



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **65754** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РІВНЯ НАПРУЖЕННЯ ПІСЛЯЩЕПЛЮВАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

1

2

(21) u201107375

(22) 14.06.2011

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл. № 23, 2011 р.

(72) КАРАБАН ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ, БАГМУТ ІРИНА ЮРІВНА, АПОЛОНІНА АЛЬОНА ВАЛЕРІЙВНА, СУЛІМА ТЕТЯНА НІНІЛІВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб оцінки рівня напруження післящеплювального імунітету проти дифтерії у дітей, який включає визначення показників імунітету, який **відрізняється** тим, що у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, визначають термін захворювання, дотримання графіку щеплень проти дифтерії,

показники гуморального та клітинного імунітету і рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як високий, коли дитина хворіє більше року, графік щеплень без порушень, $IgG \leq 12$ г/л, $IgA \leq 1,7$ г/л, $IgM > 1,45$ г/л, $ЦІК \leq 1,3$ г/л, $ЦІК_{конст} \leq 1,5$, $CD3 > 60$ %, $CD4 > 38$ %, $CD8$ 18-21 %, $CD16 \leq 12$ %, $CD22 \leq 16,5$ %; рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як низький, коли дитина з вперше діагностованим діабетом, графік щеплень без порушень або з порушенням, $IgG > 12$ г/л, $IgA > 1,7$ г/л, $IgM \leq 1,45$ г/л, $ЦІК > 1,3$ г/л, $ЦІК_{конст} > 1,5$, $CD3 \leq 60$ %, $CD4 \leq 38$ %, $CD8 < 18$ %, $CD16 > 12$ %, $CD22 > 16,5$ %.

Корисна модель належить до медицини, а саме до імунології та епідеміології, і дозволяє оцінювати рівень протидифтерійного захисту у дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу.

Незважаючи на постійне удосконалення профілактичних заходів у боротьбі з дитячими інфекційними хворобами, сьогодні реєструють випадки захворюваності на дифтерію серед населення України, зокрема і серед щеплених. Пошук шляхів оптимізації методів щеплювальної справи передбачено наказом МОЗ України № 48 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» [Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів / Наказ МОЗ України № 48 [чинний від 03.02.2006]. - Київ, 2006].

Серед факторів, які негативно впливають на напруженість і збереження активного штучного імунітету проти дифтерії, поряд з інфекційними хворобами є і неінфекційні, особливо ендокринні. Одним з таких захворювань є цукровий діабет 1 типу - найбільш розповсюджене ендокринне захворювання у дітей. Діти з ЦД 1 типу складають групу підвищеного ризику щодо можливості виникнення і розвитку серед них інфекційного процесу з ускладненнями.

Тому оцінка показників напруги імунітету, контроль за повноцінністю проведення щеплень як в плановому порядку, так і з урахуванням протипоказань, поліпшує проведення епідеміологічного нагляду за дифтерією.

На цей час досить поширеною практикою оцінки антибактеріального та поствакцинального імунітету до таких інфекційних захворювань як грип, кір та інших, є визначення окремих показників гуморального або клітинного імунітету [Пат. № 57446 А, UA, МПК G01N 33/53. Спосіб визначення рівня поствакцинального імунітету до грипу / О.В. Деміховська, Т.Б. Спиридонова, С.Г. Бадогин, Н.Я. Коробка, О.Г. Юрченко; заявник і патентовласник Дніпропетровський медичний інститут народної медицини. - З. № 2002108182; заявл. 15.10.2002; опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6].

Відомий спосіб оцінки стану післящеплювального протикорового імунітету [Пат. № 20819U, UA, МПК G01N 33/531. Спосіб оцінки стану післящеплювального протикорового імунітету / Т.О. Чумаченко, Г.В. Сіріца; заявник і патентовласник Т.О. Чумаченко, Г.В. Сіріца (UA). - З. № u200608862; заявл. 08.08.2006; опубл. 15.02.2007, Бюл. № 2].

Визначення ступеня напруження імунітету за допомогою сироваткових протизапальних цитокінів дозволяє також оцінювати захищеність організму від кишкових інфекцій [Пат. № 41829U, UA, МПК

(19) **UA** (11) **65754** (13) **U**

G01N 33/48, G01N 33/53. Спосіб визначення напруження імунітету / С.Ю. Єгорова, В.Є. Кудрявцева, Л.В. Тропко, Т.І. Бойко, К.Г. Гаркава, В.В. Челкан; заявник і патентовласник Державна установа Інститут гастроентерології АМН України. - 3. № u200900095; заявл. 05.01.2009; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11].

Відомий також спосіб визначення антибактеріального імунітету до дифтерії за рівнем специфічних секреторних IgA до корд-фактору коринібактерій дифтерії [Пат. № 2197730, RU, МПК G01N 33/53, 33/569. Способ оценки антибактериального иммунитета к дифтерии /В.В. Немов, Г.К. Дегтева, Г.К. Ивашкина, З.И. Никитина, Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение науки и здравоохранения «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной».-З № 2001100242/14; заявл. 03.01.2001; опубл. 27.01.2003].

Даний спосіб оцінки рівня напруження післящеплювального імунітету проти дифтерії у дітей, є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Недоліком цього метода є його низька ефективність щодо визначення післящеплювального імунітету до дифтерії у дітей, хворих на ЦД 1 типу тому, що аутоімунне враження підшлункової залози супроводжується глибокими змінами як гуморального, так і клітинного імунітету.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності оцінки рівня напруження післящеплювального імунітету проти дифтерії за даними клінічного та імунологічного обстеження дітей, хворих на ЦД 1 типу.

Поставлена задача, вирішується тим, що у відомому способі оцінки рівня напруження післящеплювального імунітету проти дифтерії у дітей, який включає визначення показників імунітету, згідно з корисною моделлю, у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, визначають термін захворювання, дотримання графіку щеплень проти дифтерії, показники гуморального та клітинного імунітету і рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як високий, коли дитина з вперше діагностованим діабетом, графік щеплень без порушень, $IgG \leq 12$ г/л, $IgA \leq 1,7$ г/л, $IgM > 1,45$ г/л, $ЦІК \leq 1,3$ г/л, $ЦІК \text{ конст} \leq 1,5$, $CD3 > 60$ %, $CD4 > 38$ %, $CD8 - 18-21$ %, $CD16 \leq 12$ %, $CD22 \leq 16,5$ %; рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як низький, коли дитина з вперше діагностованим діабетом, графік щеплень без порушень або з порушенням, $IgG > 12$ г/л, $IgA > 1,7$ г/л, $IgM \leq 1,45$ г/л, $ЦІК > 1,3$ г/л, $ЦІК \text{ конст} > 1,5$, $CD3 \leq 60$ %, $CD4 \leq 38$ %, $CD8 < 18$ %, $CD16 > 12$ %, $CD22 > 16,5$ %.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що за попередніми даними жодний окремий показник гуморального або клітинного імунітету не може бути використаний як надійний критерій оцінки можливого рівня протидифтерійного захисту. Але використані разом, деякі показники гуморального та клітинного імунітету можуть забезпечити достатньо високу вірогідність оцінки щодо прина-

лежності дитини до групи з високим (рівень антитіл до дифтерійного анатоксину $\geq 1,0$ МО/мл) або низьким (рівень антитіл до дифтерійного анатоксину $< 1,0$ МО/мл) рівнем протидифтерійного захисту.

Прогностичні показники були встановлені експериментально.

З метою визначення прогностичної значущості відібраних клінічних та імунологічних ознак було обстежено 105 дітей та підлітків, які хворі на цукровий діабет 1 типу, та 70 здорових дітей у віці від 1 до 18 років. В програму обстеження було включено збір щеплювального анамнезу про кратність щеплень, клінічного анамнезу про початок захворювання цукрового діабету 1 типу.

У роботі був застосований епідеміологічний метод ретроспективного аналізу. Імунологічне вивчення специфічних показників антитоксичного імунітету до дифтерії здійснювали за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням тесту RIDASCREEN[®] Diphtheria. Дослідження неспецифічного клітинного імунітету виконували за допомогою метода моноклональних антитіл. Для визначення показників гуморального імунітету використовували спектрофотометричний метод. Також вивчали фактори неспецифічного захисту такі, як фагоцитарна активність нейтрофілів (фагоцитарний індекс та фагоцитарне число), визначення НСТ-тесту (спонтанного і індукованого).

В залежності від тривалості перебігу цукрового діабету 1 типу 105 дітей, у котрих сироватка крові підлягала дослідженню, були поділені на 2 групи: перша (1 гр.) - діти та підлітки, які страждають на цукровий діабет I типу до 1 року, в цю групу ввійшли діти з вперше діагностованим цукровим діабетом; друга (2 гр.) - діти та підлітки, хворі на цукровий діабет 1-10 років та більше.

Інформаційна значущість кількісних ознак гуморального та клітинного імунітету визначалася у 2 етапи. На першому етапі було визначено ознаки, що можуть мати прогностичну значущість. Кількісні ознаки гуморального та клітинного імунітету було розподілено на категорії, тобто інтервали значень. На другому етапі за допомогою Байєсової статистики [Fletcher R.H, Fletcher S.W. Clinical Epidemiology: the essentials / Lippincott Williams & Wilkins, 2005.-252 p.] було проаналізовано та відібрано такі ознаки, що мають високу прогностичну значущість по відношенню до рівня протидифтерійного захисту.

Спосіб виконують наступним чином.

Під час збору анамнезу з'ясовують термін захворювання дитини на ЦД 1 типу. Вивчають щеплювальний анамнез за даними державних форм. Проводять забір крові для визначення таких показників гуморального імунітету як IgG, IgA, IgM, ЦІК та ЦІКконст, та клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22).

І якщо дитина хворіє більше року, графік щеплень без порушень та $IgG \leq 12$ г/л, $IgA \leq 1,7$ г/л, $IgM > 1,45$ г/л, $ЦІК \leq 1,3$ г/л, $ЦІК \text{ конст} \leq 1,5$, $CD3 > 60$ %, $CD4 > 38$ %, $CD8 - 18-21$ %, $CD16 \leq 12$ %, $CD22 \leq 16,5$ %, рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як високий.

Якщо ж дитина з вперше діагностованим діабетом, графік щеплень без порушень або з пору-

шенням та $IgG > 12$ г/л, $IgA > 1,7$ г/л, $IgM \leq 1,45$ г/л, $ЦІК > 1,3$ г/л, $ЦІК_{\text{конст}} > 1,5$, $CD3 \leq 60$ %, $CD4 \leq 38$ %, $CD8 < 18$ %, $CD16 > 12$ %, $CD22 > 16,5$ % рівень післящеплювального імунітету проти дифтерії оцінюють як низький.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Обстежений хлопець Г., 17 років. Хворіє на цукровий діабет 1-го типу більше 5 років. Був вакцинований без порушень графіку щеплень.

Показники гуморального імунітету: $IgG = 8,35$ г/л; $IgA = 1,34$ г/л; $IgM = 1,9$ г/л; $ЦІК = 0,79$ г/л; $ЦІК_{\text{конст}} = 1,25$. Показники клітинного імунітету: $CD3 = 64$ %; $CD4 = 44$ %; $CD8 = 21$ %; $CD16 = 10$ %; $CD22 = 16$ %.

Попередня оцінка: дитина має високий захисний рівень післящеплювального імунітету.

Титр ДА антитіл - 4,79 МО/мл.

Висновок: дитина має високий захисний рівень післящеплювального імунітету.

Приклад 2. Обстежена дівчина К., 3 роки. Вперше виявили діабет 1 типу. Була вакцинована без порушень графіку щеплень та отримала 7 щеплень.

Показники гуморального імунітету: $IgG = 14,6$ г/л; $IgA = 3,2$ г/л; $IgM = 1,45$ г/л; $ЦІК = 1,32$ г/л; $ЦІК_{\text{конст}} = 1,55$. Показники клітинного імунітету: $CD3 = 60$ %; $CD4 = 38$ %; $CD8 = 12$ %; $CD16 = 16$ %; $CD22 = 20$ %.

Попередня оцінка: дитина має низький захисний рівень післящеплювального імунітету.

Титр ДА антитіл - 0,882 МО/мл.

Висновок: дитина має низький захисний рівень післящеплювального імунітету.