

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ АКТИВНОГО ШТУЧНОГО ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ ГЕПАТИТОМ А

Харківський національний університет ім. В. М. Каразіна (м. Харків)

alarose@ukr.net

Дана робота виконана у рамках виконання Державних програм імунопрофілактики населення (Постанова Кабінету міністрів України № 1566 від 24.10.2002 р.) та НДР кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення епідеміологічного нагляду за інфекціями, керованими засобами специфічної профілактики у Харківському промисловому регіоні України», № державної реєстрації 0104U002232.

Вступ. У XXI сторіччі, як стверджує ВООЗ кожна дитина/людина має право жити вільно від інфекційних хвороб, оскільки вакцинація в усьому світі вважається найефективнішим засобом запобігання розвитку дуже небезпечних інфекцій та є тим найрентабельнішим оздоровчим і доступним втручанням до організму людини. Але, не зважаючи на вакцинацію, проблема профілактики дифтерійною інфекцією в Україні і на теперішній час залишається актуальною [2, 5, 8]. Захворюваність на дифтерію щеплених і, можливо, імунних, дозволяє сформулювати гіпотезу про те, що хворіють не лише так звані „рефрактерні” – особи без наявності протидифтерійних антитіл та особи з титрами нижче захисних, а можливо і ті, кого вважають імунними на момент інфікування збудником дифтерії [1, 6]. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що не всі щеплені проти дифтерії виробляють імунітет в достатній мірі [7]. До цього часу не розв'язані проблемні питання формування імунної відповіді та збереження вакциноіндукованого імунітету проти дифтерії у дітей, які перехворіли на гепатит А (ГА). У зв'язку з актуальністю проблеми ГА для дитячого населення, а також враховуючи тривалий період реконвалесценції після цього захворювання, діти, які перехворіли на ГА потребують індивідуального підходу до призначення профілактичних щеплень та моніторингу їх післявакцинального імунітету [5].

Метою даного дослідження було прогнозування рівня активного штучного протидифтерійного імунітету (АШПІ) залежно від стану клітинно-гуморальної ланки імунітету, зокрема – від вмісту IgA, питомої ваги CD₄, та їх співвідношення з CD₈, а також застосування результатів дослідження в практиці епідемічного нагляду для індивідуалізації тактики імунізації дітей, які перехворіли на ГА.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 405 дітей у віці від 1 до 14 років основної групи (хворих та перехворілих на ГА), які перебували на лікуванні в Харківській дитячій обласній клінічній інфекційній лікарні

№ 8. Контрольну групу склали 146 здорових дітей, які за віком відповідали групам дітей основної групи. Дослідження проводилися в динаміці, а саме при госпіталізації до стаціонару (I етап клініко-епідеміологічного моніторингу (КЕМ)), при виписці зі стаціонару (II етап КЕМ) та через 6 місяців після виникнення захворювання (III етап КЕМ). У обстежених дітей визначався рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії, вміст Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, концентрації імуноглобулінів класу А (IgA), класу М (IgM) та класу G (IgG) в периферійній крові.

Для візуалізації даних, застосовано графічні зображення у вигляді гістограм, полігону розподілу аналізованих ознак, а також побудови корелограм та кореляційних плеяд та поліноміальних залежностей. При аналізі результатів дослідження використовувалися ліцензовані програмні продукти („STATISTICA”, „EXCEL” з додатковим набором програм [3,4] на ПЕОМ, що дозволило забезпечити необхідну стандартизацію процесу та процедуру клініко-епідеміологічного аналізу отриманих даних. Вивчення та оцінка динаміки протидифтерійної захищеності дітей на етапах перебігу ГА виконано із застосуванням кореляційного аналізу (парної кореляції) статистичних взаємозв'язків між показниками клітинного і гуморального імунітету (КГІ) та питомою вагою дітей (у%), у яких (АШПІ) характеризувався рівнями титрів антитіл не менше 1:80. При цьому з'ясовано, що залежно від віку дітей та етапу КЕМ рівень АШПІ характеризувався різними за направленістю та силою кореляційними взаємозв'язками.

Результати досліджень та їх обговорення. У дітей віком 1-6 років з'ясовано наявність прямого сильного кореляційного взаємозв'язку з відносним вмістом імунокомпетентних клітин наступних класів: CD₄ ($r_{xy}=+0,860$), CD₈ ($r_{xy}=+0,853$), CD₃ ($r_{xy}=+0,835$), а також з рівнем сироваткового IgA ($r_{xy}=+0,883$); найбільші показники кореляції виявлені з індексним показником CD₄/CD₈ ($r_{xy}=+0,926$). Середньої сили зворотнім взаємозв'язком визначається залежність між АШПІ та відносним вмістом CD₂₁ ($r_{xy}=-0,304$), слабким – з вмістом IgG ($r_{xy}=+0,220$).

У дітей віком 7-10 р. взаємозв'язки між відносним вмістом окремих класів імунокомпетентних та рівнем АШПІ, на відміну від дітей попередньої вікової групи, характеризувались зворотними сильними взаємозв'язками з CD₈ ($r_{xy}=-0,982$), CD₂₁ ($r_{xy}=-0,953$) та зворотними сильними взаємозв'язками з вмістом

Таблиця 1
Очікувані рівні (PЗ, %) змін штучного
активного протидифтерійного імунітету у
дітей 1-6 років під впливом гепатиту А

Індикатори прогнозу та прогнозні моделі	Етапи клінічного моніторингу		
	I етап	II етап	III етап
Рівень вмісту IgA $PЗ_{1-6} = 2602,0x^2 - 4537,0x + 2026,0$	70+60	60+50	≤50
Питома вага CD ₄ $PЗ_{1-6} = 0,645x^2 - 42,1x + 736,9$	70+50	50+60	≥60
Рівень співвідношення CD ₄ / CD ₈ $PЗ_{1-6} = 4209,6x^2 - 15604,0x + 14494,0$	70+30	50+60	≥60

Таблиця 2
Очікувані рівні (PЗ, %) змін штучного
активного протидифтерійного імунітету у
дітей 7-10 років під впливом гепатиту А

Індикатори прогнозу та прогнозні моделі	Етапи клінічного моніторингу		
	I етап	II етап	III етап
Питома вага CD ₃ $PЗ_{7-10} = 0,09x^2 - 7,72x + 206,1$	40+46	46+58	≤60
Питома вага CD ₈ $PЗ_{7-10} = 0,6x^2 - 31,7x + 455,6$	60+45	45+40	≤40
Питома вага CD ₂₁ $PЗ_{7-10} = 5,26x^2 - 230,4x + 2561,2$	58+45	45+40	≤40

Таблиця 3
Очікувані рівні (PЗ, %) змін штучного
активного протидифтерійного імунітету у
дітей 11-14 років під впливом гепатиту А

Індикатори прогнозу та прогнозні моделі	Етапи клінічного моніторингу		
	I етап	II етап	III етап
Рівень вмісту IgM $PЗ_{11-14} = 29,5x^2 - 80,5x + 96,5$	45+42	42+48	≤50
Питома вага CD ₄ $PЗ_{11-14} = 0,13x^2 - 8,41x + 175,5$	42+44	44+46	≤50
Питома вага CD ₈ $PЗ_{11-14} = 0,29x^2 - 10,4x + 135,6$	48+44	44+46	≤45

сироваткового IgA ($r_{xy} = -0,786$) та IgM ($r_{xy} = -0,752$). Середньої сили зворотній взаємозв'язок визначається в залежності між АШПІ і відносним вмістом CD₄ ($r_{xy} = -0,617$), прямих – з CD₄/CD₈ ($r_{xy} = +0,615$) та з вмістом IgG ($r_{xy} = +0,624$).

У дітей віком 11-14 р. (табл. 6. 2) взаємозв'язки між рівнем АШПІ та показниками КГІ мають виразність переважно середньої сили та зворотній напрямок; виявлено прямих сильний взаємозв'язок з відносним вмістом CD₄ ($r_{xy} = +0,876$) CD₈ ($r_{xy} = +0,937$) та вмістом IgM ($r_{xy} = +0,948$) та середньої сили – з відносним

вмістом CD₃ ($r_{xy} = +0,510$), CD₂₁ ($r_{xy} = -0,498$), CD₄/CD₈ ($r_{xy} = -0,495$).

Саме тому, етапність вирішення питання про формування АШПІ у дітей повинна бути доповнена індикативним аналізом стану КГІ за визначеними для кожної вікової групи показниками.

Виходячи із отриманих даних, для дітей 1-6 років, очікувані рівні АШПІ можна прогнозувати залежно від стану клітинно-гуморальної ланки імунітету, зокрема – від вмісту IgA, питомої ваги CD₄, та їх співвідношення з CD₈. Для кожного із цих індикативних показників отримано рівняння – поліном (табл. 1), підставивши в яке значення аргументу – отримуємо прогнозований рівень змін АШПІ. При цьому, слід зазначити, що за усіма індикативними показниками має місце менший рівень захищеності цієї вікової групи дітей у порівнянні з аналогічним рівнем на момент госпіталізації. Встановлено, що найбільш інформативним щодо відновлення рівня АШПІ у віковій групі 1-6 років є динаміка показника CD₄/CD₈.

Очікувані рівні АШПІ для дітей 7-10 років, також можна прогнозувати залежно від стану клітинної ланки імунітету, зокрема – від питомої ваги CD₃, CD₈, CD₂₁. Для дітей цієї вікової групи визначені залежності у вигляді рівнянь – поліномів (табл. 2), підставивши в яке значення аргументу – отримуємо прогнозований рівень змін АШПІ. Слід зазначити, що за окремими індикативними показниками (CD₈, CD₂₁) має місце зменшення рівня захищеності цієї вікової групи дітей у порівнянні з моментом госпіталізації. Встановлено, що найбільш інформативним щодо відновлення рівня АШПІ у віковій групі 7-10 років є динаміка показника CD₃. У якості прикладу, наводимо визначення очікуваного рівня захищеності дітей 7-10 років на етапах моніторингу, взявши за основу розрахунків показник питомої ваги CD₃. Приклад: у Юрка С., 8 років на момент госпіталізації до дитячого інфекційного відділення ХОДКІЛ №8 з попереднім діагнозом «Гепатит А, субклінічний перебіг» визначено напруженість протидифтерійного імунітету (титр антитіл становить 1:80) до дифтерійного анатоксину та показники стану клітинної і гуморальної ланки імунітету (питомий вміст CD₃ становить 51,0%). Виходячи із наведених даних, за рівнем АШПІ, який отримуємо за формулою: $PЗ_{7-10} = 0,09x^2 - 7,72x + 206,1 = 0,09x(51,0)^2 - 7,72x51,0 + 206,1 = 46,5\%$, дитина відноситься до групи середнього рівня захищеності.

Однак, зважаючи на можливу позитивну динаміку стану неспецифічного імунітету впродовж 6 міс з моменту захворювання на ГА (ця закономірність виявлена для дітей 7-10 років), є можливим співвідношення дитини до однієї із груп, сформованих за рівнем протидифтерійної захищеності. Саме тому, через 6 міс, бажано повторно визначати стан клітинної ланки неспецифічного імунного захисту, що у прикладному варіанті виконується за тією ж формулою, підставляючи значення питомого вмісту CD₃ (становить 58,0%) у формулу $PЗ_{7-10} = 0,09x^2 - 7,72x + 206,1 = 0,09x(58,0)^2 - 7,72x58,0 + 206,1 = 61,1\%$. Отже, через 6 міс, рівень протидифтерійної захищеності зріс на 31,4%, що демонструє у віддалений період часткове відновлення протидифтерійного імунітету.

Для дітей 11-14 років очікувані рівні АШПІ можна прогнозувати залежно від стану КГІ, зокрема з

урахуванням питомої ваги CD_4 , CD_8 та рівня вмісту IgM. Для цієї вікової групи дітей, також отримані залежності у вигляді рівняння – поліному (табл. 3). При цьому, слід зазначити, що питома вага CD_4 та рівень вмісту IgM мають більший рівень захищеності у порівнянні з аналогічним рівнем на момент госпіталізації, а питома вага CD_8 навпаки мала менший рівень АШПІ. Виявлено, що найбільш інформативним щодо відновлення рівня АШПІ у віковій групі 11-14 років є динаміка показника CD_4 .

Висновки. Таким чином, враховуючи результати фундаментальних та прикладних досліджень, які вказують, що показники неспецифічного імунного захисту – взаємопов'язані та відображають стан функціональної системи (по Сальє), то і визначення очікуваних змін з використанням опрацьованих нами кількісних моделей можна виконувати по кожній із них, тим самим досягаючи точного прогнозованого результату. Так, встановлено, що найбільш інформативним щодо відновлення рівня АШПІ у віковій групі

1-6 років є динаміка показника CD_4/CD_8 у віковій групі 7-10 років є динаміка показника CD_3 та у віковій групі 11-14 років є динаміка показника CD_4 .

Для практичного застосування методики визначення очікуваних змін рівня протидифтерійного імунітету, з метою спрощення розрахунків та уникнення помилок, нами підготовлено технічне завдання для опрацювання консультативної комп'ютерної системи «ЕПІД-ЕКСПЕРТ». Апробація вказаної системи показала, що точність прогнозування рівня протидифтерійної захищеності на етапах КЕМ хворих та перехворілих на ГА дітей відповідає вимогам клінічних інформаційних технологій (помилки прогнозування знаходяться на рівні (1,0±4,0)%).

Перспективи подальших досліджень. Відмічаємо, що принципи та методологічні підходи, закладені в основу прогнозування рівня специфічної захищеності можуть бути реалізовані і у випадках інших керованих інфекцій з метою розробки індивідуалізованого плану щеплень.

Література

1. Багмут И. Ю. Аспекты эпидемиологического прогноза заболеваемости дифтерией / И. Ю. Багмут, А. С. Подорожная // Медицина третьего тысячелетия: межвузовская конференция молодых ученых, 16-17 января, 2007 г. – Харьков, 2007. – С. 98-99.
2. Влияние вирусного гепатита А в период реконвалесценции на сохранение поствакцинального иммунитета к дифтерии / А. С. Подорожная, И. Ю. Багмут // Международный медицинский журнал. – 2013. – Т. 19, №2. – С. 111-115.
3. Гудман С. Н. На пути к доказательной биостатистике: часть 2. Баесовский критерий / С. Н. Гудман // Международный журнал медицинской практики. – 2002. – №2. – С. 5-14.
4. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие для системы послевуз. подгот. врачей / [А. В. Караулов, А. М. Земсков, В. М. Земсков] / Под ред. Караулова А. В. – Москва: МИА, 2002. – 650 с.
5. Наказ МОЗ України №441 від 04. 07. 2006 р. «Про затвердження методичних вказівок «Організація і проведення імунологічного моніторингу за інфекціями, які контролюються засобами специфічної профілактики (дифтерія, правець, кашлюк та кір)».
6. Петрусевич Т. В. Вивчення залежності клінічного перебігу дифтерії від щепленості / Т. В. Петрусевич, Г. А. Мохорт // Сучасні інфекції. – 2003. – №3. – С. 83–86.
7. Передерий В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. – К., 1995. – 210 с.
8. Печінка А. М. Епідемія дифтерії та вакцинація / А. М. Печінка // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №6-8 (17-19). – С. 17-18.

УДК 616.931-037:612.017-053.2]:616.36-002

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ АКТИВНОГО ШТУЧНОГО ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ ГЕПАТИТОМ А

Подорожна А. С.

Резюме. Обстежено 405 дітей у віці від 1 до 14 років, які перебували на лікуванні в ХОДКІЛ №8. У обстежених дітей визначався рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії, вміст Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, концентрації імуноглобулінів класу А (IgA), класу М (IgM) та класу G (IgG) в периферійній крові. В залежності від стану клітинно-гуморальної ланки імунітету, а саме – від вмісту IgA, питомої ваги CD_4 , та їх співвідношення з CD_8 , було прогнозований рівень активного штучного протидифтерійного імунітету (АШПІ). Встановлено, що найбільш інформативним відносно встановлення рівня АШПІ в віковій групі 1-6 років була динаміка показників CD_4/CD_8 ; у віковій групі 7-10 років – динаміка показників CD_3 та в віковій групі 11-14 років – динаміка показника CD_4 .

Ключові слова: активний штучний протидифтерійний імунітет, діти, гепатит А.

УДК 616.931-037:612.017-053.2]:616.36-002

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ УРОВНЯ АКТИВНОГО ИСКУССТВЕННОГО ПРОТИДИФТЕРИЙНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕБОЛЕВШИХ ГЕПАТИТОМ А

Подорожная А. С.

Резюме. Обследовано 405 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, которые проходили лечение в ХОДКИБ №8. У обследованных детей определялся уровень титров специфических антител к дифтерии, содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, концентрации иммуноглобулинов класса А (IgA), класса М (IgM) и класса G (IgG) в периферической крови. В зависимости от состояния клеточно-гуморального звена иммунитета, в частности – от содержания IgA, удельного веса CD_4 , и их соотношения с CD_8 , был спрогнозирован

уровень активного искусственного противодифтерийного иммунитета (АИПИ). Установлено, что наиболее информативным относительно восстановления уровня АИПИ в возрастной группе 1-6 лет была динамика показателя CD4/CD8; в возрастной группе 7-10 лет – динамика показателя CD3 и в возрастной группе 11-14 лет – динамика показателя CD4.

Ключевые слова: активный искусственный противодифтерийный иммунитет, дети, гепатит А.

UDC 616. 931-037:612. 017-053. 2]:616. 36-002

Approach of the Systems to Prognostication of Level of Active Artificial Antidiphtherial Immunity in Children with Hepatitis A

Podorozhna A. S.

Abstract. *The purpose* of this research was prognostication of level of active artificial antidiphtherial of immunity (AAAI) depending on the state cellular and humoral immunity, in particular – from content of IgA, specific gravity of CD₄, and their correlation, from CD₈, and also application of research results in practice of epidemic supervision for individualization of tactic immunizations of children with hepatitis A.

Object and research methods. 405 children are inspected in age from 1 to 14 to that passed treatment in infectious children's hospital of Kharkov №8. A control group was from 146 healthy children, accordingly to the groups of children of basic group on age. Researches were conducted in a dynamics, namely during hospitalization and after 6 months after disease. For the inspected children the level of titles of specific antibodies was determined to diphtheria, maintenance of T-cell, T-help-cell, T-suppressor-cell, concentrations of immunoproteins of class A (IgA), (IgM) and (IgG) in peripheral blood.

At the analysis of results drawn on researches the licensed software products ("STATISTICA", "EXCEL" with the additional set of the programs on personal computer, that allowed to provide necessary standardization of process and procedure of clinical-epidemiological analysis of the got data. Study and estimation of dynamics of antidiphtherial protected of children on the stages of motion of hepatitis A it is executed with application of cross-correlation analysis of statistical intercommunications between the indexes of cellular and humoral immunity (CHI) and specific gravity of children (in %) in which (AAAI) characterized the levels of titles of antibodies not less than 1:80. It is thus found out, that depending on age of children and stage the level of AAAI was characterized cliniko-epidemiological monitoring different after an orientation and force cross-correlation intercommunications.

Results of researches and their discussion. For children age is 1-6 years find out the presence of direct strong cross-correlation intercommunication with relative content of the followings classes: CD₄ (rxy=+0,860), CD₈ (rxy=+0,853), CD₃ (rxy=+0,835), and also with the level of whey IgA (rxy=+0,883). For children by age in 7-10 intercommunications between relative content of separate classes of cell and level of AAAI, unlike the children of previous age-dependent group, were characterized reverse strong intercommunications from CD₈ (rxy=-0,982), CD₂₁ (rxy=-0,953) and reverse strong intercommunications with content of whey IgA (rxy=-0,786) and IgM (rxy=-0,752). For children by age in 11-14 intercommunications between the level of AAAI and indexes of CHI have expressiveness of mainly middle force and to reverse direction; found out direct strong intercommunication with relative content of CD₄ (rxy=+0,876) CD₈ (rxy=+0,937) and content of IgM (rxy=+0,948) and middle force – with relative content of CD₃ (rxy=+0,510), CD₂₁ (rxy=-0,498), CD₄ / CD₈ (rxy=-0,495).

Depending on the state of cellular and humoral immunity, in particular – from maintenance of IgA, specific gravity CD4, and their correlation with CD8, the level of active artificial antidiphtherial immunity (AAAI) was prognosis. It is set that most informing in relation to renewal of level of AAAI in an age-dependent group 1-6 there was a dynamics of index of CD4/CD8; in an age-dependent group 7-10 of –dynamic of index of CD3 and in an age-dependent group 11-14 is a dynamics of index of CD4.

Keywords: active artificial antidiphtherial immunity, children, hepatitis A.

Рецензент – проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 02. 04. 2015 р.