

УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИВОДИФТЕРИЙНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

А. В. АПОЛОНИНА, доц. И. Ю. БАГМУТ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Исследованы показатели искусственного активного антитоксического противодифтерийного иммунитета у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1), в зависимости от длительности болезни — от 1 года до 10 лет. Отмечено наибольшее негативное влияние СД1 у детей с впервые выявленной болезнью длительностью до 1 года. Показана целесообразность изменений подходов к выбору тактики проведения прививок против дифтерии у детей и подростков, больных СД1, с учетом клинических показателей данной болезни, что позволяет рекомендовать проведение профилактических плановых прививок, в частности детям с медицинскими противопоказаниями, в день плановых прививок.

Ключевые слова: длительность течения сахарного диабета 1-го типа, поствакцинальный противодифтерийный иммунитет, дети.

Выработка тактики вакцинации происходит путем изучения проявлений эпидемического процесса дифтерии с детализацией отдельных приемов и методов, связанных с проведением прививок [1]. По нашему мнению, определение показателей напряженности иммунитета, контроль за полноценным проведением вакцинации с учетом индивидуальных противопоказаний улучшат эпидемиологический надзор за дифтерией [2, 3]. Ряд исследователей [4, 5, 7] изучали влияние отдельных факторов на иммуногенез человека в условиях, в которых для создания активного противодифтерийного антитоксического иммунитета использовались АКДС-вакцина и АДС-анатоксин. С момента введения вакцинации как первичной профилактики распространения инфекционных болезней календарь прививок усовершенствовался, в результате чего уменьшилось количество противопоказаний к вакцинации упомянутыми препаратами. Однако ранее сахарный диабет 1-го типа (СД1) учитывался как противопоказание в системе здравоохранения. Актуальной является задача поиска эффективных методов иммунизации населения, предусмотренных приказом Министерства здравоохранения Украины от 16.09.2011 № 595 «Календарь профилактических прививок в Украине» [6].

Поскольку случаи дифтерии продолжают регистрироваться [1], дополнительное изучение влияния различных факторов на иммуногенез не утратило актуальности. Среди причин, которые определяют характер иммунного ответа на вакцинацию и негативно влияют на показатели напряженности и сохранения активного искусственного иммунитета против дифтерии у лиц, которым проводится вакцинация, являются болезни разного характера. Наряду с инфекционными,

следует учитывать и неинфекционные заболевания, в частности, эндокринную патологию. Наиболее распространенная из них — сахарный диабет. По данным ВОЗ [7], в 2001 г. около 5% населения США и стран Европы имело диагноз или латентные формы сахарного диабета. В Украине эта болезнь составляет 8% в структуре патологии человека и обнаруживает тенденцию к росту [8]. В Харькове распространенность СД1 среди детей и подростков до 18 лет составила в 2001 г. 96,1 на 100 тыс. населения, что по сравнению с общими показателями по стране имеет высшую отметку. Учитывая, что детский контингент является основным объектом плановой иммунизации населения в Украине, считаем целесообразным изучить методы иммунопрофилактики дифтерии у детей и подростков, больных СД1.

Целью данной работы явилось изучение показателей искусственного активного антитоксического противодифтерийного иммунитета у детей и подростков, больных СД1, в зависимости от длительности течения болезни.

Исследование выполнено на кафедре эпидемиологии Харьковского национального медицинского университета в рамках научной проблематики «Изучение общих закономерностей патологических процессов и разработка способов их коррекции» и научно-исследовательской деятельности кафедры эпидемиологии по теме «Оптимизация тактики иммунопрофилактики дифтерии у детей и подростков, больных сахарным диабетом I типа и переболевших вирусным гепатитом А» (номер государственной регистрации 0110U003363).

Материалом для изучения была кровь и сыворотка 105 детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет, больных СД1. Исследование сывороток проводилось у 12 пациентов с впервые

диагностированным СД1 одновременно (на момент госпитализации), у 93 детей и подростков в стадии декомпенсации одновременно (на момент госпитализации). Контрольную группу составили здоровые дети разного возраста в количестве 71. Изучались и анализировались истории болезней пациентов, справки о прививках детей, эпидемиологические карты, статистические формы № 112/у и 63/у. Лабораторные методы применялись для определения уровня специфических антител к дифтерии с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Имунная защита отмечалась у детей при показателях титров от 0,1 МЕ/мл, недостаточными были титры менее 1,0 МЕ/мл, при которых пациент подлежит повторной (усилительной) иммунизации. Статистический метод был внедрен для проверки полученных данных на соответствие закону Гаусса, использованы однофакторный дисперсионный анализ, параметрические (F-test) и непараметрические (Kruskal – Wallis-test) критерии. Статистические показатели представлены в виде средней арифметической (M) и стандартной погрешности (SE), а также медианы (Me) нижнего (L. Q.) и верхнего (Up. Q.) в квартилях лей. Связь между количественными, нормально распределенными показателями оценивали с помощью регрессионного анализа, использовали коэффициент корреляции Пирсона, коэффициент детерминации и уровень значимости регрессионной модели, критерий χ^2 . Разработку алгоритма прогнозирования проводили согласно принципам Байесовой статистики. Статистический анализ данных выполнен с помощью компьютерной программы Statgraphics Plus 3.0.

В зависимости от продолжительности течения сахарного диабета все больные были разделены на четыре группы: I группа – 12 детей и подростков, страдающих СД1, длительностью до 1 года, в эту группу вошли пациенты с впервые диагностированным сахарным диабетом; II группа – 56 детей и подростков, больных сахарным диабетом на протяжении 1–5 лет включительно; III группа – 26 детей и подростков, больных в течение 5–10 лет; IV группа – 11 пациентов с длительностью СД1 более 10 лет.

Контрольную группу составили дети и подростки от 1 года до 18 лет, которые проходили профилактические осмотры перед вакцинацией и не имели в анамнезе СД1.

Анализ показателей специфических антител к дифтерии показал, что у детей и подростков с впервые диагностированным СД1 (I группа) выявлено 2 (16,67±10,76%) серонегативных случаев, с низким защитным уровнем противодифтерийных антител – 4 (33,33±13,67%). Как средний, так и высокий защитный уровень антител к дифтерии был установлен у 3 (25,0±12,5%) пациентов (табл. 1).

Среди детей и подростков, больных СД1 в течение 1–5 лет (II группа), серонегативным оказался 1 (1,79±1,77%) пациент. Низкий защитный уровень противодифтерийных антител был обнаружен у 5 (8,93±3,81%) больных, средний – у 22 (39,28±6,53%). Высокий защитный уровень антител был установлен у 28 (50,00±6,68%) (рис. 1).

Анализ напряженности противодифтерийного иммунитета у детей и подростков III группы показал высокий защитный уровень антител у 12 (46,15±9,78%) пациентов, средний – у 10 (38,46±9,54%); низкий – у 3 (11,54±6,27%), серонегативным был 1 (3,85±3,77%) больной. Показатели противодифтерийного иммунитета у детей и подростков, страдающих СД1 более 10 лет (IV группа), свидетельствуют, что серонегативных среди них не было, с низким защитным уровнем выявлен 1 (9,10±5,64%) пациент, со средним – 3 (27,27±8,73%), с высоким – 7 (63,63±9,43%) больных. Такой уровень защитных противодифтерийных антител можно объяснить плановой ревакцинацией АДС-анатоксином в 2006–2007 гг. лиц этой группы.

Выявлены различия среди детей и подростков, больных СД1, в уровне противодифтерийных антител в зависимости от длительности течения СД1. В I, II, III группах (табл. 1) количество детей с недостаточным защитным уровнем противодифтерийных антител было значительно больше по сравнению с контролем ($\chi^2 = 32,81$; $p = 0,0001$; $\chi^2 = 9,63$; $p = 0,02$; $\chi^2 = 10,72$; $p = 0,01$ соответственно). Однако в IV группе по сравнению с контрольной значимых различий не было.

Таблица 1

Показатели уровня антител к дифтерии у детей и подростков, больных СД1, в зависимости от длительности течения заболевания

Уровень антител, МЕ/мл	Группы									
	контрольная		I		II		III		IV	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
< 0,01	—	—	2	16,67±10,76	1	1,79±1,77	1	3,85±3,77	—	—
0,01–0,09	1	1,41±1,39	4	33,33±13,67	5	8,93±3,81	3	11,54±6,27	1	9,10±5,64
0,1–0,9	18	25,35±5,16	3	25,0±12,50	22	39,28±6,53	10	38,46±9,54	3	27,27±8,73
≥ 1,0	52	73,25±5,25	3	25,0±12,50	28	50,00±6,68	12	46,15±9,78	7	63,63±9,43

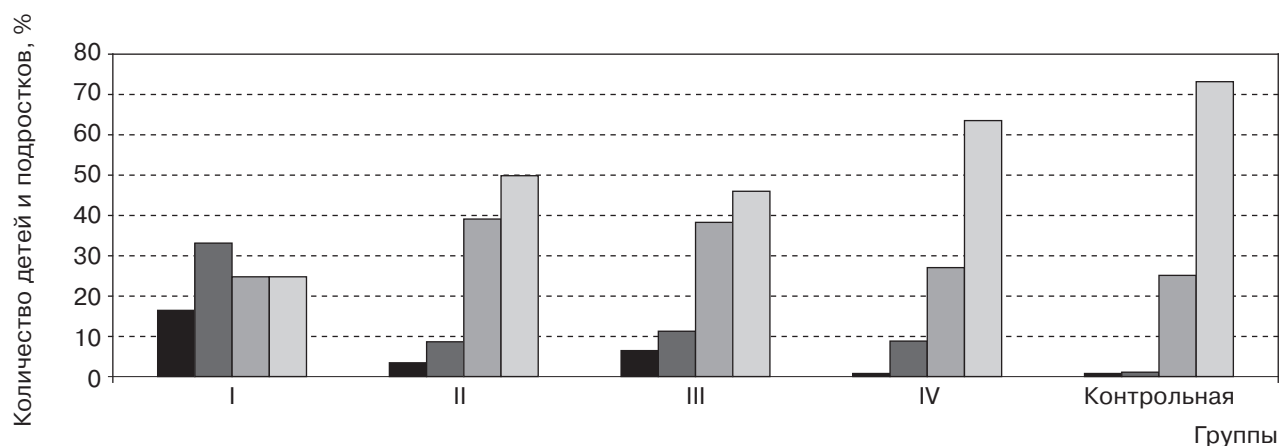


Рис. 1. Показатели уровней противодифтерийного антитоксического иммунитета у детей и подростков, больных СД1: ■ <math>< 0,01</math> ME/мл; ■ 0,01–0,09 ME/мл; ■ 0,1–0,9 ME/мл; ■ >= 1,0 ME/мл

($\chi^2 = 2,73; p = 0,25$). Существенные различия в формировании защитного уровня иммунитета были зафиксированы между I и II группами ($\chi^2 = 11,31; p = 0,01$).

Результаты исследования выявили определенные закономерности формирования защитного уровня противодифтерийного иммунитета в зависимости от длительности течения СД1. Выяснилось, что дети, которые болели СД1 меньше 10 лет, обладали слабой способностью к формированию высокого уровня защиты против дифтерии.

Пациенты с длительностью заболевания более 10 лет не отличались от здоровых сверстников. Особо следует отметить и группу детей с впервые диагностированным СД1. Этот контингент больных оказался наиболее незащищенным от дифтерии среди всех выделенных групп.

Нами был проведен сравнительный анализ содержания антител к дифтерии в зависимости от длительности течения СД1 (табл. 2). Дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия между группами наблюдения как по параметрическим ($p = 0,007$), так и по непараметрическим ($p = 0,0004$) критериям (рис. 2).

Согласно результатам анализа у больных с впервые выявленным СД1 и тех, которые болели СД1 менее 1 года, наблюдался низкий уровень противодифтерийного антитоксического иммунитета ($p < 0,01$). Пациенты, которые болели СД1 от 1 года до 10 лет, также имели более низкий, чем у здоровых детей, средний уровень противодифтерийных антител ($p < 0,05$), самым высоким он был у больных СД1 более 10 лет и не отличался от группы контроля (рис. 2).

www.imj.kh.ua

Таблица 2

Статистические показатели противодифтерийного иммунитета у больных СД1 и здоровых детей

Группа	Статистические показатели	Уровень антител к дифтерии, ME/мл
Контрольная, n = 71	M±SE	1,82±0,15
	Me	1,44
	L. Q. — Up. Q.	0,73–2,73
I, n = 12	M±SE	0,67±0,32
	Me	0,07**
	L. Q. — Up. Q.	0,01–1,13
II, n = 56	M±SE	1,35±0,17
	Me	0,89*
	L. Q. — Up. Q.	0,41–1,73
III, n = 26	M±SE	1,11±0,23
	Me	0,78*
	L. Q. — Up. Q.	0,28–1,24
IV, n = 11	M±SE	2,21±0,61
	Me	2,04
	L. Q. — Up. Q.	0,28–4,06

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

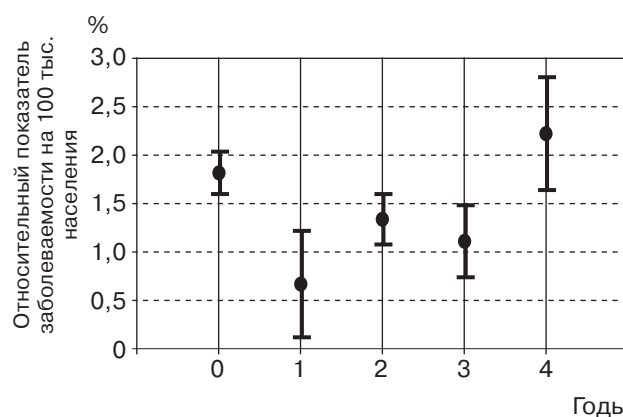


Рис. 2. Дисперсия средних значений уровня антител к дифтерии в зависимости от длительности течения СД1

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что СД1 негативно влияет на напряженность активного искусственного иммунитета против дифтерии в зависимости не только от продолжительности основной болезни (СД1), но и от осложнений, которые она вызывает. Этот вопрос требует глубокого изучения динамики течения СД1 и разработки действенных мер по коррекции уровней показателей специфического иммунитета к дифтерии, которая продолжает регистрироваться на территории Украины.

В результате исследования можно сделать следующие выводы.

Впервые исследованы показатели искусственного активного антитоксического противодифтерийного иммунитета у детей и подростков, больных СД1, в зависимости от длительности течения болезни.

Выяснено, что низкий уровень противодифтерийного антитоксического иммунитета ($p < 0,01$) наблюдался у больных с впервые выявленным СД1 и тех, кто болел СД1 менее 1 года.

Выявлено, что ниже, чем у здоровых детей, средний уровень противодифтерийных антител

($p < 0,05$) имели пациенты, болевшие СД1 от 1 года до 10 лет.

Установлено, что средний уровень противодифтерийных антител у больных с давностью СД1 более 10 лет был самым высоким среди больных всех возрастных групп и не отличался от группы контроля.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о целесообразности изменений в подходах к выбору тактики проведения прививок против дифтерии среди детей и подростков, больных СД1, с учетом клинических показателей данной болезни.

Полученные результаты и предложения могут быть использованы в решении практических задач проведения профилактических плановых прививок, в частности детям с медицинскими противопоказаниями, в день плановых прививок.

Перспективным исследованием в данном направлении является изучение у детей, больных СД1, интенсивности восстановления активного искусственного антитоксического иммунитета против дифтерии в период реконвалесценции с целью оптимизации тактики иммунопрофилактики.

Литература

1. Вивчення напруженості імунітету до інфекцій, що керуються (дифтерії, правцю, кору, кашлюку), у мешканців Орджонікідзевського району м. Харкова / С. В. Калініченко, Ю. Л. Волянський, В. В. Логвин [та ін.] // Епідеміологія, екологія і гігієна.— 2006.— Ч. 2.— С. 173–174.
2. *Онищенко Т. Е.* Показники специфічного і природного імунітету у хворих на дифтерію / Т. Е. Онищенко, В. П. Мирошніченко // Інфекційні хвороби.— 2002.— № 1.— С. 25–28.
3. *Багмут И. Ю.* Стан штучного антитоксичного імунітету до дифтерії у дітей, хворих на гострі гломерулонефрит та пієлонефрит: автореф. дис. ... канд. мед. наук / І. Ю. Багмут.— К., 2001.— 16 с.
4. *Зак К. П.* Иммунитет у дітей, больных сахарным диабетом / К. П. Зак, Т. Н. Малиновская, Н. Д. Тронько.— К.: Книга Плюс, 2002.— 112 с.
5. *Зак К. П.* Роль імунної системи в патогенезі ЦД I типу / К. П. Зак // Ендокринологія.— К., 2007.— Т. 12.— С. 77.
6. Календар профілактичних щеплень в Україні: Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 [Електронний ресурс].— Режим доступу: www.portal.rada.gov.ua
7. *Литвинова Л. О.* Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед країн Європейського регіону ВООЗ (до Всесвітнього дня боротьби проти цукрового діабету 14 листопада 2008 р.) / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журн. громадського здоров'я.— 2008.— № 3.— С. 92–96.
8. *Зелинская Н. Б.* Детская эндокринология в Украине: проблемы, достижения, задачи на будущее / Н. Б. Зелинская // Здоров'я України.— 2010.— № 1.— С. 8–9.

РІВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ

А. В. АПОЛОНІНА, І. Ю. БАГМУТ

Досліджено показники штучного активного антитоксичного протидифтерійного імунітету у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД1), залежно від тривалості хвороби — від 1 до 10 років. Відзначено найбільший негативний вплив ЦД1 у дітей із вперше виявленою хворобою тривалістю до 1 року. Показано доцільність змін у підходах до вибору тактики проведення щеплень проти дифтерії серед дітей та підлітків, хворих на ЦД1, з урахуванням клінічних показників цієї хвороби, що дає змогу рекомендувати проведення профілактичних планових щеплень, зокрема дітям з медичними протипоказаннями, у день планових щеплень.

Ключові слова: тривалість перебігу цукрового діабету 1-го типу, поствакцинальний протидифтерійний імунітет, діти.

**THE LEVEL OF POST-VACCINATION ANTIDIPHTHERIA IMMUNITY
IN CHILDREN DEPENDING OF THE DURATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

A. V. APOLONINA, I. Yu. BAGMUT

The indices of artificial active antitoxic antidiphtheria immunity in children and teen-agers with type 1 diabetes mellitus (DM1) were investigated depending on the disease duration (from 1 year to 10 years). The most negative influence of DM1 was noted in children with primarily revealed disease with duration < 1 year. The expediency of changes in the approaches to the choice of tactics of vaccinations against diphtheria in children and teenagers with DM1 with the consideration of the clinical parameters of the disease was shown, which allowed recommending preventive scheduled vaccinations, in particular in children with medical contraindications, on the day of scheduled vaccinations.

Key words: duration of type 1 diabetes mellitus, post-vaccination antidiphtheria immunity, children.

Поступила 26.09.2012