



УДК 616.379-008.64-053.2:616.931-037

А. В. Аполоніна, І. Ю. Багмут, О. М. Карабан

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЗАХВОРИТИ НА ДИФТЕРІЮ СЕРЕД ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.379-008.64-053.2:616.931-037

А. В. Аполонина, И. Ю. Багмут, О. М. Карабан

ОЦЕНКА РИСКА ЗАБОЛЕТЬ ДИФТЕРИЕЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Проведен анализ риска заболеть дифтерией у больных сахарным диабетом 1 типа (СД 1) детей в зависимости от количества прививок против дифтерии и длительности течения СД 1. Оценкой риска заболеть дифтерией в условиях разных графиков прививок считается показатель относительного риска, который рассчитывается как отношение шансов определенных категорий противодифтерийной защиты. Выяснено, что количество прививок против дифтерии существенно влияет на риск заболеть дифтерией детям, больным СД 1. Оценка влияния длительности заболевания СД 1 на риск заболеть дифтерией показала статистически значимые отличия ($P < 0,01$): риск заболеть дифтерией имеют только дети 1-й группы, которые болеют СД 1 менее года. Их показатель риска в 8,21 (4,41–12,01) раза выше риска у здоровых детей.

Ключевые слова: риск, заболевание дифтерией, дети, сахарный диабет 1 типа, длительность болезни, противодифтерийная защита.

UDC 616.379-008.64-053.2:616.931-037

A. V. Apolonina, I. Yu. Bagmut, O. M. Karaban

ESTIMATION OF RISK OF CONTRACTING DIPHTHERIA IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Realizing the great importance of active prevention of infectious diseases, it is clear that each epidemic, even caused by one and the same microbe has individual characteristics, depending on the nature of the microbe, features of real human environment, space and time. Clarification of these individual features is a priority of the active epidemiologist, not interested in counting the victims of the epidemic, to protect people from danger. According to the Order of Ministry of Health of Ukraine N 595 from 16.09.2011, the "Schedule vaccination in Ukraine" [www.portal.rada.gov.ua/] list of contraindications to vaccination was considerably reduced, particularly regarding autoimmune and endocrine pathology (diabetes, etc.). Retrospective analysis of the incidence of diphtheria in the USSR from 1965 to 1976 years shows a decline 987 times, thanks to routine vaccination against diphtheria. So we, epidemiologists, consider it appropriate to analyze clinical indicators of immune protection of children with diabetes type 1 and assess their risks of disease of diphtheria to restore in modern medicine good, long-term experience of Soviet medicine. The aim of the study was to analyze the risks of contracting diphtheria for type 1 diabetes children depending on the number of diphtheria vaccinations and duration of diabetes.

Materials and methods. There were examined 105 children and adolescents in Kharkov and Kharkov region aged 1–18 years, patients with diabetes type 1 that are on permanent replacement insulin therapy under the supervision at the State Establishment "Institute of Child and Adolescents Health NAMS of Ukraine". The control group comprised 71 healthy children.

Results and discussion. The analysis of the risk of contracting diphtheria patients with diabetes mellitus type 1 depending on the number of vaccinations against diphtheria and duration of diabetes mellitus type 1 was performed. Assessment of risk of contracting diphtheria in different schedule is considered an indicator of the relative risk, which is counted as ratio of certain categories of diphtheria protection. It was found that the number of vaccinations against diphtheria affects the risk of developing diphtheria children with diabetes type 1. Assessing the influence of diabetes mellitus duration on risk of contracting diphtheria showed significant differences ($P < 0.01$). Only one group of children who suffer from diabetes type 1 contracted diphtheria within less than 1 year. Their data of risk is 8.21 (4.41–12.01) times higher than those for healthy children.

Conclusions. Consequently, the number of vaccinations significantly affect the risk of contracting diphtheria among children with type 1 diabetes mellitus. Children who suffer from diabetes mellitus type 1 less than during a year are at risk in the presence of 1–2 revaccinations.

Key words: risks of diphtheria, children, type 1 diabetes mellitus, duration of disease, diphtheria protection.



Серед відомих сучасній медицині хронічних хвороб цукровий діабет (ЦД) вважають чи не найскладнішим за переліком і тяжкістю ускладнень, серед яких, зокрема, мікроангіопатії; ураження імунної системи — клітинного та гуморального імунітету [1]; неспецифічних факторів захисту; погіршення фізіологічного та функціонального стану імунокомпетентних клітин [2; 3]. За даними імунолога Р. В. Петрова, саме інсулін — базовий препарат у лікуванні ЦД — є антигеном, а тому проявляє в організмі всі свої властивості: антигенність, імуногенність, специфічність тощо [3].

Наслідки, до яких призводить захворювання, змушують учених-медиків шукати шляхи зниження кількості ускладнень, видів ранньої інвалідизації, підвищення якості та збільшення тривалості активного життя хворих.

До таких хвороб належить і дифтерія — гостре інфекційне захворювання, що викликається *Corynebacterium diphtheriae* (*C. d.*), яке через простоту шляхів передачі вважається потенційно необмеженим щодо розповсюдження. За місцем виникнення інфекційного процесу в організмі людини розрізняють: дифтерію зіва, дифтерійний круп, дифтерію носа, гортані, а також дифтерію рідкісних локалізацій: очей, зовнішніх статевих органів, шкіри. Клінічні прояви дифтерії, а також патологічні зміни в організмі хворого зумовлені, головним чином, дією дифтерійного токсину. В ураженому організмі взаємодія зі збудником проявляється маніфестними або безсимптомними формами інфекційного процесу. Високий рівень антитоксичного імунітету захищає організм від захворювання на дифтерію, але не запобігає проникненню і розмноженню збудника на слизових оболонках [4]. Унаслідок цього стає можливим носійство коринебактерій імунізованими особами [4]. Академік В. Д. Беляков на основі всебічного й глибокого

епідеміологічного аналізу багаторічних даних захворюваності на дифтерію дійшов висновку, що в сучасних умовах трапляються території й колективи, ендемічні за дифтерією (наявність маніфестних форм інфекції та носійства токсигенних коринебактерій або лише носійства), а також вільні не лише від захворювання, але й від носійства токсигенних штамів коринебактерій [5]. На територіях, ендемічних за дифтерією, розвиток епідемічного процесу зумовлюється формуванням численних дитячих колективів, наприклад у дошкільних закладах чи школах. У цих колективах опиняються носії токсигенних штамів коринебактерій та особи, що не мають достатнього антитоксичного імунітету. Передача збудника тут відбувається шляхом формування стійких осередків носійства та появи маніфестних випадків інфекції у сприйнятливих осіб. Крім того, внаслідок безконтрольних масових міграцій населення України впродовж останніх десятиліть, а також через масовий в'їзд/транзит мігрантів з далекого зарубіжжя, у тому числі з тропічних і субтропічних країн, не виключається можливість завезення на територію нашої країни дифтерії шкіри.

Багаторічний досвід боротьби з інфекційними хворобами довів безперечне значення первинної профілактики інфекційних хвороб, а саме: проведення планових профілактичних щеплень. Завдяки використанню вискоєфективних вакцин, профілактичні щеплення є основними засобами радикального впливу на дифтерію, що привело до різкого зниження захворюваності, послаблення тяжкості клінічної картини, зменшення кількості ускладнень, а також зниження летальних випадків серед хворих. Рішення про активну імунізацію дітей проти дифтерії було ухвалено в СРСР на I Всесоюзному протиепідемічному з'їзді (1935) з доповненнями П. Ф. Здродовського і А. Н. За-

харова, а з 1940 р. введено обов'язкову імунізацію дітей проти дифтерії по всій країні. Уже у ті часи, як зазначав академік Л. В. Громашевський (1947), протипоказаннями до щеплень проти дифтерії були: гострі інфекційні захворювання, включаючи період реконвалесценції, гарячкові стани, туберкульоз у період загострення та на стадії генералізації, гострі кишкові розлади, хвороби крові, діабет, гострі нефрозонефрити, пієліти, алергічні стани, ексудативний діатез, спазмофілії, гіпотрофії й атрофії [8].

У подальшому, з розвитком медицини, вакцинології та загального прогресу перелік протипоказань розширювався. Серед протипоказань до щеплень АКДП-вакциною М. С. Захарова (1973) називає і ЦД. За даними додатку № 1 до наказу Міністра охорони здоров'я СРСР від 26 червня 1974 р., повноцінна профілактика коклюшу, дифтерії та правця може буди досягнута лише за умови своєчасного та якісного проведення імунізації відповідно до інструкцій. Один із важливих пунктів цієї настанови — необхідність чітко дотримуватися переліку протипоказань при відборі дітей до вакцинації вказаним препаратом. Абсолютними протипоказаннями на той час були хронічна ниркова недостатність, вроджені нефропатії та захворювання печінки і підшлункової залози: цироз печінки, хронічний гепатит, гепатоцеребральна дистрофія, гострий і хронічний панкреатит, а також хвороби крові, злоякісні новоутворення, колагенози; серед ендокринних захворювань — дифузно-токсичний зоб, гіпері гіпопаратиреоз, дисфункції кори надниркової залози і цукровий діабет. Багаторічний ретроспективний аналіз захворюваності на дифтерію в СРСР з 1965 по 1976 рр. свідчить про зниження захворюваності у 987 разів, завдяки плановим щепленням, захворюваність на дифтерію та на правець в СРСР зменшилася у 2,5 рази, зокрема в Україні —



у 3,7 разу; а захворюваність на коклюш — у 4 рази [5–7]. Позитивний досвід проведення масових щеплень сприяв прийняттю важливого рішення світового масштабу. У 1974 р. Всесвітня організація охорони здоров'я ухвалила «Розширену програму імунізації» (РПІ), основною метою якої стало зниження захворюваності серед дітей і дитячої смертності, подовження життя людини, забезпечення активного довголіття. Рівень щепленості з введенням РПІ в деяких регіонах сягнув 90–92 % [8].

Сьогодні, згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 595 від 16.09.2011 р., «Календар профілактичних щеплень в Україні» [www.portal.rada.gov.ua/], перелік протипоказань до щеплень, порівняно зі згаданими наказами, значно скоротився, зокрема щодо автоімунних та ендокринних патологій (ЦД та ін.).

Усвідомлюючи величезне значення активної профілактики інфекційних хвороб, академік Д. К. Заболотний звертає увагу на те, що кожна епідемія, навіть спричинена одним і тим самим мікробом, має індивідуальні особливості залежно від характеру мікроба, особливостей живого людського середовища, місця та часу [5; 9]. З'ясування цих індивідуальних особливостей, на думку вченого, є першочерговим завданням активного епідеміолога, зацікавленого не у підрахунку жертв епідемії, а в захисті населення від небезпеки.

Отже, вважаємо за доцільне проаналізувати клінічні показники стану імунного захисту дітей, хворих на ЦД 1 типу (ЦД 1), і оцінити ризики їх захворювання на дифтерію, аби повернути до сучасної медицини забутий, добрий, багаторічний досвід радянської медицини.

Метою дослідження був аналіз ризиків захворіти на дифтерію для хворих на ЦД 1 дітей залежно від кількості щеплень проти дифтерії та тривалості його перебігу.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 105 дітей і підлітків Харкова та Харківської області віком від 1 до 18 років, хворих на ЦД 1, які знаходилися на постійній замісній інсулінотерапії під наглядом ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». До контрольної групи увійшла 71 здорова дитина.

Вивчалися показники специфічного протидифтерійного імунітету 105 дітей віком від 1 до 18 років з різним вакцинальним анамнезом (за даними форм 112у та 63у). На підставі карток індивідуального розвитку дитини, історій хвороб та опитування батьків вивчали також анамнез перенесених інфекційних хвороб.

Залежно від вакцинального анамнезу та згідно з Календарем профілактичних щеплень, 105 дітей було розподілено на 4 групи (табл. 1).

Першу групу утворили діти, які отримали повний курс АКДП-вакцинації та першу ревакцинацію проти дифтерії (9 осіб); 2-гу — діти, які отримали також другу ревакцинацію (32 особи); 3-тю — діти, які отримали третю ревакцинацію за старою

схемою (24 особи); 4-ту — діти, які отримали четверту ревакцинацію та більше (40 осіб).

Залежно від тривалості ЦД 1, 105 дітей, сироватки крові яких підлягали дослідженню, були також поділені на 4 групи (табл. 2): 1-ша — діти і підлітки, які страждають на ЦД 1 протягом року; до цієї групи увійшли також діти з уперше діагностованим ЦД (12 осіб); 2-га — діти і підлітки, хворі на ЦД протягом 1–5 років включно (56 осіб); 3-тя — хворі впродовж 5–10 років (26 осіб); 4-та — хворі більше 10 років (11 осіб).

Специфічні показники антитоксичного імунітету до дифтерії вивчали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тесту RIDASCREEN Diphtheria.

При статистичному аналізі кількісних ознак проводили перевірку розподілу отриманих даних на відповідність закону Гауса. Для порівняння груп за кількісними ознаками використовували однофакторний дисперсійний аналіз [9]. Зв'язок між кількісними нормально розподіленими показниками оцінювали за допомогою регресійного аналізу [9; 10]. Показники відносного ризику (ВР) розраховували за [10]. Розробку алгоритму прогнозування протидифтерійного захисту здійснювали згідно з принципами Байєсової статистики [10]. Прогноз захворюваності на дифтерію та ЦД 1 складали за допомогою аналізу часових рядів. Дані подали у вигляді таблиць і графіків значення показника захворюваності та його 95 % довірчого інтервалу.

Таблиця 1
Розподіл дітей і підлітків залежно від вакцинального анамнезу

Група	Усього	Діти	Підлітки
1-ша	9	8	1
2-га	32	26	6
3-тя	24	9	15
4-та	40	2	38
Разом	105	45	60

Таблиця 2
Розподіл дітей залежно від тривалості перебігу цукрового діабету 1 типу

Група	Тривалість захворювання	Кількість осіб	Діти	Підлітки
1-ша	До 1 року	12	12	—
2-га	1–5 років	56	26	31
3-тя	5–10 років	26	8	18
4-та	Більше 10 років	11	—	11
Усього	—	105	46	59



Статистичний аналіз даних виконано за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics Plus 3.0".

Результати дослідження та обговорення

За результатами розподілу хворих на ЦД 1 і здорових дітей на групи за рівнем імунного захисту від дифтерії було проведено аналіз ризиків захворюти для дітей залежно від кількості щеплень проти дифтерії та тривалості перебігу ЦД 1.

Враховуючи дизайн дослідження (ретроспективний аналіз) оцінкою ризику захворюти на дифтерію в умовах різних графіків щеплень вважається показник ВР, що розраховується як відношення шансів відповідних категорій протидифтерійного захисту.

Позаяк тривалість захворювання на ЦД 1 і кількість щеплень від дифтерії незалежно впливають на рівень протидифтерійного захисту (попередні дослідження), то окремо аналізували вплив кожного з цих факторів ризику. Мета аналізу — оцінка відносного ризику виникнення захворювання у дітей з ЦД 1 порівняно зі здоровими.

Спочатку було проаналізовано ризик захворюти на дифтерію серед дітей із ЦД 1 за умови отримання ними одна-

кової зі здоровими дітьми кількості щеплень. За цим принципом хворих на ЦД 1 і здорових дітей було розподілено на 4 групи (табл. 3).

Оскільки підвищений ризик захворюти на дифтерію мають діти з недостатнім рівнем протидифтерійного захисту, тобто ті, що належать до групи з рівнем антитіл до дифтерії < 1,0 МО/мл, то статистично значущі відмінності ризиків спостерігалися у цій підгрупі (P<0,01). Так, хворі з ЦД 1, які отримали першу ревакцинацію, мають ВР захворюти на дифтерію в 3596 разів вищий, ніж здорові щеплені діти. Це відбувається внаслідок зниженої здатності імунної системи цих дітей продукувати необхідну кількість антитіл уже після першого щеплення (попередні дослідження). Відносний ризик захворюти у хворих на ЦД 1 після другої ревакцинації становить 7,67 (3,01–12,32). Лише після третьої ревакцинації розбіжності у ВР 3,36 (-2,9...+12,32) можна вважати незначущими. Така ж тенденція зберігається і після четвертої ревакцинації.

Додатковий аналіз було проведено з метою оцінити вплив тривалості захворювання на ЦД 1 на ризик захворюти на дифтерію (табл. 4).

Згідно з результатами даного аналізу, статистично значущі відмінності (P<0,01) захво-

рити на дифтерію мають лише діти 1-ї групи, які хворіють на ЦД 1 менше року. Показник ризику у них у 8,21 (4,41–12,01) разу вищий, ніж ризик у здорових дітей.

Отже, кількість щеплень суттєво впливає на ризик захворюти на дифтерію серед дітей з ЦД 1. Діти, що хворіють на ЦД 1 менше року, становлять групу підвищеного ризику за наявності 1–2 ревакцинацій.

Висновки

1. Оцінкою ризику захворюти на дифтерію в умовах різних графіків щеплень вважається показник відносного ризику, що розраховується як відношення шансів відповідних категорій протидифтерійного захисту.

2. Доведено, що підвищений ризик захворюти на дифтерію мають діти з недостатнім рівнем протидифтерійного захисту, тобто ті, що належать до групи з рівнем антитіл до дифтерії < 1,0 МО/мл; статистично значущі відмінності ризиків спостерігалися у цій підгрупі (P<0,01).

3. Установлено, що хворі на ЦД 1, які отримали першу ревакцинацію, мають відносний ризик захворюти на дифтерію в 3596 разів вищий, ніж здорові щеплені діти.

4. Виявлено, що відносний ризик захворюти у хворих на

Таблиця 3

Відносний ризик захворюти на дифтерію у хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від кількості щеплень

Група	Титр антитіл	Хворі на ЦД 1			Здорові діти			OR = Odd 1 / Odd 2	95 % ДІ
		N	n	Odd 1	N	n	Odd 2		
1-ша	< 1,0	9	8,99	899,00	10	2	0,25	3596,00	3595–3597
	≥ 1,0		0,01	0,00	10	8	4,00	0,00	
2-га	< 1,0	32	23	2,56	20	5	0,33	7,67	3,01–12,32
	≥ 1,0		9	0,39	20	15	3,00	0,13	
3-тя	< 1,0	24	14	1,40	34	10	0,42	3,36	-2,9...+12,3
	≥ 1,0		10	0,71	34	24	2,40	0,30	
4-та	< 1,0	40	19	0,90	7	2	0,40	2,26	-0,19...+4,7
	≥ 1,0		21	1,11	7	5	2,50	0,44	



Відносний ризик захворіти на дифтерію у хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від тривалості хвороби

Група (тривалість ЦД 1)	Титр ДА-антитіл	Хворі на ЦД 1			Здорові діти			BP	95 % ДІ
		N	n	Odd 1	N	n	Odd 2		
1-ша (< 1 року)	< 1,0	12	9	3,00	71	19	0,37	8,21	4,41–12,01
	≥ 1,0	12	3	0,33	71	52	2,74	0,12	
2-га (1–5 років)	< 1,0	56	28	1,00	71	19	0,37	2,74	-10,94...+16,4
	≥ 1,0	56	28	1,00	71	52	2,74	0,37	
3-тя (5–10 років)	< 1,0	26	14	1,17	71	19	0,37	3,19	-5,46...+11,84
	≥ 1,0	26	12	0,86	71	52	2,74	0,31	
4-та (≥ 10 років)	< 1,0	11	4	0,57	71	19	0,37	1,56	-2,65...+5,78
	≥ 1,0	11	7	1,75	71	52	2,74	0,64	

ЦД 1 після другої ревакцинації становить 7,67 (3,01–12,32).

5. З'ясовано, що тривалість ЦД 1 менше року і кількість щеплень — 1–2 ревакцинації підвищують ризик захворіти на дифтерію.

Перспективними дослідженнями в даному напрямку є оцінка ризиків розвитку ускладнень дифтерії серед дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павловська Г. Я. Показники імунного стану хворих на цукровий діабет 1-го типу з діабетичними ангіоретинопатіями / Г. Я. Павловська // *AML*. – 1997. – № 3/4. – С. 44–46.

2. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – М. : Медицина, 1983. – 21 с.

3. *Циркуляція Corynebacterium diphtheria* в Харьковской області / А. П. Подаваленко, Л. Г. Федорова, Г. С. Головчак, Т. А. Карлова // *Епидемиология, екология и гигиена : материалы IX итог. регион. науч.-практ. конф.* – Харьков, 2006. – Ч. 2. – С. 114–116.

4. *Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства Corynebacterium diphtheriae* / А. С. Кветная, В. В. Иванова, Т. Б. Корженевская [и др.] // *Микробиология*. – 2000. – № 4. – С. 31–36.

5. Беляков В. Д. Эпидемиология : навч. посібник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев. – М. : Медицина, 1989. – 225 с.

6. Антипкін Ю. Г. Актуальні питання вакцинації дітей / Ю. Г. Ан-

типкін // *Перинатология и педиатрия*. – 2008. – № 4. – С. 11–12.

7. *Безопасность иммунизации*. – США : ВОЗ, 2002. – С. 9.

8. Эмироглу Н. Заболеваемость дифтерией в европейском регионе ВОЗ по контролю, лечению и профилактике дифтерии / Н. Эмироглу // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 274–279.

9. Зуева Л. П. Эпидемиология / Л. П. Зуева, Р. Х. Яфаев. – СПб. : Фолиант, 2005. – 96 с.

10. Fletcher R. H. *Clinical Epidemiology: the essentials* [Text] / R. H. Fletcher, S. W. Fletcher. – [S. I.] : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 252 p.

6. Antypkin Yu.G. Urgent questions of vaccinations of children. *Perinatology and pediatrics* 2008; 4: 11-12.

7. The safety of immunization. U.S., WHO, 2002: 9

8. Emiroglu N. Diphtheria morbidity in the European region of WHO for the control, treatment and prevention of diphtheria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 3(3): 274-279.

9. Zueva L.P. Yafaev Ye.Kh. *Epidemiology*. SPb: Foliant, 2005: 96.

10. Fletcher R.H., Fletcher S.W. *Clinical Epidemiology: the essentials* [Text]. [S.I.], Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 252 p.

Надійшла 20.09.2012

REFERENCES

1. Pavlovska G.Ya. Indicators of immune status of patients with diabetes mellitus type 1 with angioretinopathy. *AML* 1997; 3-4: 44-46.

2. Petrov R.V. *Immunology*. Moscow, Medicine, 1983. 21 p.

3. Podavalenko A.P., Fedorov L.G., Golovchak G.S., Karlova T.A. Circulation of *Corynebacterium diphtheria* in the Kharkiv region. *Epidemiology, ecology and hygiene: Mater. IX itog. region. nauchn.-pract. conf. T chast 2*. Kharkov, 2006: 114-116.

4. Kvetnaya A.S., Ivanov V.V., Korzhenevskaya T.B., et al. Adaptive mechanisms of formation of bacteria *Corynebacterium diphtheriae*. *Microbiology* 2000; 4: 31-36.

5. Belyakov V.D., Yafaev R.Kh. *Epidemiology : navch. posib*. M. : Medicine, 1989. 225 p.

