



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **78366**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 12609**

(22) Дата подання заявки: **05.11.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **11.03.2013**

(46) Публікація відомостей **11.03.2013, Бюл.№ 5**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Помазуновська Олена Петрівна (UA),  
Сенаторова Ганна Сергіївна (UA),  
Муратов Георгій Рафікович (UA),  
Шульга Наталія Валеріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,  
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

**Євтушенко Тамара Григорівна**

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ІНФІКОВАНИХ ГЕРПЕСВІРУСОМ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей включає визначення у крові титру діабетасоційованих аутоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази та діагностику ризику розвитку діабету 1 типу.

**UA 78366 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використана для діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусом.

В останній час спостерігається збільшення рівня розповсюдженості цукрового діабету 1 типу у дітей раннього віку, результатом чого є ризик довгострокових ускладнень, рання інвалідизація населення і втрата працездатності в молодому віці (Сенаторова А.С., Тельнова Л.Г., Чайченко Т.В., Стенковая И.В., Шульга Н.В., Лутай Т.В. Внутриклеточное инфицирование и ранний дебют сахарного диабета 1-го типа у детей // Здоровье ребенка.-2008. - № 5 (14). - С. 12-15; Zimmet P. "Prediabetes" - a global snapshot. 1st. Int. // Congress on "Prediabetes" and The Metabolic Syndrome. Berlin.-2006).

За останні роки виявлена тенденція до збільшення кількості вперше виявленого діабету 1 типу у віковій групі дітей до 2 років. Омолодження цукрового діабету 1 типу спостерігається у всіх країнах світу. Прогнозується, що ця тенденція не тільки буде зберігатися, але й підсилюватися. Ранній період захворювання приведе до розвитку ускладнень за більш короткий термін життя. Тому розробка методів діагностики та лікування цукрового діабету 1 типу у дітей раннього і дошкільного віку є перспективним напрямком практичної педіатрії.

Не зупиняються пошуки вчених щодо виявлення ранніх маркерів діабету на доклінічному етапі, що значно зменшить розвиток хронічних ускладнень (Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Логвинов Д.В., Гребенева Н.А., Логвинов С.Д. Эпидемиология сахарного диабета I типа у детей // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011. - № 2. - С. 48-50).

Так, наприклад, відомий спосіб діагностики цукрового діабету 1 типу в залежності від фенотипічних ознак та генетичних маркерів, згідно якого визначають комплекс статевих, антропометричних, соматотипологічних, дерматогліфічних і серологічних показників, проводять покрововий регресійний аналіз і створюють статистичні моделі щодо прогнозування ризику виникнення та особливостей перебігу цукрового діабету 1 типу у дітей (Патент № 27600, UA, МПК А61В 10/00. Спосіб прогнозування ризику виникнення та особливостей перебігу цукрового діабету 1 типу у дітей в залежності від фенотипічних ознак та генетичних факторів; Опубл. 11.08.2008, бюл. № 15/2008). Недоліком цього способу прогнозування ризику виникнення цукрового діабету є використання переважно конституціональних параметрів в той час як захворювання носить мультифакторіальний генез.

Відомий також спосіб прогнозування виникнення цукрового діабету 1 типу у дітей з обтяженою спадковістю в залежності від генетичного фактора, який включає визначення у дітей діабетасоційованих аутоантитіл до глутаматдекарбоксилази (GADA) і до протейтинрозинфосфатази (1A-2A). При збільшенні даних аутоантитіл відносно норми - титру GADA до 7,8 U/ml, 1A-2A до 2,8 U/ml прогнозують розвиток цукрового діабету 1 типу за материнською лінією з латентним періодом розвитку діабету до 30 місяців. При збільшенні титру GADA і 1A-2A відносно даних показників - про розвиток за батьківською лінією з латентним періодом розвитку діабету до 16 місяців та прогнозують агресивний його перебіг (Патент № 59799, UA, МПК G01N 33/53 (2006.01), А61В 10/00. Спосіб прогнозування виникнення цукрового діабету I типу у дітей з обтяженою спадковістю в залежності від генетичного фактора; Опубл. 25.05.2011, бюл. № 10/2011).

Даний спосіб діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей є найбільш близьким аналогом до того, що заявляється за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусом.

Поставлена в основу корисної моделі задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей, який включає визначення імунологічних факторів ризику розвитку цукрового діабету 1 типу, згідно з корисною моделлю, у дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусом, у крові визначають титр діабетасоційованих аутоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази (GAD) і при підвищеному рівні діабетасоційованих аутоантитіл відносно контролю та наявності антитіл IgG до цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Ебштейна-Бар (ВЕБ), вірусу простого герпесу (ВПГ1,2), вірусу герпесу 6 типу (ВГ6) діагностують ризик розвитку діабету 1 типу.

Технічний ефект корисної моделі, що заявляється, обумовлений тим, що спосіб дозволяє ще на доклінічному етапі цукрового діабету 1 типу виявити фактори ризику та маркери пошкодження підшлункової залози в дітей раннього та дошкільного віку, інфікованих герпесвірусом, та своєчасно провести профілактичні заходи в адекватному об'ємі.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Дітям проводять повне обстеження: клінічні, лабораторні та імунологічні дослідження для встановлення груп ризику. При наявності герпесвірусного інфікування (IgG до ЦМВ; ВЕБ; ВПГ1,2; ВГ6) визначають титр діабетасоційованих аутоантитіл крові в дітей (антитіла до глютамінокислої декарбоксилази). При підвищенні аутоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази в порівнянні з нормативним дитину зараховують до групи ризику щодо розвитку цукрового діабету 1 типу. Для визначення аутоантитіл використовують метод непрямого 2-сходинкового хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA), аналізатор Liaison, тест-системи DiaSorin (Італія).

Ефективність способу доведена експериментально.

Було обстежена 121 дитина віком від 1 місяця до 6 років. Діти були розподілені на три групи: I група (25 дітей) - діти з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу. II група (74 дитини) - діти, інфіковані герпесвірусами (ЦМВ; ВЕБ; ВПГ1,2; ВГ6), без ознак цукрового діабету. До III групи увійшло 22 дитини з відсутністю IgG до герпесвірусів, без ознак цукрового діабету.

Про вивчені клітинної ланки імунного статусу було відмічено, що діти I і II групи достовірно частіше ( $p \leq 0,05$ ) мали відхилення середніх показників клітинної ланки імунологічної відповіді від норми (СД<sub>4</sub>, СД<sub>8</sub>, СД<sub>16</sub>, СД<sub>22</sub>), що розцінюється як ознака імунологічної недостатності.

При співвідношенні даних показників у дітей II групи достовірно частіше (4,13 %) ніж в III групі (0,8 %) виявлялися антитіла до глютамінокислої декарбоксилази, які були асоційовані з підвищенням рівня IgG до герпесвірусної інфекції ( $p \leq 0,05$ ), критерій вірогідності дорівнював 0,347.

При цьому в 4,1 % дітей II групи гіперімунoglobulinемія до глютамінокислої декарбоксилази поєднувалася з одноразовим підвищенням глюкози крові до 6-7 ммоль/л.

При проведенні порівняльного аналізу щодо порушення гомеостазу глюкози крові у дітей II й III груп виявили достовірну різницю показників глюкози крові.

У хворих I групи середній рівень глікемії склав ( $15,2 \pm 0,9$ ). У пацієнтів, які сформували II та III групи, показники глюкози крові не мали відхилення від норми, але в порівнянні кількісний вміст у сироватці крові глюкози вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) відрізнявся в дітей II ( $4,6 \pm 0,9$ ) і III ( $4,1 \pm 1,0$ ) груп, критерій вірогідності - 1,578.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий К., 7 міс., госпіталізований до інфекційно-боксіваного відділення. При надходженні протягом трьох діб відмічалися скарги на підвищення температури тіла, задишку, сухий кашель, дистанційні хрипи.

Спадковість за цукровим діабетом не обтяжена. Раннє штучне нераціональне вигодовування. При огляді стан дитини тяжкого ступеня, правильна тілобудова. Частота дихання 48 за хвилину. Шкіра бліда, прояви atopічного дерматиту. Перкуторний звук над легеньми - коробочний. Дихання жорстке, з двох сторін сухі свистячі хрипи, подовжений видих на тлі ослаблення вдиху. АТ 95/60 мм рт. ст. Тоні серця ритмічні, вислуховується короткий систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, безболісний при пальпації.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 128 г/л, еритроцити -  $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити -  $12,0 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 2 %, паличкоядерні - 1 %, сегментоядерні - 50 %, лімфоцити - 44 %, моноцити - 3 %, ШОЕ - 2 мм/м.

Клінічний аналіз сечі: реакція - кисла, лейкоцити - 1-3 у полі зору, еритроцити відсутні, солі - багато, білок, глюкоза не виявлені.

Біохімічний аналіз крові: холестерин - 3,0 ммоль/л, бета-ліпопротеїди - 34 в. од., лужна фосфатаза - 2800 нмоль/з л, білірубін загальний - 12,7 мкмоль/л, амілаза - 60 г/ч л, креатинін - 0,097 ммоль/л, сечовина - 5,5 ммоль/л.

Глюкоза крові: 5,9-6,4-8,4-8,8-5,2 ммоль/л.

Антитіла IgG до ВГ6 типу результат - позитивний; IgG до ЦМВ, ВЕБ, ВПГ1,2 - результат негативний.

Клітинна ланка імунної відповіді: СД<sub>4</sub> 28 %, СД<sub>8</sub> 28 %, СД<sub>4</sub>/СД<sub>8</sub> 1,0 од., СД<sub>16</sub> 21 %, СД<sub>22</sub> 35 %.

Аутоантитіла до глютамінокислої декарбоксилази 16 IE/ml

Ультразвукове дослідження підшлункової залози - голівка 12 мм, тіло 8 мм, хвіст 18 мм, контури чіткі, структура однорідна.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини - обструктивний бронхіт.

У результаті обстеження встановлено клінічний діагноз: Гострий обструктивний бронхіт. Атопічний дерматит, дитяча форма. Функціонуюче овальне вікно. Інфікування вірусом герпесу 6 типу. Імунологічна недостатність за клітинним типом.

Приклад 2. Хвора Б., 5 міс., госпіталізована до інфекційно-боксіваного відділення. При надходженні протягом трьох діб відмічалися скарги на сухий кашель, утруднення носового дихання.

Спадковість за цукровим діабетом не обтяжена. З народження штучне нераціональне вигодовування. При огляді стан дитини тяжкого ступеня, правильна тілобудова. Частота дихання 60 за хвилину. Шкіра бліда. Перкуторний звук над легеннями - коробочний, укорочення з двох сторін в верхніх відділах. Дихання жорстке, з двох сторін послаблено, сухі та вологі мілкопухирчаті хрипи. АТ 90/50 мм рт. ст. Тоні серця ритмічні, вислуховується короткий систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, безболісний при пальпації.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 92 г/л, еритроцити -  $3,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити -  $7,6 \times 10^9$ /л, еозинофіли - 1 %, паличкоядерні - 6 %, сегментоядерні - 59 %, лімфоцити - 27 %, моноцити - 7 %, ШОЕ - 2 мм/м.

Клінічний аналіз сечі: реакція - лужна, лейкоцити - 2-3 у полі зору, еритроцити відсутні, солі - відсутні, білок, глюкоза не виявлені.

Біохімічний аналіз крові: холестерин - 3,0 ммоль/л, бета-ліпопротеїди - 44 в. од., лужна фосфатаза - 8800 нмоль/з л, амілаза - 35,4 г/ч л, креатинін - 0,044 ммоль/л, сечовина - 3,1 ммоль/л.

Глюкоза крові: 5,4-3,5-5,2 ммоль/л.

Антитіла IgG до ВГ6 типу, ЦМВ - результат негативний; IgG до ВЕБ, ВПГ1,2 - результат позитивний.

Клітинна ланка імунної відповіді: СД<sub>4</sub>-51 %, СД<sub>8</sub>-18 %, СД<sub>4</sub>/СД<sub>8</sub>-2,83 од., СД<sub>16</sub>-25 %, СД<sub>22</sub>-21 %.

Аутоантитіла до глютамінокислої декарбоксилази 25 IE/ml.

Ультразвукове дослідження підшлункової залози - голівка 9 мм, тіло 6 мм, хвіст 12 мм, контури чіткі, структура однорідна.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини - двобічна верхнечасточкова пневмонія.

У результаті обстеження встановлено клінічний діагноз: Негоспітальна двобічна верхнечасточкова пневмонія. Інфікування ВПГ1,2; ВЕБ. Імунологічна недостатність за клітинним типом.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ризику розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей, який включає визначення імунологічних факторів ризику розвитку цукрового діабету 1 типу, який **відрізняється** тим, що у дітей раннього віку, інфікованих герпесвірусом, у крові визначають титр діабетасоційованих аутоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази і при підвищеному рівні діабетасоційованих аутоантитіл відносно контролю та наявності антитіл IgG до цитомегаловірусу, вірусу Ебштейна-Бар, вірусу простого герпесу, вірусу герпесу 6 типу діагностують ризик розвитку діабету 1 типу.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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