



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **98300**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 11778**

(22) Дата подання заявки: **31.10.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **27.04.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **27.04.2015, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

**Казмірчук Віра Євстафіївна (UA),
Царик Владислав Вікторович (UA),
Мальцев Дмитро Валерійович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГЛЮТЕНОВОЇ ЕНТЕРОПАТІЇ У ОСІБ З СЕЛЕКТИВНИМ ДЕФІЦИТОМ ІМУНОГЛОБУЛІНУ А

(57) Реферат:

Спосіб діагностики глютенкової ентеропатії у осіб з селективним дефіцитом імуноглобуліну А шляхом дослідження плазми крові. Додатково визначають загальний рівень сироваткового імуноглобуліну А і G та, при виявленні високого рівня імуноглобуліну G до гліадину та низьких титрів імуноглобуліну А, діагностують глютенову ентеропатію.

UA 98300 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме - до клінічної імунології, і може бути використана для діагностики глютенкової ентеропатії у осіб з селективним дефіцитом імуноглобуліну А.

Всі відомі способи визначення рівня сироваткового імуноглобуліну А базуються на використанні імуноферментного аналізу (ELISA) або методу Манчіні (радіальної імунодифузії) в одиницях вимірювання г/л. Для тотального дефіциту імуноглобуліну А загальноприйняті рівні його концентрації в сироватці крові складають $<0,05$ г/л при нормальній концентрації інших ізотипів антитіл. Проте найчастіше зустрічається парціальний дефіцит з рівнями сироваткового IgA $<0,5$ г/л у дорослих та $<0,2$ г/л у дітей до 12 років [1, 6].

За даними літератури, неінвазивний спосіб діагностики целиакії (глютенкової ентеропатії) заснований на виявленні підвищеного титру антитіл класу А та G до гліадину у осіб зі спруподібним синдромом. Підвищений титр імуноглобуліну А до гліадину є найбільш раннім предиктором глютенкової інтоксикації на відміну від інших серологічних маркерів целиакії (антиретикулінові, ендомізіїні антитіла, антитіла до тканинної транслутамінази) виявляються в ранню фазу захворювання [3, 4]. Рівень антигліадинових антитіл класу А зазвичай підвищений на самому початку захворювання. IgG до гліадину з'являються пізніше, ніж IgA, а в цілому визначення IgA до гліадину більш специфічно, так як відображає більшою мірою події, що виникають на слизовій тонкій кишки. Проте, через часту асоціацію целиакії та селективного дефіциту імуноглобуліну доцільніше визначати обидва ізотипи антитіл до гліадину [2]. Верифікація селективного дефіциту імуноглобуліну А у осіб з мінімальною клінічною симптоматикою дозволяє встановити ризик виникнення глютенкової ентеропатії при низькому рівні імуноглобуліну А до гліадину.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний нами як прототип, є спосіб виявлення осіб з глютенковою ентеропатією (5). В сироватці крові практично здорових дорослих людей антитіла до гліадину зазвичай визначаються в концентрації від 0 до 25 Од./мл, у дітей від 0 до 12,5 Од./мл. Рівні антигліадинових антитіл обох класів навіть за відсутності патології шлунково-кишкового тракту можуть бути підвищені у родичів першої лінії хворих на целиацію, що вказує на спадкову схильність до захворювання.

Однак, даний спосіб має суттєві недоліки, а саме однократне визначення рівня сироваткового імуноглобуліну А мало інформативне та не завжди дозволяє виявити його низькі рівні та верифікувати його дефіцит. При первинному виявленні ізольованого дефіциту імуноглобуліну А (тотального та парціального) низькі рівні антигліадинових антитіл класу А не вважаються діагностично значущими на відміну від антитіл класу G до гліадину.

Запропонований нами спосіб діагностики глютенкової ентеропатії у хворих із селективним дефіцитом імуноглобуліну А спрямований на раннє виявлення осіб з даним імунодефіцитом та раннє запровадження безглютенкової дієти. Спосіб, що заявляється, відрізняється урахуванням в тактиці діагностики глютенкової ентеропатії наявності ізольованого дефіциту імуноглобуліну А.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у розробці адекватного алгоритму діагностики глютенкової ентеропатії (целиакії), враховуючи фактори, що впливають на концентрацію діагностичних IgA до гліадину, а саме селективного дефіциту імуноглобуліну А.

Технічний результат, який досягається при вирішенні задачі, полягає у підвищенні ефективності виявлення глютенкової ентеропатії на ранніх стадіях з мінімальною клінічною симптоматикою.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає дослідження плазми крові, згідно з корисною моделлю, додатково визначають загальний рівень сироваткового імуноглобуліну А і G та, при виявленні високого рівня імуноглобуліну G до гліадину та низьких титрів імуноглобуліну А, діагностують глютенову ентеропатію.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Спосіб діагностики глютенкової ентеропатії за допомогою визначення титру імуноглобулінів класу А та G до гліадину у осіб зі спруподібним синдромом відрізняється тим, що при виявленні нормального титру антитіл класу А до гліадину при наявності клінічної симптоматики необхідно додатково визначати рівні сироваткового імуноглобуліну А та, при виявленні дефіциту імуноглобуліну А, діагностичними вважаються високі рівні імуноглобуліну G до гліадину при наявності низьких титрів імуноглобуліну А.

Клінічні спостереження

Згідно з нашими даними серед 2523 імунологічно обстежених хворих з різним спектром патології, за останній рік, рівень сироваткового імуноглобуліну А $<0,5$ г/л (парціальний дефіцит) у дорослих та $<0,2$ г/л у дітей до 12 років спостерігався у 34 пацієнтів (1,3 %). Такі хворі довгий час можуть не мати спруподібного синдрому, проте в них підвищений ризик виникнення глютенкової ентеропатії. За даними літератури, ризик виникнення глютенкової ентеропатії в 20

разів вищий у осіб з селективним дефіцитом імуноглобуліну А [7]. Таких хворих з парціальним дефіцитом імуноглобуліну А ми додатково обстежили на рівні антигліадинових антитіл класу А та G. У 12 хворих із 34 з селективним парціальним дефіцитом імуноглобуліну А спостерігалися підвищені титри антитіл класу G до гліадину за наявності низьких рівнів антитіл класу А до гліадину. На нашу думку, це свідчить про низьку діагностичну цінність IgA до гліадину і осіб із селективним дефіцитом IgA та використанням рівня IgG до гліадину як додаткового критерію оцінки ризику розвитку або підтвердження глютенкової ентеропатії за наявності клінічної симптоматики.

Клінічний випадок 1 (діагностика проводилась за інформаційної згоди пацієнтів).

Хворий К., 25 років, який тривалий час скаржився на диспептичні розлади, поганий апетит, схуднення, був обстежений нами на рівні сироваткових антитіл до гліадину. Рівень IgG до гліадину складав 226,4 Од./мл (норма до 25 Од./мл), проте рівень IgA до гліадину, як найбільш раннього і специфічного маркера, складав 0,8 Од./мл (норма до 25 Од./мл). При імунологічному обстеженні був виявлений парціальний дефіцит імуноглобуліну А з сироватковим його рівнем 0,23 г/л (норма 1,2-2,5 г/л у дорослих). Враховуючи клінічну симптоматику, наявність селективного дефіциту імуноглобуліну А та підвищені титри IgG до гліадину, хворобу було встановлено, діагноз: глютенкова ентеропатія, та рекомендовано в подальшому безглютенову дієту.

Спосіб був апробований на базі кафедри імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Отриманий позитивний результат дозволяє рекомендувати його для широкого впровадження в клінічну медицину.

Джерела інформації:

1. Мальцев Д.В. Казмирчук В.Е. и др. Иммунодефицитные болезни человека. Монография. - Киев, 2013.

2. Cataldo F, Marino V, Ventura A et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut. 1998 Mar; 42(3):362-5.

3. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M et al. [Determination of antitransglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease in children: results of a five year prospective study]. Ann Biol Clin (Paris). 2004 Jul-Aug;62(4):431-6.

4. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patient with selective immunoglobulin A deficiency. Dig Liver Dis. 2004 Nov; 36(11)

5. Reeves GE, Squance ML, Duggan AE et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 May, 18 (5):493-501

6. Schyum AC, Rumessen JJ. Serological testing for celiac disease in adults. United European Gastroenterol J. 2013 Oct; 1(5):319-25.

7. Wang N, Truedsson L, Elvin K et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. PLoS One. 2014 Apr 7; 9(4).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики глютенкової ентеропатії у осіб з селективним дефіцитом імуноглобуліну А шляхом дослідження плазми крові, який **відрізняється** тим, що додатково визначають загальний рівень сироваткового імуноглобуліну А і G та, при виявленні високого рівня імуноглобуліну G до гліадину та низьких титрів імуноглобуліну А, діагностують глютенкову ентеропатію.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601