



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **3639** (13) **U**
(51) **7 A61B10/00, G01N33/48**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ**

1

2

(21) 2004010211

(22) 10.01.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Будрейко Олена Анатоліївна, Філіпова Неоніла Василівна, Чумак Світлана Олександрівна, Ковальова Валентина Іванівна, Михайлова Емілія Аурелівна

(73) ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб прогнозування тяжкості перебігу цукрового діабету та розвитку діабетичних усклад-

нень у дітей і підлітків шляхом визначення антигенів II класу системи HLA, який **відрізняється** тим, що у хворих проводять серологічне дослідження антигенів HLA-DR-локусу і при наявності гаплотипів DR3DR4, DR2DR3, DR5DR7 визначають схильність до тяжкої форми перебігу цукрового діабету, гаплотипів DR2DR3, DR3DR4, DR5DR7 - ризик формування діабетичної енцефалопатії, гаплотипів DR3DR4, DR2DR3, DR2DR5 – схильність до мікроциркуляторних порушень і діабетичної гепатопатії.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ендокринології, і може бути використаний для виявлення осіб, схильних до тяжкого перебігу цукрового діабету та раннього формування певних діабетичних ускладнень серед дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет.

Відомий спосіб прогнозування ступеня тяжкості цукрового діабету у дітей та підлітків за показниками рівня нейроспецифічної енолази в сироватці крові. (Аналог: Пат. Росії №2138053, G01N33/68-Способ прогнозирования степени тяжести сахарного диабета у детей и подростков). Але результати цих досліджень дозволяють прогнозувати розвиток тяжкої форми цукрового діабету на протязі першого року захворювання. Відомий спосіб прогнозування розвитку дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на цукровий діабет незалежно від типу хвороби шляхом урахування певних клінічних та анамнестичних факторів ризику (тяжкість хвороби, наявність гіпертензії, гіпотеріозу тощо) (Аналог: Патент RU №2137125 МКВ G01N33/48, A61B10/00 Способ прогнозирования развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных сахарным диабетом, не имеющих клинических проявлений сосудистой патологии головного мозга). Спосіб має обмежений характер, тому що згадані фактори ризику не можуть бути використані у дитячому віці. Найбільш близьким за технічною суттю до корисної моделі, що заявляється, є спосіб прогнозування діабетичної нефропатії у дітей та

підлітків, шляхом визначення імуногенетичних факторів ризику цього ускладнення. (Прототип: Патент UA №2137125, МКВ A61B10/00, G01N33/48 - Спосіб прогнозування діабетичної нефропатії у дітей та підлітків. Однак, цей спосіб має ряд недоліків: не проводилось дослідження значення окремих HLA-гаплотипів для формування всіх діабетичних ускладнень та не оцінювалась схильність до тяжкого перебігу хвороби взагалі.

Задачею даної корисної моделі є створення такого способу прогнозування перебігу цукрового діабету та формування діабетичних ускладнень у дітей та підлітків, при якому в результаті імуногенетичного дослідження можливо визначити і ризик виникнення ускладнень, і тяжкість захворювання.

Подібна гетерогенність цукрового діабету 1 типу, на який хворіють діти та підлітки, пов'язується, передусім, з певними генетичними факторами, серед яких найбільш важливе значення надається головному комплексу генів істосумності людини (human leucocyte antigen - HLA), розташованому на короткому плечі 6-ї хромосоми, та тісно пов'язаному з функціонуванням імунної системи людини, зокрема, з активацією аутоімунних процесів в організмі. Встановлено вірогідний зв'язок між наявністю в генотипі людини певних антигенів HLA та інсулінозалежним цукровим діабетом, в патогенезі якого аутоімунні процеси мають велике значення, а саме: наявність одних антигенів HLA (B8, B15, B18, CW3, DR3, DR4) збільшує ризик захворюван-

(13) **U**(11) **3639**(19) **UA**

ня на цукровий діабет 1 типу, наявність других (B7, A3, DR2) - запобігає розвитку хвороби.

Відомо 2 різновиди інсулінзалежного цукрового діабету: 1 - з швидким розвитком і лабільним перебігом, що проявляється значним (>10%) відхиленням від норми показників імунітету, швидким зниженням залишкової секреції інсуліну, асоціацією з антигенами B8, B15, B18, DR3, DR4; 2 - з повільним розвитком хвороби, незначним (<3-5%) відхиленням від норми імунологічних показників, збереженням залишкової секреції інсуліну протягом 5-10 років, асоціацією з антигенами A1, B5, B12, B27, DR2, DR5, DR7.

Результати вивчення іммунопатогенезу цукрового діабету, відомості про роль аутоімунної агресії у механізмах його маніфестації та формування судинних ускладнень, зв'язок деяких HLA-антигенів з аутоімунними захворюваннями дозволили визначити існування спадкової схильності до розвитку певних ускладнень цукрового діабету у окремих груп хворих, що можуть відрізнятися як за властивостями структури тканин органів-мішеней, так і за характером імунологічної реактивності організму взагалі в залежності від HLA-фенотипу.

Таким чином задача корисної моделі може бути вирішена шляхом визначення антигенів II класу системи HLA у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет.

Спосіб прогнозування розвитку діабетичних ускладнень та тяжкості перебігу цукрового діабету, що пропонується, відрізняється від прототипу тим, що в результаті імуногенетичного дослідження хворого виділяють HLA-гаплотипи, наявність яких свідчить про схильність до формування діабетичної енцефалопатії, гепатопатії, а також тяжкого перебігу цукрового діабету у дітей та підлітків.

Суть корисної моделі визначається в тому, що у хворих проводять серологічне дослідження антигенів HLA-DR-локусу за допомогою пролонгованого варіанту мікролімфоцитотоксичної проби за В-популяцією лімфоцитів з використанням набору анти сироваток, і при наявності гаплотипів DR2DR3, DR3DR4 та DR5DR7 визначають схильність до формування діабетичної енцефалопатії, а при наявності гаплотипів DR3DR4, DR2DR3 та DR2DR5 - мікроциркуляторних порушень та гепатопатії.

Тяжкий перебіг цукрового діабету у дітей та підлітків пов'язаний з певними варіантами HLA-фенотипу - гаплотипами DR3DR4, DR2DR3 та DR5DR7. При цьому наявність у хворого гаплотипу DR3DR4 є фактором ризику формування практично всіх діабетичних ускладнень, в тому числі затримки фізичного розвитку, та визначає ранню маніфестацію цукрового діабету і труднощі в досягненні компенсації вуглеводного обміну.

ПРИКЛАД 1

Хвора В., 16,5 років, історія хвороби №2407, була госпіталізована до відділення ендокринології зі скаргами на головний біль, поліурію, полідипсію. Хворіє на цукровий діабет на протязі 5 років, перебіг захворювання лабільний, с частими епізодами декомпенсації, кетозу. Спадковість щодо цукрового діабету не обтяжена.

Об'єктивно: середнього зросту, правильної будови тіла, задовільного харчування. Шкіра рожево-

го кольору, достатньої вологості, слизові оболонки вологі, блідо-рожеві, губи сухі. Гіпертрофічні ліподистрофії. Фізикально - без особливостей, помірна тахікардія, ЧСС 96 в 1хв., артеріальний тиск (АТ) - 120/70. Печінка збільшена (+2см), безболісна під час пальпації.

Під час лабораторного дослідження: клінічні аналізи крові та сечі - без особливостей, глікемія від 5,1 до 21,8ммоль/л, середньодобова 12,8ммоль/л, HbA_{1c} - 8,4%. Глюкозурія 70г/добу.

Біохімічне дослідження холестерин 3,7ммоль/л, β-ліпопротеїди - 7,6г/л, креатинін крові 0,15ммоль/л, сеч 5,0ммоль/л, клубочкова фільтрація (1,73м²)-63мл/хв.

Мікроальбуміурія (на протязі доби) 285,3-419,1-342,7мг/л.

ЕКГ синусовий ритм, порушення процесів реполяризації в міокарді, ФКС зниження амплітуди 1 тону на верхівці. Капіляроскопія - порушення мікроциркуляції 2 ступеня по типу веностазу.

Оглянута окулістом (діагноз - ангіопатія сітківки), психоневрологом (діагноз - діабетична енцефалопатія, с-м церебрастенії).

Клінічний діагноз: цукровий діабет, інсулінозалежний, тяжка форма, стан декомпенсації, діабетична мікроангіопатія, ангіопатія сітківки, діабетична нефропатія, латентна стадія, ліподистрофії за гіпертрофічним типом. Діабетичний гепатоз.

Імуногенетичне дослідження: HLA фенотип DR2 DR5,

Таким чином, у хворої на тлі поєднання несприятливих факторів (група ризику за раннім формуванням діабетичної нефропатії та незадовільною компенсацією вуглеводного обміну) діагностовано мікроальбуміурію, незважаючи на невелику тривалість цукрового діабету. Враховуючи відсутність розгорнутої клінічної картини діабетичної нефропатії, хворій була призначена низькобілкова дієта на протязі 2-х тижнів, вазопротектори (1 місяць), а також проведена корекція інсулінового режиму. Повторне дослідження мікроальбуміурії у хворої виявило показники її в межах норми (менше 20 мг/л), що свідчить про своєчасне призначення адекватної протективної терапії у цьому випадку. Таким чином, хворим з підвищеним ризиком формування діабетичної нефропатії доцільний моніторинг ранніх ознак діабетичної нефропатії (мікроальбуміурії) у зв'язку з ефективністю лікувальних заходів переважно на ранніх стадіях цього ускладнення.

ПРИКЛАД 2

Хвора Р., 15,5 років, історія хвороби №2990, була госпіталізована до відділення ендокринології зі скаргами на поліурію, полідипсію, почуття загальної слабості, втоми. Хворіє на цукровий діабет на протязі 11 років, перебіг захворювання тяжкий з частими випадками декомпенсації, кетозу. Спадковість щодо цукрового діабету не обтяжена.

Об'єктивно: нижче середнього зросту, правильної будови тіла, задовільного харчування. Шкіряний покрив блідо-рожевого кольору, достатньої вологості, слизові оболонки вологі, блідо-рожеві; губи сухі. Гіпертрофічні ліподистрофії. Фізикально без особливостей, артеріальний тиск (АТ) підвищений 130/90-160/100. Печінка збільшена (+2см), помірно болісна під час пальпації.

Лабораторне дослідження: клінічний аналіз крові без особливостей, глікемія від 7,3 до 23,0 ммоль/л, середньодобова - 13,3 ммоль/л, HbA_{1c} - 9,7%. Глюкозурія - 31,9 г/добу. Клінічний аналіз сечі: протеїнурія - 1,2 г/л, лейкоцити - 2-4 в п/зору, еритроцити - змін., 4-6-8 в п/зору.

Мікроальбумінурія більш 400 мг/л.

Біохімічне дослідження холестерин 7,4 ммоль/л, β-ліпопротеїди - 17,7 г/л, креатинін крові - 0,097 ммоль/л, сечі - 7,8 ммоль/л, клубочкова фільтрація (1,73 м²) - 81,9 мл/хв. Знайдено антитіла до тиреоглобуліну та мікросомального антигену.

ЕКГ синусова аритмія, см Вольфа-Паркінсона-Уайта, тип В, ФКС - зниження амплітуди 1 тону на верхівці, Капіляроскопія - порушення мікроциркуляції 2 ступеня по типу веностазу.

Ехосонографія органів черевної порожнини: печінка збільшена, структура однорідна. Нирки не збільшені, ліворуч розширена миска. Підшлункова залоза не збільшена, визначаються окремі осередки фіброзу.

УЗД щитовидної залози: ущільнення капсули, численні гіпоехогенні тіні в обох долях, зоб 3 ступеня.

Оглянута окулістом (діагноз - ангіопатія сітківки), психоневрологом (діагноз: діабетична енцефалопатія, с-м вегето-судинної дистонії).

Імуногенетичне дослідження: HLA-фенотип DR5 DR7.

Клінічний діагноз: цукровий діабет, інсулінозалежний, тяжка форма, стан декомпенсації, діабетична мікроангіопатія, ангіопатія сітківки, діабетична нефропатія, пренефротична стадія. Діабетичний гепатоз. Аутоімунний тиреоїдит, зоб 3 ст.

Таким чином, у хворої на тлі збігу несприятливих факторів (група ризику по ранньому формуванню діабетичної нефропатії та незадовільна компенсація вуглеводного обміну) діагностована пренефротична стадія діабетичної нефропатії, яка проявилася протеїнурією та артеріальною гіпертензією. Враховуючи наявність класичних клінічних ознак діабетичної нефропатії, хворій була призначена низькобілкова дієта на протязі 4-х тижнів, проведена корекція інсулінового режиму, а також проводилась терапія вазопротекторами (1 місяць) та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (капотен 12,5-25 мг/добу, 1 місяць). Незважаючи на нормалізацію глікемії, артеріального тиску, у хворої залишалась стійка макроальбумінурія та протеїнурія, що свідчить про недостатню ефективність терапії діабетичної нефропатії на

стадії розгорнутих КЛІНІЧНИХ проявів хвороби. Можливо, ранній початок моніторингу мікроальбумінурії у цієї хворої, враховуючи наявність у неї відповідних імуногенетичних маркерів, дозволив би своєчасно призначити адекватну терапію та уникнути прогресування діабетичної нефропатії.

ПРИКЛАД 3

Хвора Ц., 17 років, історія хвороби №324, була госпіталізована до відділення ендокринології зі скаргами на помірні дизуричні симптоми, загальну втомливість. Хворіє на цукровий діабет на протязі 12 років, перебіг хвороби тяжкий, з частими та тривалими станами гіперглікемії. Спадковість щодо цукрового діабету не обтяжена.

Об'єктивно: нижче середнього роста, правильної будови тіла, задовільного харчування. Шкіряний покрив та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, достатньої вологості, губи сухі. Фізикально - без особливостей, артеріальний тиск (АТ) в межах нормальних показників - 100/60-110/70. Печінка збільшена (+1,5 см), безболісна під час пальпації.

Лабораторне дослідження: клінічні аналізи крові та сечі - без особливостей, глікемія від 8,5 до 15,4 ммоль/л, середньодобова - 9,5 ммоль/л, HbA_{1c} - 7,2%. Глюкозурія - 58 г/добу.

Біохімічне дослідження холестерин 7,0 ммоль/л, β-ліпопротеїди - 6,7 г/л, креатинін крові 0,062 ммоль/л, сечі 8,4 ммоль/л, клубочкова фільтрація (1,73 м²) - 75,9 мл/хв.

Мікроальбумінурія менше 20 мг/л.

ЕКГ синусовий ритм, ознаки порушення процесів реполяризації у міокарді. ФКС тони серця у нормі. Капіляроскопія - порушення мікроциркуляції 2 ступеня по спастичному типу.

Оглянута окулістом (діагноз - ангіопатія сітківки), психоневрологом (патології не знайдено).

Клінічний діагноз: цукровий діабет, інсулінозалежний, тяжка форма, стан субкомпенсації. Діабетична мікроангіопатія, ангіопатія сітківки. Діабетичний гепатоз. Ліподистрофії за гіпертрофічним типом.

Імуногенетичне дослідження: HLA фенотип DR4 DR52.

Таким чином, у хворої, незважаючи на значну тривалість цукрового діабету, його незадовільну компенсацію та мікроциркуляторні порушення, не знайдено ознак діабетичного ураження нирок, мікроальбумінурія в межах нормальних значень, що може пояснюватись відсутністю у дівчини несприятливих відносно діабетичної нефропатії імуногенетичних маркерів.