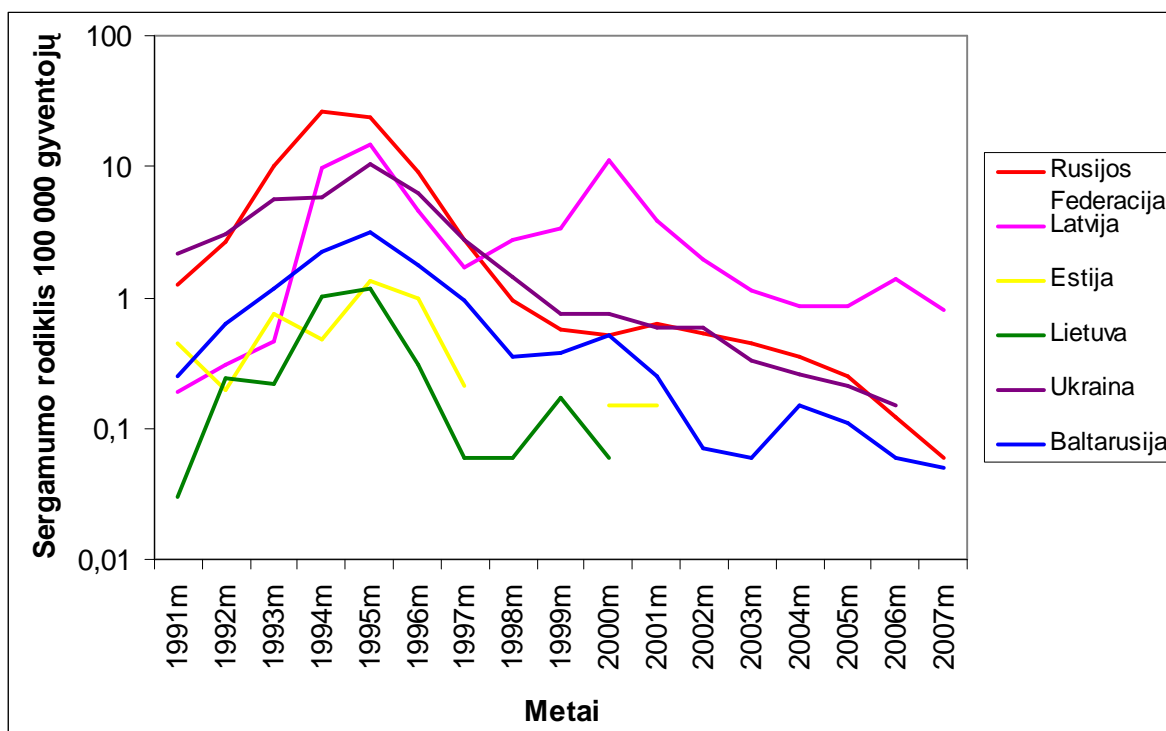
Taigi, nuo 1992 m., susirgimų difterija pradėjo gausėti ir sergamumo rodiklis padidėjo iki 0,24 atvejo 100 tūkstančių gyventojų, tai siejosi su prasidėjusia difterijos epidemija. Susirgimų skaičius didėjo palaipsniui (1992 m. užregistruoti 9 susirgimai, o 1993 m. – 8 susirgimai difterija) ir 1994-1995 metais pasiekė epideminį pakilimą (1994 m. užregistruoti 38, 1995m. – 43 susirgimai difterija), kai sergamumo rodikliai atitinkamai svyravo nuo 1,02 iki 1,16/100 tūkstančių gyventojų (1 pav.)



**1.pav. Daugiametis sergamumas difterija Lietuvoje 1991 – 2008 m.**

Sergamumo pakilimą sąlygojo 1990 m. prasidėjusi epidemija Rusijoje, kuri greitai išplito į kitas, buvusios Tarybų sąjungos, šalis. Epidemijos sergamumo pakilimas visose kaimyninėse šalyse buvo stebėtas 1994-1995 m. Šiuo laikotarpiu didžiausias sergamumo rodiklis tenkantis 100 tūkstančių gyventojų buvo užregistruotas Rusijoje (26,6-23,89) ir Latvijoje (14,82-4,55), kiek mažesni Ukrainoje (5,85-10,34) ir Baltarusijoje (2,24-3,14). Mažiausi - Lietuvoje (1,02-1,16) ir Estijoje (0,48-1,32). Tačiau, ir praslinkus epidemijai gana didelis sergamumas šia infekcija toliau išlieka Rusijos Federacijoje, Ukrainoje, Baltarusijoje, o Latvijoje buvo registruotas net ir antras difterijos epideminis pakilimas 1999-2001 m., taigi Latvijoje - iki šiol sergamumas šia infekcija išlieka didžiausias visame Europos regione. Pastaraisiais metais Lietuvoje, Estijoje ir Baltarusijoje neregistruojama ar registruojami pavieniai susirgimai, kurie parodo rezultatą, jog imamasi gerų kontrolės priemonių [21].





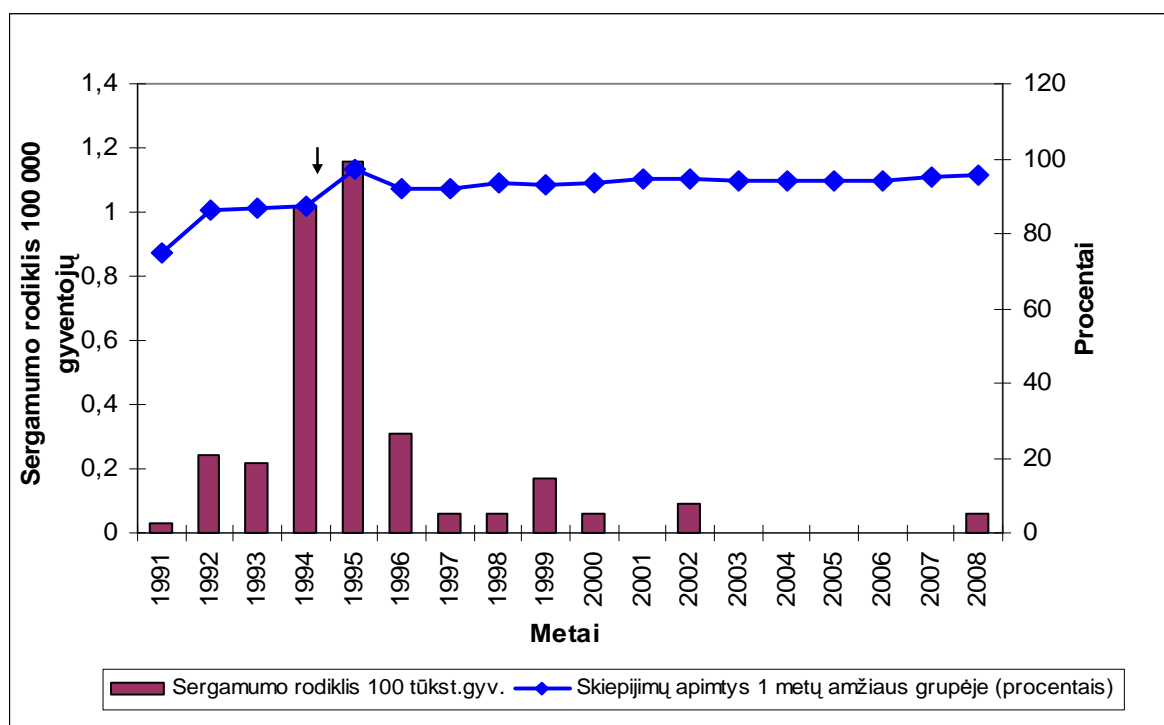
Šaltinis: PSO duomenys [33]

## 2 pav. Daugiametis sergamumas difterija kaimyninėse šalyse

Mokslininkų atliktu atvejo-kontrolės tyrimu paaiškėjo, jog Rusijos gaminama difterijos vakcina vaikams iki 15 metų amžiaus po trijų ar daugiau vakcinos dozių susidaro 95,5 procentų apsauginis imunitetas ir tik po penkių ir daugiau dozių apsauginis imunitetas pakyla iki 98,4 procentų [27]. Difterijos pakilimą tiek Rusijoje, tiek buvusiose Tarybų Sąjungos šalyse sąlygojo per mažos bei dirbtinai sukeltos skiepimų apimtys vaikų iki 1 metų amžiaus grupėje, vakcinos tiekimo sutrikimai po SSRS subyrėjimo, nepakankamas suaugusiųjų gyventojų antitoksinis imunitetas [19].

Tokiam sąlyginai mažam, lyginat su kitomis šalimis, difterijos sergamumui Lietuvoje įtakos turėjo tai, kad siekiant užkirsti kelią tolimesniam difterijos epidemijos plitimui 1992 m. Rusijos federacijoje, o 1995–1996 metais ir Lietuvoje bei kitose Baltijos šalyse, atsižvelgiant į Pasaulio sveikatos organizacijos rekomendacijas, buvo vykdoma suaugusiųjų skiepimų nuo difterijos kampanija (2 pav.) [25]. Kampanijos tikslas buvo paskiepyti apie 90% suaugusių Lietuvos gyventojų 1 doze vakcinos. Skiepimų kampanija buvo vykdoma 2 etapais 1995 metų pabaigoje ir 1996 metų pradžioje. Kampanijos metu viena vakcinos doze paskiepyta per 1.5 mln.

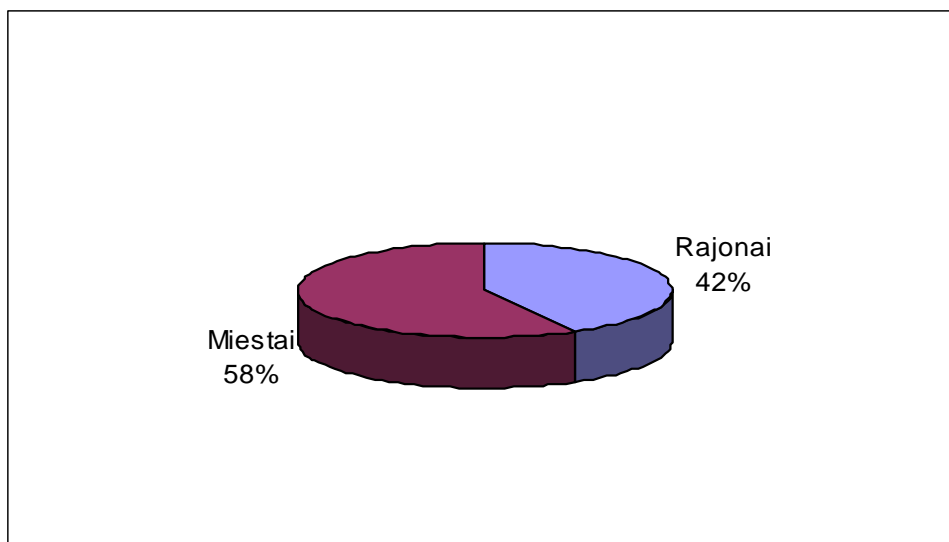
arba 76.7% suaugusių Lietuvos gyventojų. Kadangi vakcinos buvo pakankamai, suaugę Lietuvos gyventojai galėjo gauti pilną vakcinacijos kursą, susidedantį iš 3-jų vakcinos dozių ir užtikrinti ne tik epidemijos perspėjimą, bet ir pilnavertį imunitetą 10 metų. Po šios kampanijos, kaip matome pateiktame paveiksle (3 pav.), sergamumas tarp Lietuvos gyventojų dėl skiepavimo apimčių vienerių metų amžiaus grupėje padidėjo iki 95,8 proc. (iki tol siekė 77,6 proc. 1992 m., 83,4 proc. 1993 m. ir 83,1 proc. 1994 m.) vėl ėmė mažėti, ir nuo 1997 m. pradėti registruoti tik pavieniai susirgimai šia infekcija, galiausiai net išstisus penkerius metus (2003 – 2007 m.) nebuvo registruojama sergamumo difterija. Tačiau 2008 m. vėl registruoti 2 difterijos atvejai, iš kurių vienas baigėsi mirtimi.



**3 pav. Sergamumas ir skiepavimo apimtys Lietuvoje**

### 7.1.2. Sergamumo pasiskirstymas pagal administracines teritorijas

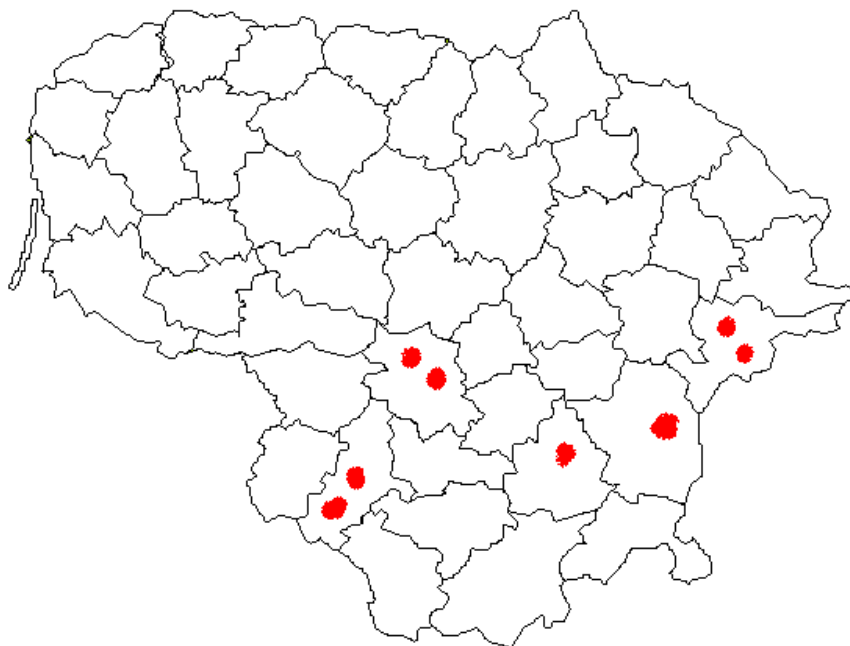
Palyginus difterijos sergamumo pasiskirstymą tarp miestų ir rajonų, nustatyta, kad daugiau nei pusė - 58 proc. sergančiųjų buvo miestų gyventojai ir 42 proc. – rajonų gyventojų (4 pav.)



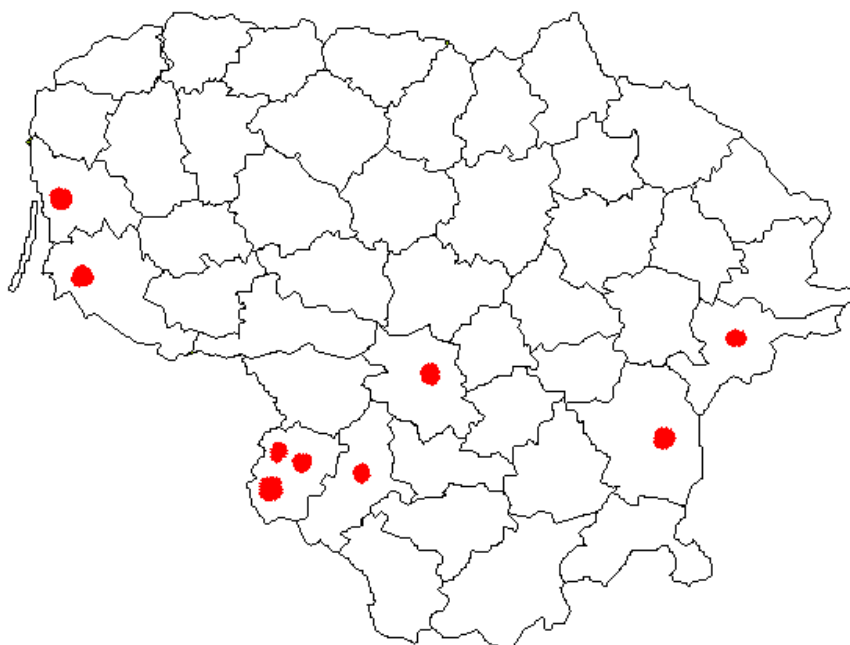
**4 pav. Susirgusiųjų pasiskirstymas pagal gyvenamąją vietą**

Atsižvelgiant į tai, kad Lietuva turi sienas su nepalankiais difterijos atžvilgiu šalimis, nenuostabu, kad dėl migracijos difterijos sergamumo pakilimas prasidėjo nuo Kauno ir aplink jį, Vilniaus miesto ir rajono, bei Švenčionių rajono (dėl sienos su Baltarusija). Epidemijos laikotarpiu dauguma susirgimų buvo didžiuosiuose Lietuvos miestuose, ypač Vilniuje ir Kaune (58,7 proc.). Tokia pati tendencija stebima ir per pastaruosius metus (**žemėlapiai 1-6**).

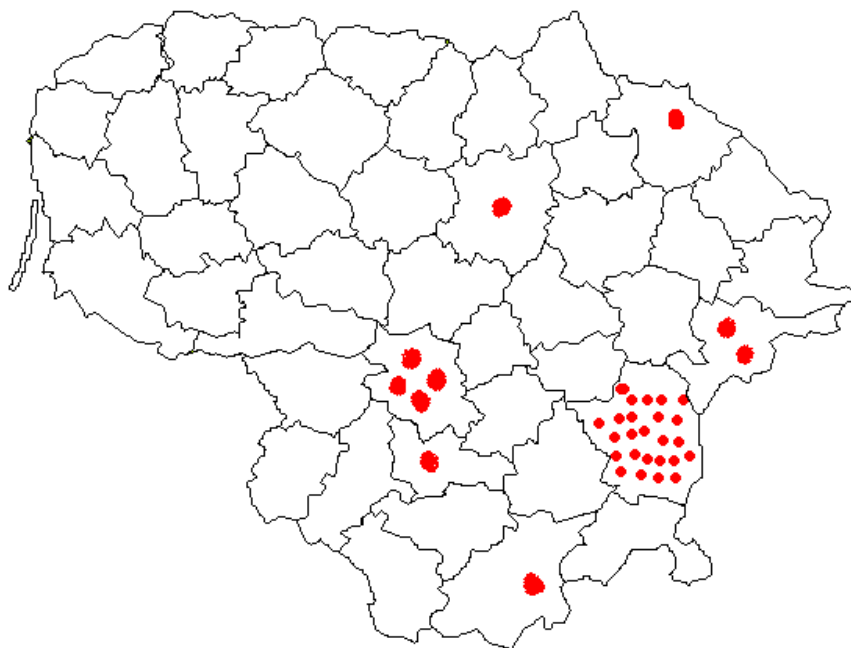
Mūsų stebimą sergamumą miestuose galėjo įtakoti, tai kad, atsivėrus sienoms, po nepriklausomybės ne tik prasidėjo migracija tarp šalių, bet ir vietinė, kuomet siekdami aukštesnio pragyvenimo lygio, dauguma gyventojų iš kaimų kėlėsi gyventi į miestus ir ypač į sostinę. (lyginant Vilnių su kitais Lietuvos miestais čia buvo 73,4 proc. susirgusiųjų, o palyginus su Lietuva - 43 proc. visų susirgusiųjų)



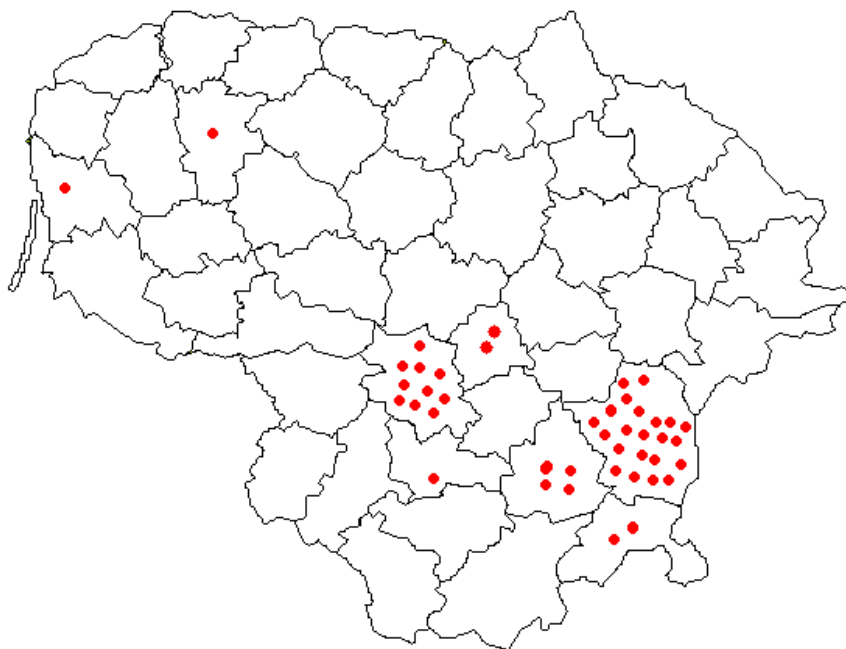
**1 Žemėlapis. 1992 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją**



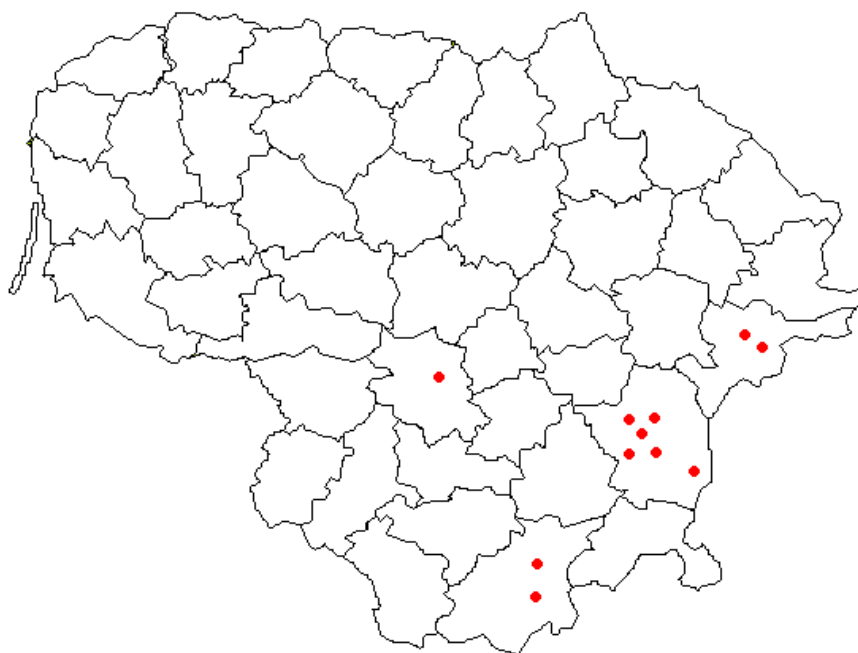
**2 Žemėlapis. 1993 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją**



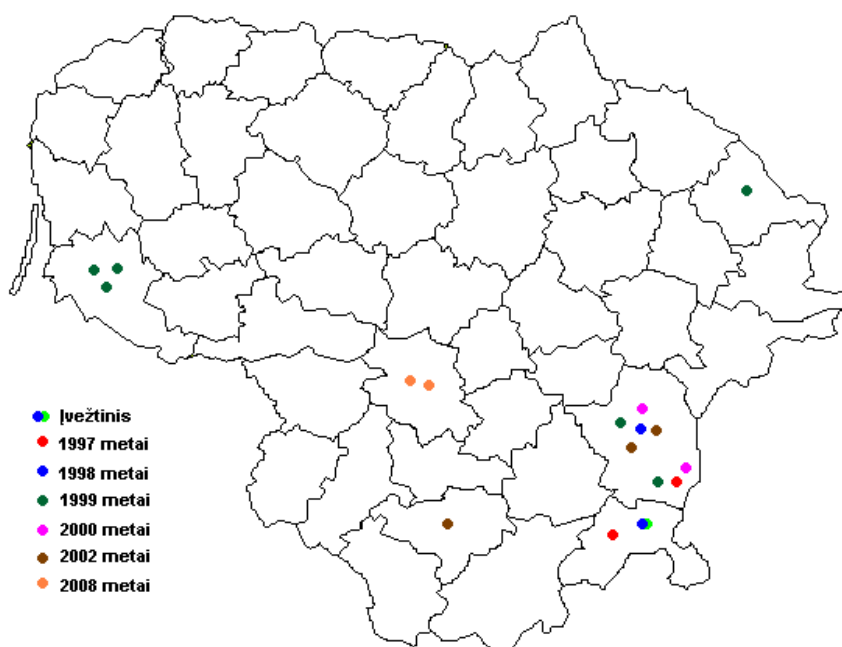
**3 Žemėlapis. 1994 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją**



**4 Žemėlapis. 1995 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją**



5 Žemėlapis. 1996 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją



6 Žemėlapis. 1997-2008 m. susirgusieji pagal administracinę teritoriją

## 7.2. Difterijos epidemiologiniai dėsningumai epidemijos laikotarpiu (1992-1996 m.) ir po epidemijos (1997-2008 m.)

### 7.2.1. Sergamumas moterų ir vyrų grupėse

Vertinant sergamumo pasiskirstymą atskirai tarp vyrų ir moterų epidemijos laikotarpiu ir po epidemijos, nustatyta, kad epidemijos laikotarpiu didesnis sergamumas registruotas moterų grupėje – 59,6 proc. (65 susirgimai), nei vyrų grupėje – 40,4 proc. (44 susirgimai), tuo tarpu po epidemijos moterų sergamumas nežymiai sumažėjo iki 52,9 proc. (9 susirgimai), o vyrų šiek tiek padidėjo iki 47,1 proc. (8 susirgimai). Tačiau gauti skirtumai statistiškai nereikšmingi ( $p > 0,05$ ). Nors moterų grupėje susirgusiųjų dalis buvo šiek tiek didesnė, tiek epidemijos, tiek ir po epidemijos laikotarpiais, nei vyrų grupėje, tačiau abiejų grupių sergamumas buvo panašus ( $p > 0,05$ ), (2 lentelė).

2 lentelė. Susirgusiųjų struktūra pagal lytį

Lytis	Epidemija		Po epidemijos		$\chi^2$	p
	Abs. sk.	Proc.	Abs. sk.	Proc.		
Vyrai	44	40,4	8	47,1	<b>0.272</b>	<b>0.602</b>
Moterys	65	59,6	9	52,9		

$$\chi^2 = 0.954 \quad P = 0.329$$

Analizuojant sergamumą vyrų ir moterų grupėje, išsiaiškinta, kad stebėtas didesnis sergamumas atskirai vyrų, ir atskirai moterų grupėse epidemijos laikotarpiu, (kai sergamumo rodiklis siekė 2, 49 ir 3,31/100 tūkstančių gyventojų atitinkamai), nei po epidemijos (vyrų ir moterų sergamumo rodiklis po 0,53/100 tūkstančių gyventojų). Statistiškai reikšmingas skirtumas ( $< 0,05$ ). Tuo tarpu lyginant sergamumą tarp moterų ir vyrų grupių epidemijos laikotarpiu ir po epidemijos, nustatyta, kad sergamumas tarp vyrų ir moterų grupių abu laikotarpius buvo panašus ( $p > 0,05$ ), (3 lentelė).

3 lentelė. Sergamumas vyrų ir moterų grupėse

Lytis	Epidemija		Po epidemijos		$\chi^2$	p
	Abs. sk.	rod.	Abs. sk.	rod.		
Vyrai	44	2,49	8	0,53	19.673	< 0,005
Moterys	65	3,31	9	0,53	35.113	< 0,005

$$\chi^2 = 2,098 \quad p = 0,148$$

$$\chi^2 = 0,000 \quad P = 0,984$$

Vokietijos mokslininkai siekdami išsiaiškinti, kuri lytis imlesnė difterijai, atliko tyrimą tarp moterų ir vyrų grupių, kurio metu nustatytė, kad po skiepimų praėjus daugiau kaip dešimčiai metų, tikimybė susirgti difterija keturis kartus didesnė moterims, negu vyrams [31]. Tačiau mūsų nustatytas panašus moterų ir vyrų sergamumas, šio tyrimo neatspindi.

### 7.2.2. Sergamumas difterija amžiaus grupėse

Vertinant sergamumo pasiskirstymą amžiaus grupėse epidemijos laikotarpiu, nustatyta, kad dauguma sirgusiųjų - 76,1 proc.- buvo suaugusieji, 20-60 m. ir vyresnio amžiaus grupėje (83 susirgusieji), vaikai sudarė tik 23,9 proc. susirgusiųjų (26 susirgusieji). Tarp suaugusiųjų didžiąją dalį sergančiųjų sudarė 30-49 m. amžiaus grupė, sirgo daugiau nei pusė visų susirgusiųjų - 60,6 proc. (66 susirgimai). Vaikų tarpe didžiausias sergamumas buvo stebimas 6-14 metų amžiaus grupėje, sirgo 15,7 proc. (17 susirgusiųjų). Mažiausia susirgimų dalis teko 0-5 metų amžiaus grupei, bei 60 metų ir vyresnių asmenų - po 0,9 proc. (po vieną ligonį).

Po epidemijos didžiausia sergančiųjų dalis taip pat išliko tarp suaugusiųjų 76,4 proc. (13 susirgusiųjų), o sergančiųjų vaikų dalis taip pat nepakito (23,6 proc.). Didžiausia susirgimų dalis (41,1 proc.) kaip ir epidemijos laikotarpiu atiteko 30-49 m. amžiaus grupei (7 susirgimai). Vaikų tarpe, 11,8 proc. susirgusiųjų buvo 6-14 m. grupėje. Mažiausia sergančiųjų dalis (po 5,9 proc.) buvo 0-5, 15-19 ir 50-59 metų amžiaus grupėse (po 1 susirgusįjį).

Tačiau išsamiau paanalizavus sergančiųjų pasiskirstymą amžiaus grupėse epidemijos ir po epidemijos laikotarpiuose paaiškėjo, jog skirtumas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ). Sergančiųjų dalis ta pati išliko tik 0-5 m. amžiaus grupėje, 6-14, 15-19, 20-29, 30-39, 49-49, 50-59 amžiaus grupėse sergamumo dalis po epidemijos sumažėjo (78,95, 77,78, 60,0, 69,33, 87,23, 77,78



atitinkamai), o 60 metų ir vyresnio amžiaus žmonių grupėje sergančiųjų dalis netgi išaugo, skirtumas statistškai reikšmingas ( $p < 0,005$ ), (4 lentelė).

4 lentelė. Susirgimų struktūra pagal amžiaus grupes

Amžiaus grupės	Epidemija		Po epidemijos		Skirtumas A-B
	Abs. sk.	Proc.	Abs. sk.	Proc.	
0-5m.	1	0,9	1	5,9	0,00
6-14m.	17	15,7	2	11,8	78,95
15-19m.	8	7,3	1	5,9	77,78
20-29m.	8	7,3	2	11,8	60,00
30-39m.	22	20,2	4	23,5	69,33
40-49m.	44	40,4	3	17,6	87,23
50-59m.	8	7,3	1	5,9	77,78
60 ir > m.	1	0,9	3	17,6	-50,00

$p = 0,0238$

Skirtingas pasiskirstymas grupėse pagal Shannon indeksą:

$A = 0.712$  (78.9%)  $B = 0.850$  (94.1%)

( $t = 2,317$ ,  $p = 0,027$ )

Pateiktoje lentelėje (5 lentelė) matome sergamumo padidėjimą epidemijos laikotarpyje dvejose amžiaus grupėse, pirmoji – 6-19 m. amžiaus grupėje, sergamumo rodiklis nuo 3,38 iki 3,02/100 tūkstančių gyventojų (25 susirgimai). Antrasis sergamumo pakilimas kur kas didesnis, tarp suaugusiųjų, 30-49 m. amžiaus grupėje (66 susirgusieji), čia sergamumo rodiklis svyravo nuo 3,87 iki 9,9/100 tūkstančių gyventojų (44 atvejai 40-49 m. amžiaus grupėje). Po epidemijos visose amžiaus grupėse stebimas daugiau mažiau vienodas sergamumas, tik kaip ir epidemijos laikotarpyje šiek tiek išsiskiria didesniu sergamumo rodikliu 30-49 m. amžiaus grupė nuo 0,76 iki 0,60/100 tūkstančių gyventojų (7 susirgimai).

Mažiausias sergamumas tiek epidemijos, tiek ir po epidemijos buvo tarp 60 m. ir vyresnių asmenų (0,16 iki 0,44/100 tūkstančių gyventojų), bei 0-5 m. amžiaus grupėse (sergamumo rodiklis 0,31 ir 0,59 /100 tūkstančių gyventojų atitinkamai).

Palyginus sergamumą tose pačiose amžiaus grupėse epidemijos laikotarpiu ir po epidemijos, statistiškai reikšmingi skirtumai gauti 6-14, 15-19, 30-39, 40-49, 50-59 amžiaus grupėse ( $p < 0,05$ ), o 0-5, 20-29, 60 ir vyresnių asmenų amžiaus grupėse skirtumai statistiškai nereikšmingi ( $p > 0,05$ ). Taigi sergamumas epidemijos laikotarpiu buvo didesnis, gautas statistiškai patikimas skirtumas ( $p < 0,05$ ).

5 lentelė. Sergamumas amžiaus grupėse

Amžiaus grupės	Epidemija		Po epidemijos		p
	Abs. sk.	Rodiklis 100 000 gyv.	Abs. sk.	Rodiklis 100 000 gyv.	
0-5m.	1	0,310	1	0,588	0,645
6-14m.	17	3,386	2	0,478	0,005
15-19m.	8	3,022	1	0,405	0,026
20-29m.	8	1,396	2	0,398	0,090
30-39m.	22	3,866	4	0,758	0,001
40-49m.	44	9,901	3	0,604	0,005
50-59m.	8	1,878	1	0,255	0,027
60 ir > m.	1	0,160	3	0,441	0,359

p = 0,0238

Atlikus tyrimą tarp 502 dešimtmečių vaikų gavusių pilnus difterijos, stabligės skiepėjimus, paaiškėjo, kad iš jų net 12 proc. nebuvo apsaugoti nuo difterijos (apsauginis antikūnų titras buvo žemesnis už 0.01 TV/ml) [27]. Tyrinėtojų nuomone tai, kad prieš keletą metų iki prasidedant epidemijai Rusijoje (tame tarpe ir Lietuvoje) vaikų planinių skiepimų kalendoriuje buvo pakeistas palaikomosios difterijos, stabligės vakcinės dozės skiepijamasis amžius iš 6 m. į 10 m. amžiaus vaikus, tad tai ir galėjo sąlygoti sergamumo padidėjimą 6-14 m. amžiaus grupėje epidemijos laikotarpiu.

Siekiant įvertinti faktinį suaugusių Lietuvos gyventojų imunitetą buvo atliekamas serologinis faktinio imuniteto tyrimas, kurio tikslas buvo ne tik nustatyti imunitetą suaugusiųjų tarpe, tačiau ir įvertinti sekančios kartotinės vakcinacijos poreikį, bei atsaką vakcinai.

Tyrimais nustatyta, kad epidemijos laikotarpiu suaugusiųjų imunitetas buvo nepakankamas – iki 40 proc., o pavienė difterijos anatoksinos dozė yra pakankama sukelti palaikomąjį imuninį atsaką asmenims, kurie gavę pirminę vakcinacijos kursą.

Žemiausias apsauginis cirkuliuojančio antitoksino lygis buvo 40-49 m. amžiaus grupėje. Aukščiausi imuniteto lygiai prieš vakcinaciją buvo 20-29 m. amžiaus grupėje.

Todėl mūsų stebimas didžiausias ir mažiausias sergamumas tarp suaugusiųjų atitinkamose amžiaus grupėse paaiškina kodėl suaugę 40-49 m. amžiaus imlesni difterijai nei 20-29 m. amžiaus asmenys. Toks sergamumo pasiskirstymas stebimas ir po epidemijos.

### **7.2.3. Sergamumas difterija pagal skiepavimo būklę**

Analizuojant sergančiųjų difterija pasiskirstymą amžiaus grupėse pagal skiepavimo būklę nustatyta, jog epidemijos laikotarpiu 0-14 metų amžiaus grupėje skiepytų sirgusių vaikų buvo žymiai daugiau - 78 proc. (14), nei neskiepytų vaikų toje pačioje amžiaus grupėje (22 proc., 4 suirgimai). Po epidemijos susirgusių skiepytų vaikų dalis 0-14 metų amžiaus grupėje buvo kur kas mažesnė - 33,3 proc. (1 sergantis), daugumą sirgusiųjų (2) sudarė neskiepyti vaikai 66,7 proc., tačiau vertinti, kad didesnė sergančiųjų neskiepytų asmenų dalis buvo po epidemijos, negalime, nes tai statistiškai nereikšmingi skirtumai ( $p > 0,05$ ), (6 lentelė).

Nežiūrint to, kad 15-17 metų amžiaus grupėje buvo registruotas mažiausias susirgimų skaičius tiek epidemijos metu (3), tiek ir po epidemijos (1), tačiau visi sirgusieji buvo skiepyti nuo difterijos, tad skiepytų sergančių asmenų dalis šioje grupėje, bei palyginus ir su kitomis amžiaus grupėmis, buvo didžiausia 100 proc.

Vertinant 18 metų ir vyresnio amžiaus susirgusiųjų asmenų pasiskirstymą atsižvelgiant į skiepavimo būklę, nustatyta, kad tai vienintelė amžiaus grupė, lyginant su kitomis amžiaus grupėmis, kurioje didžiąją dalį sergančiųjų sudarė neskiepyti asmenys. Tai, kad epidemijos laikotarpiu sergančiųjų neskiepytų asmenų dalis didesnė (90,8 proc.) už po epidemijos (76,9 proc.) laikotarpį, nėra statistiškai patikimi skirtumai ( $p > 0,05$ ). Tačiau gautas statistiškai reikšmingas skirtumas, kad didesnė susirgusiųjų neskiepytų asmenų dalis buvo per epidemiją, o ne po jos ( $p < 0,005$ ).

6 lentelė. Skiepytų ir neskiepytų asmenų sergamumo struktūra pagal amžių

Amžiaus grupės	Epidemija			Po epidemijos			p
	Ligonių sk.	Neskiepyti		Ligonių sk.	Neskiepyti		
		Abs. sk.	Proc.		Abs. sk.	Proc.	
0-14	18	4	22,2	3	2	66,7	0.184
15-17	3	0	0	1	0	0	-
18 ir >	88	80	90,9	13	10	76,9	0.149

P=0.0069

Atsižvelgiant į tokį didelį skiepytų asmenų sergamumą, ypač vaikų grupėje, apskaičiavome sergamumo rodiklį atskirai skiepytų ir neskiepytų asmenų grupėms pagal amžių (7 lentelė) epidemijos laikotarpiu ir nustatėme, kad 0-14 m. amžiaus grupėje net 1,6 karto didesnis sergamumo rodiklis buvo tarp nepaskiepytų asmenų, nei paskiepytųjų grupėje (0,71 ir 0,44/100 tūkstančių gyventojų atitinkamai). Kadangi 15-17 metų amžiaus grupėje sirgo tik skiepyti vaikai tai sergamumo rodiklis siekė 0,31 ir 0,0/100 tūkstančių gyventojų atitinkamai. 18 metų ir vyresnių asmenų grupėje sergamumo rodiklis tarp skiepytųjų tik 0,06, o neskiepytųjų asmenų - net 5,1 100 tūkstančių gyventojų. Paskaičiavus vakcinacijos efektyvumą nustatyta, kad didžiausias efektyvumas tarp suaugusiųjų nuo 18 metų ir vyresnio amžiaus grupėje, kuris siekia 98,8 proc. galima teigti, kad tokį aukštą vakcinacijos efektyvumą tarp suaugusiųjų įtakojo skiepimų kampanija.

7 lentelė. Sergamumas amžiaus grupėse pagal susirgusiųjų skiepimo būklę epidemijos laikotarpiu

Amžiaus grupės	Epidemija					VE
	Ligonių sk.	Skiepyti		Neskiepyti		
		Abs. sk.	Rod. 100000 gyv.	Abs. sk.	Rod. 100000 gyv.	
0-14	18	14	0,44	4	0,71	38,0
15-17	3	3	0,31	0	0	0,0
18 ir >	88	8	0,06	80	5,1	98,8

p=0,005

Apskaičiavus sergamumo rodiklį po epidemijos atskirai skiepytiems ir neskiepytiems asmenims kaip matome pateiktoje lentelėje (8 lentelė), kad 0-14 m. amžiaus grupėje žymiai didesnis sergamumas tarp nepaskiepytų asmenų, sergamumo rodiklis 1,44/100 tūkstančių gyventojų, tuo tarpu skiepytų asmenų tik - 0,01/100 tūkstančių gyventojų. 15-17 metų amžiaus grupėje sirgo tik skiepyti vaikai – sergamumo rodiklis 0,3/100 tūkstančių gyventojų. 18 metų ir vyresnių asmenų grupėje skiepytų asmenų sergamumo rodiklis tik 0,25, o neskiepytųjų asmenų - 0,83/100 tūkstančių gyventojų. Didžiausias vakcinacijos efektyvumas stebimas 0-14 m. grupėje ir siekia 99,3 proc.

8 lentelė. *Sergamumas amžiaus grupėse pagal susirgusiųjų skiepavimo būklę po epidemijos*

Amžiaus grupės	Po epidemija					VE
	Ligonių sk.	Skiepyti		Neskiepyti		
		Abs. sk.	Rod. 100000 gyv.	Abs. sk.	Rod. 100000 gyv.	
0-14	3	1	0,01	2	1,44	99,3
15-17	1	1	0,31	0	0	0,0
18 ir >	13	3	0,25	10	0,83	69,9

p=0,4454

#### 7.2.4. Difterijos klinikinės formos pagal lokalizaciją

Analizuojant difterijos klinikinį formų pasireiškimą epidemijos metu nustatyta, kad didžiausia dalis klinikinį formų tenka žiočių lokalizuotai difterijai, kuri pasireiškė 77,1 proc. susirgusiųjų, o po epidemijos šis lokalizuotos žiočių difterijos skaičius išaugo iki 94,1 proc., kuri tuo laikotarpiu ir sudarė bene visą daugumą tarp kitų lokalizacijos formų statistiškai nereikšmingas skirtumas ( $p > 0,05$ ), (9 lentelė).

Epidemijos laikotarpiu pasireiškė ir kitos difterijos formos pagal lokaliaciją, kurios yra gan retai pasitaikančios, esant įprastam sergamumui tai: gerklų ir nosiaryklės (6 ir 2 proc. atitinkamai). Kaip matome po epidemijos šių difterijos formų visiškai neregistruota. Tai, kad

daugumai sergančiųjų buvo nustatyta žiočių difterija parodo, jog dažniausiai užsikrečiama pro viršutinius kvėpavimo takus, kas sąlygoja greitą infekcijos plitimą.

9 lentelė. Difterijos klinikinės formos pasiskirstymas pagal lokalizaciją

Klinikinės formos	Epdemija		Po epidemijos		p
	Abs. sk.	Proc.	Abs. sk.	Proc.	
Žiočių	84	77,1	16	94,1	0.193
Gerklų	6	5,5	0	0	1.000
Nosiaryklės	2	1,8	0	0	1.000
Kombinuota	17	15,6	1	5,9	0.463

p = 0.6156

#### 7.2.5. Difterijos diagnostika

Išsiaiškinta, kad daugumai (88,1 proc.) sergančiųjų, difterijos diagnozė buvo patvirtinta laboratoriskai (96susirgusiajam), ir tik mažai daliai (11,9 proc.) sergančiųjų - diagnozuota kliniskai (13 sirgusiųjų). Diagnozės patvirtinimas po epidemijos nedaug pakito – laboratoriskai diagnozuota 82,4 (14 sergančiųjų), o kliniskai – 17,6 (3 sergantiesiems). Skirtumas statistiskai nereikšmingas ( $p>0,05$ ), (10 lentelė).

10 lentelė. Difterijos diagnozės patvirtinimas

Diagnostika	Epidemija		Po epidemijos	
	Absk. sk	Proc.	Absk. sk	Proc.
Laboratoriskai	96	88,1	14	82,4
Kliniskai	13	11,9	3	17,6

p=0,453

Ligos eiga daugiausiai priklauso nuo sukėlėjo virulentiškumo (t.gravis padermė dažniausiai sukelia sunkiausias ligos formas). Žinoma amžius, skiepijimosi būklė ir sukėlėjo lokalizacija turi ne mažesnės reikšmės apsprendžiant ligos sunkumą [13].

Išsiaiškinome, jog epidemijos laikotarpiu iš visų laboratoriskai ištirtų sukėlėjų, dauguma (net 87,4 proc.) sukėlėjų buvo toksigeniniai ir tik 12,6 proc. netoksigeniniai. Pagal sukėlėjo tipus net pusei (50 proc.) visų sergančiųjų buvo išskirtas sukėlėjas t. gravis, 28,1 proc. teko t. mitis, o po epidemijos atitinkamai 78,6 proc., t. mitis -14,3 proc. (statistiškai patikimi skirtumai ( $p < 0,05$ ), ir 12,5 proc. - nustatyti toksigeniniai sukėlėjai, tačiau negalimi sutipuoti, o po epidemijos 7,1 proc. nesutipuoti (statistiškai nepatikimi skirtumai ( $p > 0,05$ )). Po epidemijos visiems sergantiesiems ligą sukėlė tik toksigeniniai sukėlėjai (netoksigeninių nebuvo išskirta). Tačiau sukėlėjų pasiskirstymas pagal tipus epidemijos ir po epidemijos laikotarpiais nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p > 0,05$ ), (11 lentelė).

Tačiau tai, kad dažniausiai nustatomas sukėlėjo tipas gravis, pasako jog vyrauja sunkios ligos formos, ir to rezultatas - didelis letališkumas.

11 lentelė. Difterijos pasiskirstymas pagal sukėlėjo tipus

Tipas	Epidemija n=96		Po epidemijos n=14		$\chi^2$	p
	Absk. sk	Proc.	Absk. sk	Proc.		
t. gravis	48	50	11	78,6	4,011	0,045
t. mitis	27	28,1	2	14,3		0,037
netipotas	9	9,4	1	7,1		1
netoksinė	12	12,5	0	0		0,357

$p = 0.2492$

### 7.2.6 Difterijos hospitalizacija

Viena iš svarbiausių difterijos kontrolės priemonių - ankstyvas susirgimo diagnozavimas ir teisinga gydymo taktika, siekiant išvengti komplikacijų ir mirčių.

Susirgusiesiems, kurie kreipiasi ir hospitalizuojami pirmąją susirgimo dieną, letališkumas siekia apie 1 proc., o sergantieji, kurie hospitalizuojami po 4 dienų, letališkumas padidėja iki 20 proc. [14]

Per 1992-1993 m. epidemiją Ukrainoje, mirštamumas nuo difterijos buvo aukštesnis, tarp tų asmenų, kurie kreipėsi medicinos pagalbos vėliau kaip po 3 dienų nuo susirgimo pradžios. Rusijoje, Sankt Peterburge tik 12 proc. susirgusių difterija buvo hospitalizuoti per pirmąsias 3 dienas nuo ligos pradžios[21].

Išanalizavus sergančiųjų pasiskirstymą pagal susirgimo ir kreipimosi į gydymo įstaigą laiką nustatyta, kad daugiausia sergančiųjų kreipiasi 1-2 dienomis po pirmųjų simptomų (epidemijos metu 44 proc., po epidemijos 64,7), o epidemijos metu didelė dalis susirgusiųjų kreipėsi ir 3-4 ir 5-6 dienomis (26 proc. ir 18 proc. atitinkamai). Susirgusiųjų pasiskirstymas pagal kreipimosi laiką epidemijos ir po epidemijos laikotarpiais skiriasi. Statistiškai patikimas skirtumas ( $p < 0,05$ ) (12 lentelė).

12 lentelė. Susirgusiųjų pasiskirstymas pagal kreipimosi laiką į gydymo įstaigą, po susirgimo

Laikas (dienomis)	Epidemija		Po epidemijos		$\chi^2$	p
	1992-1994 m.		1997-2008 m.			
	Absk. sk	Proc.	Absk. sk	Proc.		
1-2d.	24	44	11	64,7	2.308	0.129
3-4d.	14	26	1	5,9	-	0.100
5-6d.	10	18	1	5,9	-	0.440
7-10d.	3	5,5	0	0,0	-	1.000
> 10d.	3	5,5	1	5,9	-	1.001
nežinoma	1	2	3	17,6	-	0.039

$p = 0,0452$

Epidemijos laikotarpiu dauguma susirgusiųjų buvo hospitalizuoti 5 ir daugiau kaip po 10 dienų po susirgimo (39,4 proc.), o po epidemijos dauguma susirgusiųjų buvo hospitalizuoti 1-4 dienomis (64,7). Statistiškai reikšmingas skirtumas ( $p < 0,005$ ), (13 lentelė).



13 lentelė. Susirgusiųjų pasiskirstymas pagal hospitalizacijos laiką po pirmųjų simptomų

Laikas (dienomis)	Epidemija		Po epidemijos	
	1994 m.		1997-2008 m.	
	Absk. sk	Proc.	Absk. sk	Proc.
1-2d.	-	2,9	11	64,7
3-4d.	-	2,9	3	17,6
5-6d.	-	15,8	0	0,0
7-10d.	-	13,1	0	0,0
> 10d.	-	10,5	1	5,9
nežinoma	-	2,6	2	11,8

p=0,005

### 7.2.7. Letališkumas nuo difterijos

Literatūros šaltinių duomenimis, letališkumas nuo difterijos siekia 5-10 proc., o per epidemijas siekia net iki 15 proc. Lietuvoje bendras letališkumas nuo difterijos per epidemiją (1992-1996 m.) siekė – 15,6 proc.(109 susirgusieji), nors mirties atvejai buvo registruoti tik du metus, per didžiausią epidemijos sergamumo pakilimą -1994 m. ir 1995 m. (letališkumas tais metais atitinkamai siekė 23,7 (mirė 9) ir 18,6 proc. (mirė 8)). Taigi, Lietuvoje stebėtas didesnis, nei būdingas difterijos epidemijoms letališkumas. Tai gali būti susiję su sunkiomis klinikinėmis formomis, kurias sukėlė vyravęs *C. diphtheriae* var. *gravis* štamai, vėlyva diagnostika.

Analizuojant mirtingumą po epidemijos 1997-2008 m. nustatyta, kad šiuo laikotarpiu letališkumas buvo didesnis (17,6 proc.), nei epidemijos laikotarpiu nors susirgusiųjų skaičius žymiai mažesnis (17), tačiau tai statistiškai nepatikimas skirtumas ( $p > 0,05$ ), (14 lentelė).

14 lentelė. Difterijos letališkumo pasiskirstymas per epidemiją ir po epidemijos

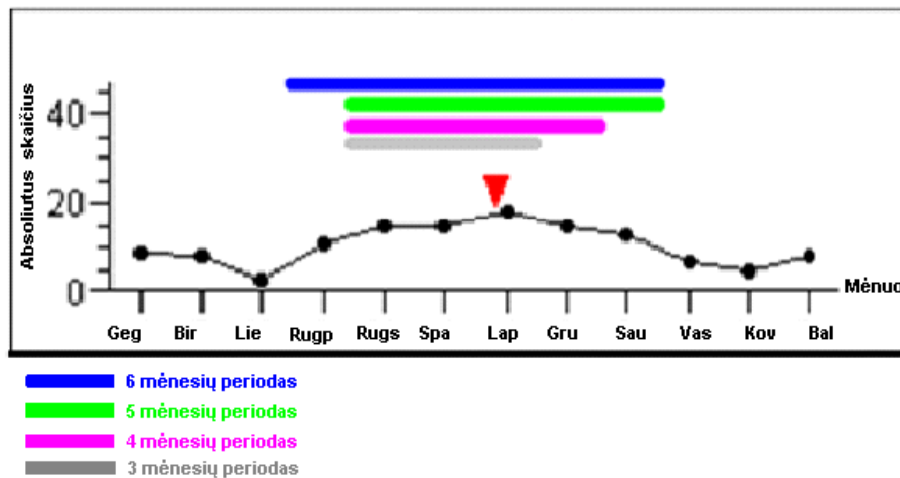
Epidemija		Po epidemijos	
Susirgimų skaičius	Letališkumas %	Susirgimų skaičius	Letališkumas %
109	15,6	17	17,6

P= 0,733

### 7.2.8. Sezoniškumas

Literatūros duomenimis didžiausias sergamumas difterija būna žiemą ir ankstyvą pavasarį. Mūsų atlikta analizė parodė, jog didesnis sergamumas stebėtas taip pat šaltuoju metų periodu, bet rudens ir žiemos sezonais (iš visų 127 susirgimų, rudenį registruoti 48 susirgusieji ir 35 - žiemą), atitinkamai tai sudarė 37,8 ir 27,5 procentus.

Vertinant sezoniškumą epidemijos laikotarpiu nustatyta, kad sergamumo didėjimas prasidėjo rugpjūtį ir tęsėsi 6 mėnesius iki sausio (77 atvejai, statistiškai reikšmingas sergamumo padidėjimas 6 mėnesių periode,  $p=0.013$ ), sergamumas po truputį didėjo rugsėjo – sausio (66 atvejai, statistiškai reikšmingas sergamumo didėjimas 5 mėnesių periode,  $p=0.01$ ) ir spalio - sausio mėnesiais (54 atvejai, statistiškai reikšmingas sergamumo didėjimas keturių mėnesių intervale,  $p=0.024$ ), o didžiausias sergamumas buvo stebėtas spalio – gruodžio mėnesiais (42 susirgimai) ir pasiektas pikas lapkričio mėnesį (16 susirgusiųjų, statistiškai reikšmingas padidėjimas trijų mėnesių intervale,  $p < 0.025$ ), (5 pav.).



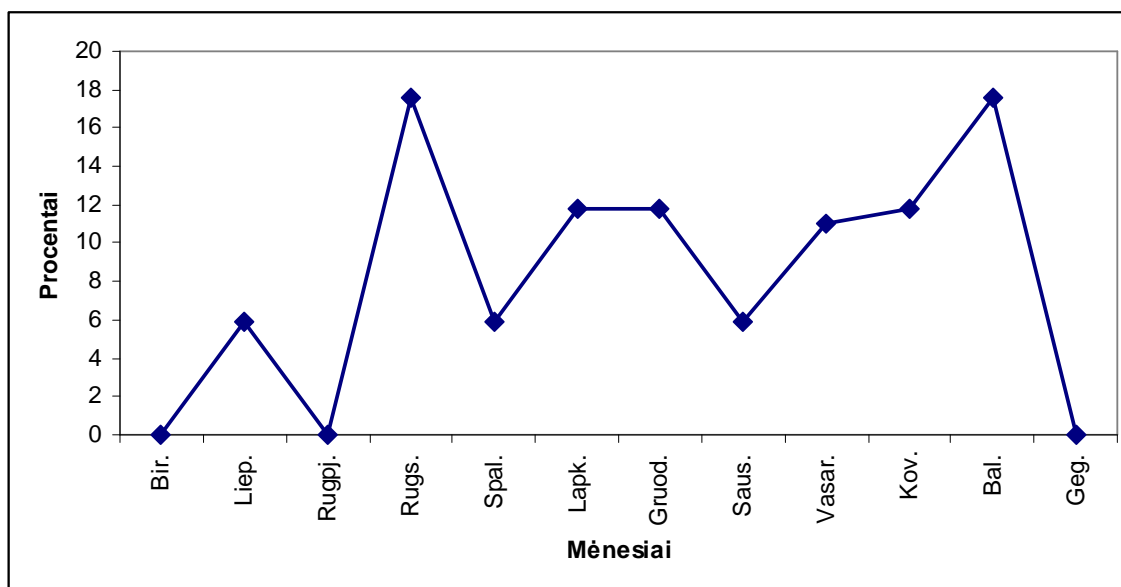
#### 5 pav. difterijos sezoniškumas 1992-1996 m.

Kadangi laikotarpyje po epidemijos buvo užregistruota mažai susirgimų, tik sporadiniai atvejai, tad sezoniškumą analizavome pagal sergančiųjų dalį, tenkantį mėnesiui.

Išanalizavus nustatėme, jog stebimi trys sergamumo padidėjimai šiais mėnesiais: rugsėjo-spalio (trukmė du mėnesiai, registruoti 4 susirgimai), lapkričio-sausio (trukmė trys mėnesiai, 5

susirgimai) ir vasario-gegužės mėnesiais (trukmė keturi mėnesiai, sirgo 7), atitinkamai tai sudarė 23,5 proc., 29,5 proc., 40,4 proc. sergančiųjų.

Taigi po epidemijos didžiausias sergamumas buvo stebimas pavasario sezonu, (6 pav.).



6 pav. sergamumo pasiskirstymas pagal mėnesius (procentais) 1997-2008 m.

### 7.3. Difterijos nešiotojų dažnis

Nuo 2006 metų Lietuva dalyvauja Europos Komisijos finansuojamame Europos difterijos priežiūros tinklo (DIPNET) projekte, kurio pagrindinis tikslas – bendradarbiaujant su Europos ligų kontrolės ir prevencijos centru, suderinti, standartizuoti ir sustiprinti *C. diphtheriae* ir *C. ulcerans* priežiūrą Europos regione.

Šiuo tikslu buvo pradėtas vykdyti *Corynebacterium diphtheriae* ir *Corynebacterium ulcerans* stebėjimas tarp Europos Sąjungos populiacijos, siekiant nustatyti *C. diphtheriae* ir *C. ulcerans* infekcijos (nešiojimo) dažnį tarp ES populiacijos. Dipnet projekte dalyvaujančiose šalyse (dalyvavo 9 Dipnet tinklo narės (Airija, Bulgarija, Suomija, Jungtinė Karalystė, Italija, Graikija, Estija, Lietuva, Latvija) ir viena ne Dipnet tinklo narė – Turkija) buvo vykdomi laboratorine diagnostika paremti tyrimai. Dalyvaujančios mikrobiologijos laboratorijos naudodamos standartinį protokolą, žiemos sezono metu (2007/2008) dviejų savaitių periodu (iš

viso 4 savaitės), dėl *C. diphtheriae* ir *C. ulcerans* nustatymo turėjo tirti visus į laboratoriją pristatomus bandinius, paimtus iš gerklų.

Lietuvoje, šiame projekte, dalyvavo trylika laboratorijų didžiuosiuose Lietuvos miestuose (Alytaus, Kauno, Klaipėdos, Marijampolės, Panevėžio, Šiaulių). Kadangi reikėjo ištirti iki trijų tūkstančių mėginių, todėl dauguma laboratorijų tyrimų trukmę pratesė iki trijų ar penkių mėnesių (faktinė tyrimo trukmė 2007 gruodžio mėnuo – 2008 balandžio mėnuo). Laboratorijos pastebėjusios kultūros augimą, mėginius turėjo išsiųsti į referentinę Nacionalinę visuomenės sveikatos priežiūros laboratoriją identifikavimui ir toksigeniškumo nustatymui, o pastaroji visas išskirtas toksigenines padermes - išsiųsti į Sveikatos apsaugos agentūra (Jungtinė Karalystė) ribotipui nustatyti.

Šio tyrimo metu buvo ištirti 2434 mėginiai, iš kurių išaugo keturios toksigeninės *C. diphtheriae*, var. *gravis* padermės (2 susirgusieji (45-64 ir 15-24 m. amžiaus grupėse) ir 2 nešiotojai (15-24 ir 25-44 m. amžiaus grupėse)) ir keturios netoksigeninės padermės: 3 *C. diphtheriae*, var. *mitis* ir 1 *C. diphtheriae*, var. *belfanti*, (15 lentelė).

15 lentelė. Difterijos nešiotojų dažnis Lietuvoje

Miestai	Moterys	Vyrai	Toksiniai sukėlėjai			Netoksiniai sukėlėjai		
			<i>C. diphtheriae</i>	<i>C. ulcerans</i>	<i>C. pseudotuberculosis</i>	<i>C. diphtheriae</i>	<i>C. ulcerans</i>	Kitos <i>corynebacteria</i>
Alytus	119	49	0	0	0	0	0	15
Kaunas	131	51	3	0	0	0	0	69
Klaipėda	152	64	0	0	0	0	0	23
Marijampolė	108	107	0	0	0	0	0	14
Panevėžys	324	266	0	0	0	0	0	14
Šiauliai	121	128	0	0	0	1	0	12
Vilnius	821	593	1	0	0	3	0	227
<b>Viso</b>	<b>1176</b>	<b>1258</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>374</b>

Tarp visų (10) šiame projekte dalyvavusių šalių, toksigenines difterijos sukėlėjų padermės buvo išskirtos tik dvejose šalyse - Lietuvoje ir Latvijoje (2 var. gravis sukėlėjai, 10-15 m. amžiaus grupėje). Netoksigeninės difterijos sukėlėjo padermės aptiktos Estijoje (1), Jungtinėje Karalystėje (4), Latvijoje (8) ir Turkijoje (11). Didžiausia dalis išskirtų sukėlėjų buvo 5-14 metų amžiaus grupėje (20), kitose amžiaus grupėse išskirtas žymiai mažesnis sukėlėjų skaičius (25-44 m. grupėje – 5, 45-64 m. grupėje – 3, ir vienas sukėlėjas 0-4 m. amžiaus grupėje). Didesnė sukėlėjų dalis buvo aptikta moterų grupėje (18), galbūt tai susiję su tuo, jog moterys labiau rūpinasi savo sveikata ir dažniau kreipiasi į gydymo įstaigas nei vyrai (tarp vyrų 10).

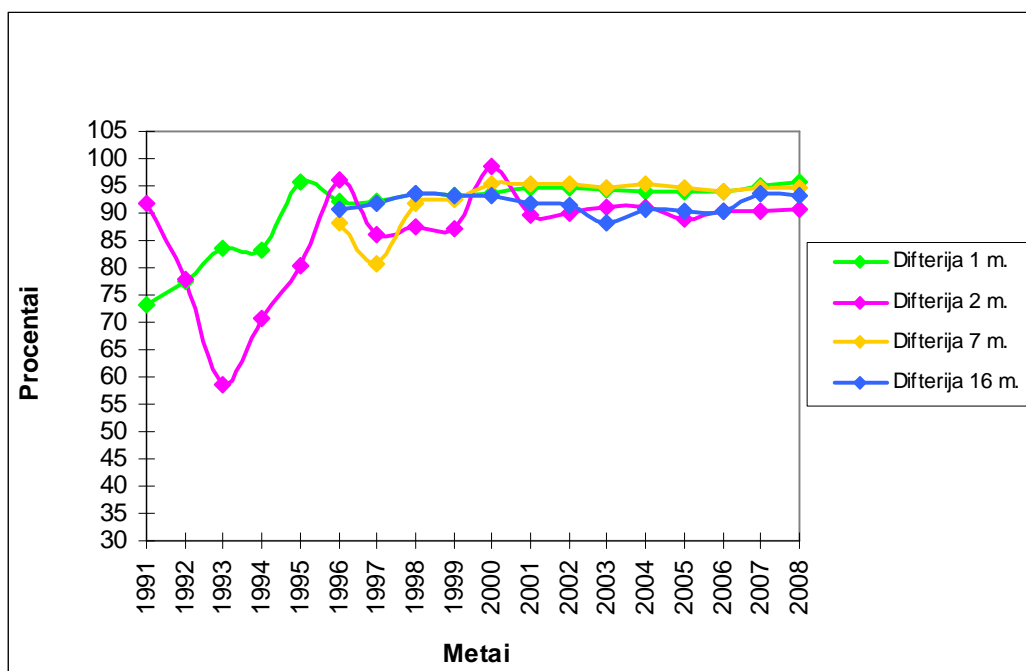
Taigi, šis atliktas tyrimas parodo, jog difterija vis dar cirkuliuoja visuomenėje ir bet kada, susidarius nepalankioms sąlygoms gali iššaukti sergamumo padidėjimą.

#### **7.4. Vakcinacijos būklė Lietuvoje**

Pasaulio sveikatos organizacija nurodo, kad svarbiausia difterijos kontrolės priemonė - skiepijant gyventojus, pasiekti aukštą kolektyvinio imuniteto lygį populiacijoje. Apsauginis imuniteto lygis populiacijoje susidaro tik tuomet, kai ne mažiau kaip 90 procentų vaikų ir 75 procentai suaugusiųjų yra paskiepyti.

Nors skiepijimų apimtys Lietuvoje yra gana aukštos ir atitinka PSO reikalavimus :

- nuo 1995 m. šalyje turi būti paskiepijama ne mažiau kaip 95 proc. vaikų iki vienerių metų amžiaus grupėje [32] (7 pav.)



**7 pav. Skiepijimo apimtys (procentais), skiepijamosiose amžiaus grupėse**

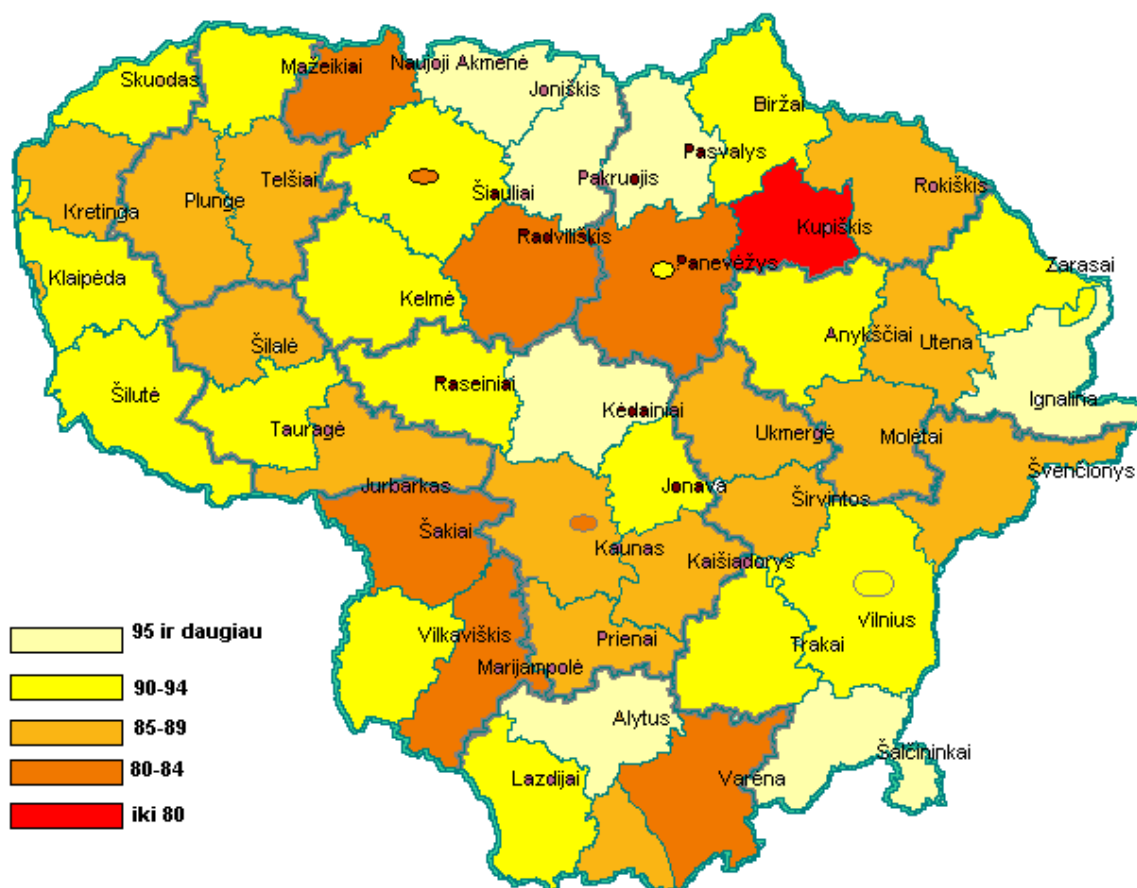
Iki 1996 m. skiepijimo apimtys buvo netolygios ir palyginti žemos, tačiau po masinės skiepijimų kampanijos, jos po truputį stabilizavosi ir paskutiniaisiais metais jau siekia 90-95 proc. skiepijimo apimčių, visose skiepijamosiose amžiaus grupėse.

Valstybės lėšomis pagal Lietuvos skiepų kalendorių nuo difterijos skiepijami tik vaikai: 3 mėn., 4,5 mėn. ir 6 mėn. kūdikiai ir 18 mėn. vaikai, 6-7 metų amžiaus vaikai, 15-16 metų jaunuoliai, o suaugusieji valstybės lėšomis skiepijami nuo difterijos, tik atliekant stabligės skubią imunoprofilaktiką (po traumų), visi kiti suaugusieji, tiek ir rizikos grupių asmenys, skiepijami profilaktiškai savo ar darbdavių lėšomis, atsižvelgiant į tai galima manyti, jog daugelis suaugusiųjų nesuinteresuoti pasiskiepyti. Tad tai, kad po penkerių metų, 2008 m. vėl registruoti 2 difterijos atvejai, leidžia manyti, jog nepaisant didelių skiepijimo apimčių vaikų amžiaus grupėse, pakankamas kolektyvinis imunitetas nesukuriamas, dėl nepakankamų suaugusiųjų skiepijimų apimčių, nes po skiepijimų suaugusiesiems kampanijos (1995–1996 m.) praėjo daugiau nei 10 metų, o suaugusiųjų imunitetas blėsta.

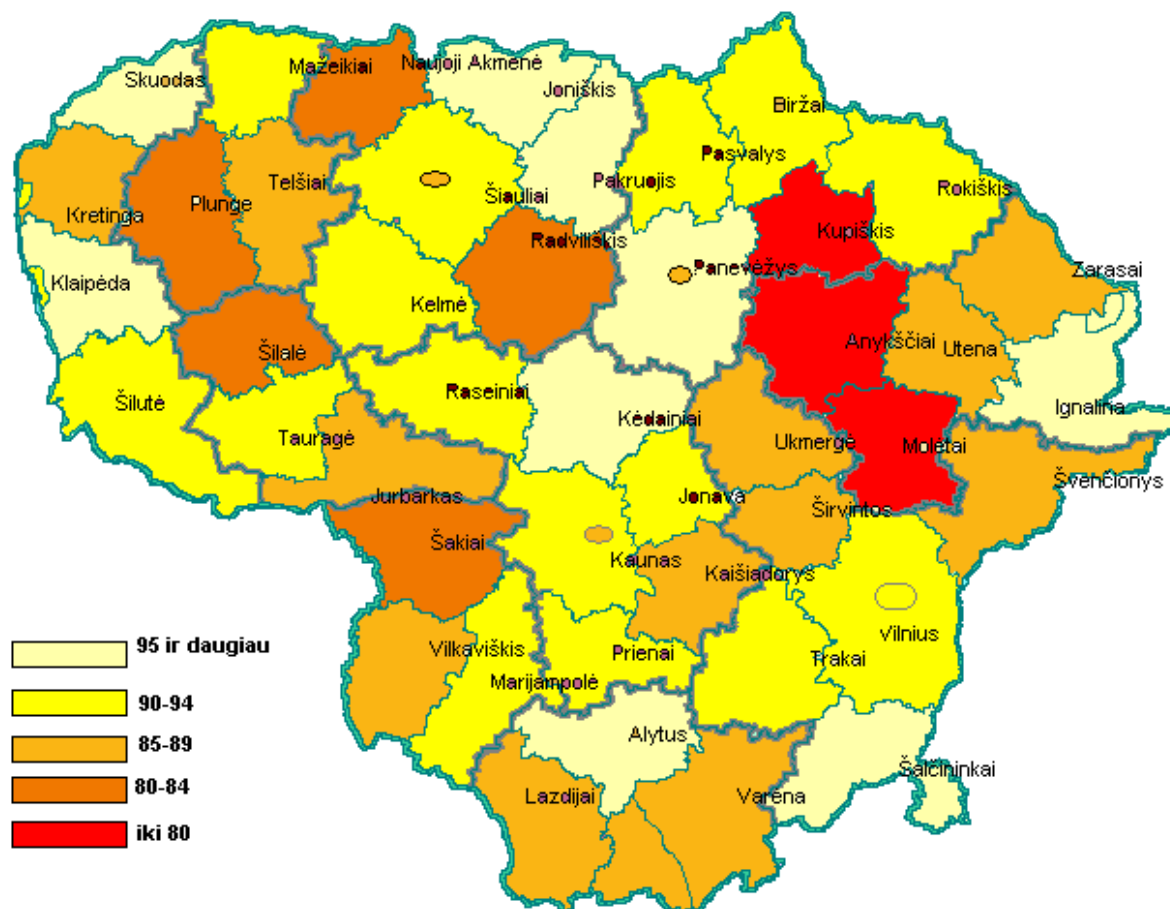
- Nuo 1997 m. nei vienoje šalyje neturi likti rajonų, kuriuose būtų paskiepijama mažiau nei 90 proc. 2 metų amžiaus vaikų [32].

Vertinant daugiametes skiepimų apimtis (1997-2008 m.) Lietuvoje tik 7 rajonai turi 95 proc. ir aukštesnes skiepimų apimtis vaikų 2 metų amžiaus grupėje (13,5 proc.), 20 rajonų siekia 90-94 proc. skiepavimo apimtis (38,5 proc.), 16 rajonų – 85-89 proc. skiepavimo apimtis (30,8 proc.), 7 rajonuose – 80-84 proc.(15,4proc.) skiepavimo apimčių ir 1 rajonas turi pačias žemiausias skiepavimo apimtis, kurios yra tik iki 80 proc. (1,9 proc.). Vertinant skiepimų apimtis miestuose, tai Kaune ir Šiauliuose jos siekia tik 80-84 proc. (pateiktas žemėlapis 1997-2008 m.).

Pastaraisiais metais (2007-2008 m.) vertinant skiepimų apimtis, situacija išlieka panaši tik 10 rajonų turi 95 proc. ir aukštesnes skiepimų apimtis vaikų 2 metų amžiaus grupėje (19,2 proc.), 18 rajonų siekia 90-94 proc. skiepavimo apimtis (34,6 proc.), 16 rajonų – 85-89 proc. skiepavimo apimtis (30,8 proc.), 5 rajonuose – 80-84 proc.(9,6 proc.) skiepavimo apimčių ir net 3 rajonai turi pačias žemiausias skiepavimo apimtis, kurios yra tik iki 80 proc. (5,8 proc.). (pateiktas žemėlapis 1997-2008 m.).



7 žemėlapis. Skiepavimo apimtis vaikų 2 metų amžiaus grupėje 1997-2008 metais



8 žemėlapis. Skiepavimo apimtys vaikų 2 metų amžiaus grupėje 2007-2008 metais



## 8. IŠVADOS

1. Daugiametė sergamumo dinamika Lietuvoje 1991-2008 m. rodo, jog difterijos valdymui būtinos aukštos skiepimų apimtys ne tik vaikų, bet ir suaugusiųjų grupėse.
2. Difterijos sergamumo pakilimas kaimyninėse šalyse rodo, kad būtina stiprinti epidemiologinę priežiūrą ir skubiai organizuoti Lietuvos suaugusių gyventojų revakcinaciją.
3. Šiuolaikinei difterijai būdinga: didžiausias sergamumas miestuose ir rajonuose, kurie ribojasi su kaimyninėmis šalimis; Sergamumo vyravimas suaugusių neskiepytų asmenų tarpe, dauguma sergančiųjų 30-49 metų amžiaus grupėje, didelis imlumas difterijai tarp suaugusiųjų rodo, jog reiktų atlikti faktinio imuniteto tyrimus; Stebimas panašus sergamumas tiek vyrų, tiek moterų grupėse; Vyrauja sunkios – žiočių difterijos – klinikinės formos, bei toksigeninis ligos sukėlėjo var. gravis tipas, kuris pasižymi dideliu virulentiškumu, bei dėl pavėluotos diagnostikos ir specifinio gydymo stebimas didelis letališkumas (iki 17,6 proc.). Didesnis sergamumas stebimas šaltaisiais metų sezonais – nuo rudens iki pavasario.
4. Difterijos nešiotojų dažnio tyrimas parodė, jog difterijos toksigeninės padermės vis dar cirkuliuoja visuomenėje ir atsiradus spragai skiepimuose gali iššaukti sergamumo padidėjimą.
5. Vakcinacijos apimtys 1997-2008 m. ir 2007-2008 m. laikotarpyje vaikų 2 metų amžiaus grupėje, skiepimų apimtys mažesnės nei 90 proc. 25 (48,1proc.) ir 24 rajonuose (46,2 proc.) atitinkamai.

### **Pasiūlymai.**

Būtina atlikti serologinius suaugusiųjų imuniteto tyrimus, bei šviesti visuomenę aktualiais difterijos klausimais. Taip pat reiktų stiprinti difterijos priežiūrą didinant vaikų skiepimo apimtis rajonuose, kuriuose jos nepakankamos.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Usonis V. Vakcinės: nuo ligų kontrolės iki geresnės gyvenimo kokybės. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2007, tomas XI, Nr. 4, p. 311-316.
2. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas dėl Nacionalinė imunoprofilaktikos 2009–2013 metų programos žin., 2009, Nr. 40-1534
3. Laiškonis A. Infekcinės ligos pasaulyje ir Lietuvoje. Infekcinės ligos 2007, Nr. 1, 11p.
4. Lietuvos Respublikos Vyriausybės nutarimas dėl Pasaulio sveikatos organizacijos tarptautinių sveikatos priežiūros taisyklių (2005 m.) įgyvendinimo Lietuvoje 2008-2012 metų programos patvirtinimo. žin., 2008, Nr. 72-2766
5. Lietuvos Respublikos Seimo nutarimas dėl Lietuvos sveikatos programos patvirtinimo. Žin., 1998, Nr. 64-1842.
6. Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html> (žiūrėta: 2009 04 01)
7. Blystad H., Velicko I., Aavitsland The epidemiological Situation for some Important Infectious diseases in the Barents and Baltic sea Region, EpiNorth Vol.7/Vol.9-2008
8. Efstratiou A. Difterija, Klinikiniai ir epidemiologiniai aspektai, Health Protection Agency Centre for Infections, UK, 2009, difterijos simpoziumas, Vilnius
9. Laiškonis A., Bareišienė M. V., Budnikas V., Vėlyvytė D. Infekcinių ligų žinynas. Kaunas. 2004
10. Difterija. Metodinės rekomendacijos gydytojams. 1994, Vilnius
11. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book Chapter 5: Diphtheria, 2008, Centers for Disease Control, Atlanta, 11<sup>th</sup> ed. Prieiga per internetą: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip-508.pdf> (žiūrėta: 2009 03 15)
12. Immunisation against infectious disease - The Green Book, 2006, UK. Prieiga per internetą: [http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/HealthProtection/Immunisation/Greenbook/DH\\_4097254](http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/HealthProtection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254) (žiūrėta: 2009 05 03)
13. Quick L., Sutter R.W., Kobaidze K., Malakmadze N., Nakashidze R., Murvanidze S., Wooten K.G., Strebel P.M., Risk Factors for Diphtheria: A Prospective Case-Control Study in the Republic of Georgia, 1995–1996, JID 2000;181

14. Oluabunwo C., Perevoscikovs J., Griskevica A., Gargiullo P., Brilla A., Viksna L., Glismann S., Wharton M., Vitek C. Respiratory diphtheria among highly vaccinated military trainees in Latvia: Improved protection from DT compared with Td booster vaccination *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005; 37: 813\_ 820
15. Demirci C.S., Abuhammour W., Diphtheria. Prieiga per internetą: <http://emedicine.medscape.com/article/963334-overview> (žiūrėta: 2009 05 01)
16. Dipnet –establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe *Eurosurveillance*, Volю 12, Issue 12, 01 December 2007;12(12)
17. Mercer D. Jankovic D. Difterija PSO Europos regione. Difterijos simpoziumas 2009.Vilnius
18. Melnikov VG, Kombarova SI, Borisova OI., *Corynebacterium diphtheriae* nontoxicogenic strain carrying the gene of diphtheria toxin. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. Jan-Feb 2004;3-7
19. Kelly C, Efstratiou A. Seventh International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria - Vienna, June 2002. *Euro Surveill*. 2003;8(10)
20. Kramer A, Guertler L., Dooren M, Baumeister S. E., Hoffmann W. John U. Susceptibility to diphtheria in adults: prevalence and relationship to gender and social variables *Clinical Microbiology and Infection*, 2006, Vol 12 Number 10
21. Levent B, Coplu N, Soy AT, Nar S, Esen B. Investigation of diphtheria case and carriers in the South-East region of Turkey. *Proceedings of the Sixth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria*, Brussels, Belgium, June 2000
22. De Zoysa A, Efstratiou A. Eighth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria and the Diphtheria Surveillance Network - June 2004: progress is needed to sustain control of diphtheria in European region *Euro Surveill*. 2004;9(11)
23. Disease of close association. Foreign travel associated illness, 2007, UK
24. Murray C. J. L., Lopez A. D., Mathers C. D *The Global epidemiology of infectious disease*, Chapter 3, WHO. Geneva. 2004. Vol. IV
25. Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S2–9
26. Bareišienė M.V., Kuprevičienė N., Laiškonis A. Difterija:10 metų po suaugusiųjų skiepijimo kampanijos. Ką daryti toliau? *Infekcinės ligos*, 2007, Nr.1, p.22-23

27. Pilat E., Paladino L. Diphtheria. Prieiga per internetą: <http://emedicine.medscape.com/article/782051-overview> (žiūrėta: 2009 05 01)
28. WHO. Diphtheria vaccine. Weekly epidemiological record, 2006, No 3.
29. Vitek Ch. R., Bogatyreva E. Y., Wharton M., Diphtheria Surveillance and Control in the Former Soviet Union and the Newly Independent States, JID 2000;181
30. Galazka A. Implications of the Diphtheria Epidemic in the Former Soviet Union for Immunization Programs, Journal of Infectious Diseases 2000;181(Suppl 1):S244–8
31. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis 1998; 4:539–50.
32. WHO The expanded programme on immunization, Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region, Copenhagen, 1994 WHO Global programme for vaccines and immunization expanded programme on immunization, Module 2: Diphtheria, Geneva, 1996
33. PSO duomenys apie susirgimus difterija. Prieiga per internetą: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=206538> (žiūrėta: 2009 04 15)
34. Volzke H., Kloker K. M., Kramer A., Guertler L., Doren M., S. E. Baumeister S. E., Hoffmann W. John U. Susceptibility to diphtheria in adults: prevalence and relationship to gender and social variables Clinical Microbiology and Infection, 2006, Vol.12 Number 10.