



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **96619**

(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/0285 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 09693**

(22) Дата подання заявки: **04.09.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.02.2015, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):

**Сергієнко Вікторія Олександрівна (UA),
Сегін Богдан Володимирович (UA),
Ажмі Самір (UA),
Сергієнко Олександр Олексійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)**

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики кардіоваскулярної автономної нейропатії (ДАНС) у хворих на цукровий діабет 2-го типу включає проведення кардіоваскулярних тестів (КВТ). Додатково одночасно проводять добову артеріографію і за умови наявності хоча б одного пограничного показника КВТ та підвищення швидкості поширення пульсової хвилі понад 10 м/с діагностують субклінічну стадію ДАНС.

UA 96619 U

Корисна модель належить до медицини і може бути застосована в ендокринології, кардіології, неврології для ранньої діагностики кардіоваскулярної форми автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Кардіоваскулярна форма автономної нейропатії (ДАНС) у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2-го типу) - одне із важких ускладнень, що характеризується ушкодженням автономних нервових волокон, які іннервують міокард і кровоносні судини та може призводити до відхилень у контролі над ритмом серця і судинною динамікою, збільшує ризик виникнення аритмій міокарда та "раптової" смерті, значно погіршує якість життя хворих [1]. Основними симптомами ДАНС є тахікардія спокою, ортостатична гіпотензія, зниження толерантності до фізичного навантаження, розвиток синкопальних станів [2]. Однак, подібні клінічні прояви є неспецифічними ознаками, що призводить до частих діагностичних помилок

Незважаючи на доведений зв'язок ДАНС із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності, а результати проспективних досліджень свідчать, що рівень смертності у хворих з ДАНС в 6 разів вищий, ніж у пацієнтів із ЦД 2-го типу за відсутності верифікованої кардіонейропатії, дане ускладнення на сьогоднішній день залишається недооціненим. ДАНС, зазвичай, діагностується разом із іншими мікро- та макросудинними ускладненнями ЦД, проте може передувати та детермінувати розвиток останніх [3].

Відомий, як найближчий аналог, найбільш простий та доступний для використання в клінічній практиці спосіб діагностики ДАНС шляхом визначення кардіоваскулярних тестів (КВТ). Отримані результати кожного з п'яти КВТ (зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого дихання; тесту Вальсальви; коефіцієнту 30:15; зниження систолічного артеріального тиску (САТ) при проведенні ортостатичної проби; приросту діастолічного АТ (ДАТ) при проведенні проби з ручним динамометром) оцінюють як нормальний або пограничний, або порушений та присвоюють відповідні бали 0 або 0,5, або 1,0. За загальною сумою балів оцінюють важкість ДАНС як легку (1,0-1,5 бали), виражену (2,0-4,0 бали), важку (4,5-5,0 бали) [4]. Недоліком вказаного способу-прототипу є умова застосування цих тестів за відсутності у хворих ознак хронічної серцевої недостатності, що значно обмежує можливості ранньої діагностики ДАНС. Крім цього, на результати КВТ можуть впливати літній вік, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, прийом кардіотропних фармакологічних агентів.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб ранньої діагностики ДАНС у хворих на цукровий діабет 2-го типу, який дозволить верифікувати субклінічну стадію діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає проведення кардіоваскулярних тестів, згідно з корисною моделлю, додатково одночасно проводять добову артеріографію і за умови наявності хоча б одного пограничного показника КВТ та підвищення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) понад 10 м/с діагностують субклінічну стадію ДАНС.

Як відомо, актуальним питанням на сьогоднішній день є неінвазивне вимірювання рівня тиску в аорті і поєднаних з ним показників, які віддзеркалюють ригідність артерій, адже центральний аортальний тиск та ригідність артерій часто є кращими предикторами серцево-судинних ускладнень, ніж периферичний артеріальний тиск. Ригідність артерій визнана одним з маркерів атеросклеротичного ураження та незалежним фактором прогнозу фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій та загальної летальності як у пацієнтів з артеріальною гіпертонією, так і в загальній популяції [5]. Зниження функції вегетативної нервової системи (ВНС), визначене згідно з показниками варіабельності ритму серця (ВРС), чітко пов'язане з "німою" формою ішемії міокарда: ризик розвитку останньої подвоюється.

ДАНС може сприяти приєднанню і/або прогресуванню жорсткості стінки великих артерій або, навпаки, жорсткість артерій може призвести до дисфункції ВНС міокарда. Крім цього процеси зменшення еластичності великих артерій і ДАНС можуть розвиватись паралельно, враховуючи як результат наслідки старіння і "токсичні" ефекти гіперглікемії [6]. Визначення добової ригідності артерій було використано нами при розробці власної методики ранньої діагностики ДАНС у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Спосіб здійснюють таким чином.

Пацієнту проводять визначення показників 5 кардіоваскулярних тестів. Пружно-еластичні властивості судин оцінюють із застосуванням методу осцилометрії за допомогою апарату TensioMed^{HM} Arteriograph 24 (Угорщина). За відсутності асиметрії АТ моніторинг проводять на "неробочій" руці пацієнта. За асиметрії АТ \geq 10 мм рт. ст. дослідження проводять на руці з більшими показниками. Манжетку відповідного типу накладають на плече пацієнта таким чином, щоб нижній край знаходився на 2 см вище ліктьового згину. Перед початком вимірювання проводять серію контрольних вимірів АТ, отримані дані співставляють з апаратними. Задають

стандартну частоту вимірювань: інтервал протягом активного періоду доби - 15 хв, протягом пасивного періоду - 30 хв. Після завершення дослідження дані переносять в персональний комп'ютер через інтерфейсний кабель для наступного аналізу. Визначають добові параметри АТ та артеріографії: індекс аугментації в аорті (ІАао), індекс аугментації плечової артерії (ІАбр), ШППХ, амбулаторний індекс жорсткості артерій (АІЖА). При отриманні показника ШППХ понад 10 м/с, діагностують ДАНС.

Для обґрунтування запропонованого способу проведені клінічні дослідження. Обстежено 51 хворого на ЦД 2-го типу, серед них 22 пацієнти без верифікованих серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ДАНС, 29 пацієнтів - із верифікованою ДАНС. Групи пацієнтів не відрізнялись за віком, індексом маси тіла (ІМТ), супутньою патологією ($P>0,05$). Для контролю отримано дані у 12 практично здорових осіб, аналогічних за віком та ІМТ ($P>0,05$). Всім пацієнтам були проведені КВТ, при оцінці результатів застосовувались критерії, запропоновані D. Ewing [4] в модифікації Vinik A.I. [7]. Для підтвердження діагнозу проводили дослідження ВРС методом часового та спектрального аналізу на апараті "Поліспектр-Ритм" (фірма "НейроСофт", Росія). Розраховувались такі показники: стандартне відхилення всіх величин нормальних кардіоінтервалів (SDNN), LF (спектральна потужність низькочастотної компоненти спектру), HF (спектральна потужність високочастотної компоненти спектру), LF/HF (симпато-парасимпатичний коефіцієнт) [8]. Пружно-еластичні властивості судин вивчали згідно з показниками добової артеріографії, проведеної за допомогою апарату TensioMed^{HM} Arteriograph 24 (Угорщина).

Діагноз субклінічної ДАНС у хворих на ЦД 2-го типу підтверджений отриманими результатами як КВТ (0,5-1,5 бали), так і варіабельності ритму серця (Табл. 1).

Таблиця 1

Показники кардіоваскулярних тестів і ВРС у хворих на ЦД 2-го типу ($M \pm m$)

Показник	Пацієнти з ЦД 2-го типу без верифікованих ССЗ та ДАНС (n=22)	Пацієнти з ЦД 2-го та ДАНС (n=29)	P
Зміна ЧСС під час глибокого дихання (за хв)	16,7 \pm 0,41	9,6 \pm 0,57	P<0,001
Тест Вальсальви	1,37 \pm 0,03	1,17 \pm 0,01	P<0,001
Коефіцієнт 30:15	1,14 \pm 0,02	1,03 \pm 0,01	P<0,001
Зниження САТ (ортостатична проба, мм рт. ст.)	5,05 \pm 0,67	8,5 \pm 0,94	P<0,01
Приріст ДАТ (проба з ручним динамометром, мм рт. ст.)	17,4 \pm 0,39	17,7 \pm 0,23	P>0,05
SDNN, мс	38,8 \pm 1,08	28,7 \pm 0,58	P<0,001
LF, n.u.	52,8 \pm 0,8	47,9 \pm 0,9	P<0,001
HF, n. u.	31,2 \pm 1,28	25,2 \pm 0,34	P<0,001
LF/HF	1,63 \pm 0,03	1,9 \pm 0,02	P<0,001

Згідно з результатами проведених досліджень, встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу без верифікованих ССЗ та ДАНС параметри жорсткості судинної стінки знаходились в межах фізіологічної норми, проте спостерігалась тенденція до їх підвищення, порівняно з контрольною групою. Аналіз пульсової хвилі у хворих на ЦД 2-го типу з ДАНС встановив подальше зростання показників жорсткості судинної стінки. Середнє значення ШППХ перевищувало нормативні показники і оцінювалось як підвищене (10,4 м/с, Табл. 2).

Таблиця 2

Показники артеріографії у пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Показник	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД 2-го типу (n=51)		P
		Пацієнти без верифікованих ССЗ та ДАНС, n=22	Пацієнти з ДАНС, n=29	
	Група 1	Група 2	Група 3	
IAao, %	20,6±1,71	27,2±1,54	32,1±1,13	P<0,05 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
IAбр, %	-33,7±2,86	-23,6±1,47	-14,1±2,45	P<0,01 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
ШППХ, м/с	7,2±0,31	8,9±0,24	10,4±0,17	P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
AIЖА	0,3±0,02	0,36±0,02	0,41±0,02	P<0,05 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001

Примітка: P - вірогідність відмінностей між групами 1 і 2, P₁ - між групами 1 і 3, P₂ - між групами 2 і 3.

З метою встановлення якісних характеристик запропонованого критерію були розраховані його наступні характеристики: чутливість - 79 %, специфічність - 86 %, прогностична цінність - 82 % (Табл. 3).

Таблиця 3

Співвідношення між результатами КВТ та рівнем ШППХ

Досліджуваний критерій ДАНС (ШППХ > 10 м/с)		Пацієнти з ЦД 2-го типу без верифікованих ССЗ та ДАНС	Пацієнти з ЦД 2-го та ДАНС
		Пацієнти патологічними результатами КВТ	Пацієнти фізіологічними результатами КВТ
	ШППХ > 10 м/с	23 (істинно позитивний результат)	3 (хибно позитивний результат)
	ШППХ < 10 м/с	6 (хибно негативний результат)	19 (хибно негативний результат)

Таким чином, для діагностики субклінічної ДАНС у хворих на цукровий діабет 2-го типу може бути використаний метод добової артеріографії. Значення показника ШППХ понад 10 м/с за присутності хоча б одного пограничного показника КВТ, зокрема, порушень показників ЧСС під час глибокого дихання, свідчить про наявність ДАНС. Запропонований метод діагностики характеризується високою специфічністю позитивного результату.

Приклади клінічного застосування способу.

Приклад 1. Пацієнтка Б., 54 роки. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середньої важкості, стадія компенсації. Діабетична непроліферативна ретинопатія. Діабетична дистальна сенсорно-моторна полінейропатія II ст. Хронічний пієлонефрит, стадія клініко-лабораторної ремісії.

Згідно з анамнезом захворювання: хворіє на цукровий діабет 2-го типу протягом 5 років. З метою цукрознижуючої терапії спочатку застосовувала дієтотерапію (стіл № 9) та фітотерапію, останні 3 роки - пероральні цукрознижуючі препарати, протягом останнього року стабільно застосовує метформін 1000 мг 2 рази на день. HbA1c - 6,8 %. Згідно з даними анамнезу життя: хронічний пієлонефрит. Дві вагітності, 2 фізіологічних пологів, з народженням доношених

здорових дітей, масою 3,950 та 4,3 кг. Менопауза протягом 5 років. Шкідливих звичок та алергічних реакцій не має. Спадковість обтяжена: у матері ЦД 2-го типу.

Згідно з проведеним добовим моніторингом АТ, пацієнтку віднесено до категорії "dipper" (ступінь нічного зниження САТ 16 %, ДАТ 14 %), зареєстровано тахікардію протягом доби (середньодобова ЧСС 104 уд./хв, протягом дня 111 уд./хв, вночі 92 уд./хв), що поряд із суб'єктивними скаргами на серцебиття, підвищену пітливість, відчуття нестачі повітря, поверхневий сон та втому при пробудженні дало змогу запідозрити наявність ДАНС. Підвищення ЧСС реєструвалось на фоні зниження спектральних характеристик парасимпатичної ланки ВРС (HF 23.8 п.у.) та підвищення симпатико/парасимпатичного співвідношення 2,02, що свідчить про відносну симпатикотонію. Зафіксовано зниження часових характеристик ВРС, а саме SDNN до 26 мс. Проведено дихальний кардіоваскулярний тест, результат оцінений як пограничний. Зареєстровано наступні показники артеріографії: ІАао 44,4 %, ІАбр 7,2 %, ШППХ 11,1 м/с, АІЖА 0,5256.

Висновок: тест на наявність ДАНС згідно із запропонованим способом - позитивний, у даної пацієнтки діагностовано субклінічну стадію діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Приклад 2. Пацієнт К., 51 рік. Діагноз: Цукровий діабет 2 тип, середньої важкості, стадія субкомпенсації. Діабетична дистальна сенсорно-моторна полінейропатія I-II ст. Початкова ленопатія обох очей. Метаболічна гепатопатія. Дисліпопротеїнемія IV типу.

Згідно з анамнезом захворювання: цукровий діабет 2-го типу діагностовано 3 роки тому. З метою цукрознижуючої терапії застосовує дієтотерапію (стіл № 9) та пероральні цукрознижуючі фармакологічні агенти, протягом останніх 9 місяців стабільно застосовує комбінацію метформіну 850 мг 2 рази на день та гліклазиду МР 60 мг на день. НbA1с - 7,3 %. Згідно з даними анамнезу життя: Шкідливих звичок та алергічних реакцій не має. Спадковість обтяжена: у бабусі по материнській лінії ЦД 2-го типу. З приводу дисліпопротеїнемії протягом останніх 4 місяців вживає фенофібрат 145 мг на день.

Згідно з проведеним біфункціональним добовим моніторингом АТ та артеріографії, пацієнта віднесено до категорії "non-dipper" (ступінь нічного зниження САТ 7 %, ДАТ 5 %), зареєстровано наявність фіксованого пульсу (середньодобова та середньоденна ЧСС 72 уд./хв, середньонічна 79 уд./хв, спостерігається недостатнє коливання ЧСС протягом доби від 67 до 82 уд./хв при звичайних фізичних навантаженнях). Проведено тест щодо змін ЧСС під час глибокого дихання, результат оцінений як пограничний. Зареєстровано наступні показники артеріографії: ІАао 36,1 %, ІАбр - 9,8 %, ШППХ 10,2 м/с, АІЖА 0,4321.

Висновок: тест на наявність ДАНС згідно із запропонованим способом - позитивний, у даного пацієнта діагностовано субклінічну стадію діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Джерела інформації:

1. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2011. - Vol. 27, Issue 7. - P. 639-653.

2. Ткачева О.Н. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия / О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин. - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2009. - 176 с.

3. Патент РФ 2336811 С1, МПК А61В 5/0452; опубл. 2008.10.27.

4. Immediate heart-rate response to standing simple test for autonomic neuropathy in diabetes / D.J. Ewing, I.W. Campbell, H. Murray [et al.] // B.M.J. - 1978. - № 1 (6106). - P. 145-147.

5. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечнососудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. - 2010. - Т. 9, № 3 (53). - С. 156-160.

6. Патент України 7348 U, МПК 7 А61В 10/00; опубл. 2005.10.15.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // Diabetes Care. - 2014. - Vol. 37, Suppl. 1. - S. 14-80.

8. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population / T. Willum-Hansen, J.A. Staessen, C. Torp-Pedersen [et al.] // Circulation. - 2006, Vol. 113, № 5. - P. 664-670.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики кардіоваскулярної автономної нейропатії (ДАНС) у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає проведення кардіоваскулярних тестів (КВТ), який **відрізняється** тим, що додатково одночасно проводять добову артеріографію і за умови наявності хоча б

одного пограничного показника КВТ та підвищення швидкості поширення пульсової хвилі понад 10 м/с діагностують субклінічну стадію ДАНС.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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