



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46649** (13) **U**
(51) МПК (2009)
G01N 33/00
A61B 5/02
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВСТАНОВЛЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

1

(21) u200908435
(22) 10.08.2009
(24) 25.12.2009
(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.
(72) СЕНАТОРОВА ГАННА СЕРГІЇВНА, ШУЛЬГА НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА, РІГА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, МУРАТОВ ГЕОРГІЙ РАФІКОВИЧ, ЛУТАЙ ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукро-

2

вий діабет 1 типу, що включає оцінку метаболічних процесів у серцевому м'язі та провідній системі серця, який **відрізняється** тим, що у дітей, у яких цукровий діабет 1 типу діагностовано вперше, цей ризик встановлюють за показниками центральної гемодинаміки та ліпідного гомеостазу; у дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу до 5-ти років, цей ризик встановлюють за показниками центральної гемодинаміки, а у дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу більше 5-ти років, цей ризик встановлюють за показниками добового моніторингу артеріального тиску.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаною для встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в залежності від терміну захворювання.

Функціональний стан серцево-судинної системи при цукровому діабеті (ЦД) 1 типу у дітей терпить певні зміни, які можуть привести до розвитку кардіопатії, міокардіосклерозу, порушення серцевого ритму, недостатності кровообігу. Ушкодження серця при ЦД 1 типу обумовлено метаболічними процесами у серцевому м'язі та провідній системі серця внаслідок гіперглікемії і зростаючої утилізації вільних жирних кислот, гіпоксії тканин, діабетичної міоангіопатії, діабетичної кардіальної автономної нейропатії, а також гемореологічних та аутоімунних зрушень. Одну з рішучих дій у патогенезі діабетичної кардіопатії грає активація перекисного окислення ліпідів та послаблення антиоксидантного захисту, що призводить до накопичення всередині міокардіоцитів токсичних продуктів проміжних ланок окислення вільних жирних кислот, які мають вплив на клітини міокарду. (Іванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. // Педиатрия. - 2002. - №4. - С. 78-81; С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. Сердце при эндокринных заболеваниях. - Киев: Библиотечка практикующего врача, 2006. - 200 с).

У дітей з ЦД 1 типу на електрокардіограмі (ЕКГ) визначаються обмінно-дистрофічні та електродіодні порушення, порушення шлуночкового комплексу по типу QS, RS; зниження вольтажу комплексу QRS та порушення процесу реполяризації у вигляді ST-T змін (депресія або елевация сегменту ST; деформація, зниження та інверсія зубця Т; подовження електричної систоли; зміни відношення зубця Т у відведеннях V1 та V6) [Іванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. // Педиатрия. - 2002. - №4. - С. 78-81.]

Ехокардіографічне дослідження наряду з оцінкою гемодинаміки, характеру діастолічної та систолічної функції, маси міокарда лівого шлуночка дозволяють знаходити зміни у серці: дилатацію лівого передсердя, потовщення стінок аорти, підвищення ехогенності між шлуночковою перегородкою та задньою стінкою лівого шлуночка, потовщення перикарду, пролапс мітрального клапану. Для дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, характерним є гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, при якому виявляється зменшення швидкості раннього діастолічного наповнення (Ve) та відношення швидкості раннього та пізнього (Va) діастолічного наповнення (Ve/Va). Існують також данні, що у дітей з ЦД 1 типу зустрічається так званий псевдонормальний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, яка

(19) **UA** (11) **46649** (13) **U**

характеризується зменшенням V_a , часу ізоволюмічного розслаблення та збільшенням V_e/V_a (Мареев В.Ю. Метаболизм миокарда у больных ИБС // Сердечная недостаточность. - 2003. - №1. - С. 19-22; Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. // Педиатрия. - 2002. - №4. - С. 78-81).

Метаболічні порушення включають багато факторів, серед яких найбільше значення має тривала хронічна недостатність інсуліну та гіперглікемія. Хронічна гіперглікемія посилює неферментативне глікірування усіх білків, що призводить до метаболічно-структурних змін у судинній стінці та в нервових тканинах, а також до порушення їх функції (С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. Сердце при эндокринных заболеваниях. - Киев: Библиотечка практикующего врача, 2006. - 200 с.)

При наявності цукрового діабету розвиток атеросклерозу спостерігається в усіх вікових групах. Атеросклеротичні ушкодження ендотелію судин, або судинні бляшки, розділяють на три типи: жирові ущільнення, фіброзні бляшки та їх ускладнені ушкодження. Вони можуть з'являтися і у підлітковому віці, причому такі жирові відкладення можуть займати до 30-50% внутрішньої поверхні аорти. Фіброзні бляшки представляють з себе атеросклеротичні зміни та обумовлюють оклюзію судин, вони завжди розташовуються у місці раніш наявних жирових ущільнень. Ці ділянки характеризуються збільшенням проникання ендотелію та збільшенням накопиченням різних макромолекул. У стані гіперліпідемії на цих ланках спостерігається збільшене накопичення атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які проходять між інтактним ендотелієм судин. Встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу збільшується рівень тригліцеридів, ЛПДНЩ. Рівень холестерину ЛПНЩ може бути у нормі чи незначно знижений, тоді як рівень ХС ЛПВЩ зберігається в нормі або незначно підвищується (И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова Сахарный диабет у детей и подростков. - Москва: ГУОТАР-Медиа, 2007. - 160 с).

Збільшений рівень стресових гормонів (кортизолу та катехоламінів) у крові сприяє погіршенню компенсації ЦД, подальшому збільшенню рівня гіперглікемії, стимуляції ліполізу та підвищенню знаходження неестерифікованих жирних кислот у крові, які у свою чергу погіршують метаболізм у серцевому м'язі, що супроводжується зниженням його скорочувальної дії, збільшенням кількості поглинання кисню та подальшим посиленням ішемії міокарду (Ефимов А.С., Соколова Л.К., Соколов М.Ю. Влияние сахарного диабета на течение ишемической болезни сердца// Журнал АМН Украины. - 2002. - Т.8, №2. - С.355-365; Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. - Москва: МИА, 2006. - С. 320-329.)

Таким чином, встановлено, що у порушенні серцево-судинної системи у дітей, хворих на ЦД 1 типу, беруть участь багато патогенетичних механізмів, а ризик розвитку серцево-судинних ускладнень включає оцінку метаболічних процесів в серцевому м'язі та провідній системі серця за допомогою інструментальних, біохімічних, імуно-

логічних, гормональних та інших методів дослідження (Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. // Педиатрия. - 2002. - №4. - С. 78-81; С.Т. Зубкова, Н.Д. Тронько. Сердце при эндокринных заболеваниях. - Киев: Библиотечка практикующего врача, 2006. - 200 с.).

Даний спосіб встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком відомих аналогів, в тому числі і прототипу, є відсутність чітких рекомендацій про сукупність діагностичних заходів у дітей, хворих на ЦД 1 типу в залежності від періоду захворювання, що не виправдано збільшує термін встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих за рахунок великої кількості досліджень та може вплинути на ефективність терапії.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу спрощення процесу встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, що включає оцінку метаболічних процесів у серцевому м'язі та провідній системі серця, згідно з корисною моделлю, у дітей, у яких цукровий діабет 1 типу діагностовано вперше, цей ризик встановлюють за показниками центральної гемодинаміки та ліпідного гомеостазу; у дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу до 5-ти років, цей ризик встановлюють за показниками центральної гемодинаміки, а у дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу більше 5-ти років, цей ризик встановлюють за показниками добового моніторингу артеріального тиску.

Технічний ефект способу, що заявляється, обумовлений тим, що в залежності від терміну захворювання дитини з цукровим діабетом 1 типу рекомендують набір діагностичних заходів, що дозволяє спростити та скоротити процедуру встановлення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих дітей.

Спосіб виконують наступним чином:

У дітей, у яких цукровий діабет 1 типу діагностовано вперше, ризик розвитку серцево-судинних ускладнень встановлюють за показниками центральної гемодинаміки та ліпідного гомеостазу. У дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу до 5-ти років, ризик розвитку серцево-судинних ускладнень встановлюють за показниками центральної гемодинаміки. У дітей, які хворіють на цукровий діабет 1 типу більше 5-ти років, ризик розвитку серцево-судинних ускладнень встановлюють за показниками добового моніторингу артеріального тиску.

Ефективність способу доказана експеримен-

тально.

Обстежено 90 дітей, хворих на цукровий діабету 1 типу у віці від 6 до 17 років, які поділені на три групи: 30 дітей з вперше виявленим цукровим діабетом; 30 дітей з терміном перебігу до 5 років та 30 з терміном перебігу більше 5 років від дебюту захворювання.

При співвідношенні частоти типів діастолічної дисфункції в залежності від тривалості захворювання ЦД було відмічено, що просліджується зв'язок між тривалістю захворювання ЦД та частотою типів діастолічної дисфункції. Так у вперше виявлених хворих домінуючим видом діастолічної дисфункції з'явилося рестриктивне послаблення лівого шлуночка (ЛШ) (II тип - 62,5%). На долю аномального послаблення (I тип) прийшлося усього 16,25% хворих при відсутності хворих з III типом дисфункції.

Отже у вперше виявлених хворих відмічено домінування найбільш негативного типу діастолічної дисфункції, тому що рестриктивний тип вказує на більш поганий прогноз захворювання незалежно від патофізіологічного механізму її виникнення. Цей тип найбільш часто буває при дилатативній кардіоміопатії, що і є характерним при ЦД.

При цьому типі діастолічної дисфункції підвищується тиск у лівому передсерді та скорочується IVRT. Зростає градієнт тиску між лівими відділами серця на початку діастолі та відбувається швидкий підйом тиску у лівому шлуночку у ранній діастолі.

У хворих з тривалістю захворювання ЦД до 5 років було відмічено зниження кількості хворих з II типом діастолічної дисфункції до 48,14% та значне збільшення хворих з I типом до 37%. Серед хворих з тривалістю захворювання ЦД більш 5 років було відмічено подальше падіння частоти з рестриктивним типом (40%) та стабілізація кількості хворих з псевдонормальним послабленням ЛШ (32%).

У більшості хворих ЦД були виявлені порушення як систолічної, так і діастолічної дисфункції ЛШ. При цьому ведуча роль належала діастолічній дисфункції.

Порівняння кореляційних структур хворих I, II та III групи показало, що в залежності від ступеню інтегрованості кореляційна структур хворих II та III групи були ідентичні, так коефіцієнт лабілізації (КЛ) був однаковим та склав 46,6%. Ці данні вказують на те, що у хворих II та III групи відзначається достовірно ($P < 0,05$) більш низьке функціональне напруження системи ліпідного гомеостазу в порівнянні з дебютом захворювання.

Що стосується показника різниць кореляційних структур хворих I та III групи, то вони були (КЛ=58,3%) більш високими чим між хворими I та II групи (КЛ=45,4%). Різниця у зв'язковості між хворими III та II групи (КЛ=44,4%) відповідала таким різницям між I та II групи (КЛ=45,4%).

Результати вказують на те, що по мірі подовження терміну хвороби відмічається посилення структурної перебудови первісної матриці системогенезу функціональної системи, тобто посилення її компенсаторних властивостей. Одним з причинних факторів вказаних компенсаторних механізмів може служити посилення використання

ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у якості енергетичного ресурсу.

Таким чином, проведене дослідження показало різницю в результатах аналітичного підходу (за окремими показниками) та системного (структурного) аналізу. Якщо аналітичне дослідження виявило значні та атерогенні порушення ліпідного обміну у всіх групах лише з тенденціями до зниження атерогенності по мірі зростання стажу захворювання, то данні структурного аналізу перевели вищевказані тенденції у доказаний розряд. При цьому послаблення атерогенності ліпідного обміну сприяє зниженню функціонального напруження системи ліпідів та значній (44-58%) перебудові характеру між показниками ліпідного обміну.

Порівняння даних добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих I та III групи показало, що у ряді показників були знайдені достовірні відрізнення. У хворих III групи в порівнянні з I відмічені збільшення: середнього денного САТ на 7,4% ($P < 0,05$); середнього денного ДАТ на 7,7% ($P < 0,05$); денного індексу САТ на 25% ($P < 0,01$) та ДАТ на 14,4% ($P < 0,05$); середнього нічного САТ на 16,6% ($P < 0,001$); середнього нічного ДАТ на 9,4% ($P < 0,05$); нічного індексу часу САТ на 31,1% ($P < 0,05$) та ДАТ на 65,8% ($P < 0,01$).

Одержані результати свідчать про те, що по мірі тривалості захворювання, незважаючи на терапію, відмічалось збільшення числа факторів ризику розвитку АГ. Так коли у хворих II групи достовірні різниці з I групою були виявлені у відношенні одного показника ДМАТ, то у хворих III групи число таких ознак збільшилося до десяти.

Для підтвердження вищезазначеного був здійснений системний аналіз показників ДМАТ за допомогою методу кореляційних структур.

У хворих I групи кореляційні структури мало інтегровані, у зв'язку з чим КЛ, котрий визначає число зв'язків, був низьким та склав 13,33%.

У хворих II групи відмічено значне (у 3,5 рази) посилення інтеграції показників ДМАТ (КЛ=46,67%). Таке посилення зв'язків між елементами функціональної системи свідчить про посилення її напруженості.

Що стосується показника кореляційних різниць (ПКР) структур I та II груп, то він виявився значним (ПКР=90%).

У хворих III групи відмічено подальше посилення взаємодії між показниками (КЛ=66,67%), підвищене таке у хворих I групи у 5 разів ($P > 0,001$) та II групи у 1,4 рази ($P > 0,05$). Отже, по мірі збільшення тривалості захворювання було відмічено як посилення напруження функціональної системи показників ДМАТ, так і кардинальна її перебудова. Так ПКР між структурами хворих III та I груп був максимальним та склав 93,35%.

При порівнянні кореляційних структур характеру взаємодії між показників ДМАТ у денні та нічні часи встановлено, що у хворих I групи була виявлена невелика інтеграція між показниками (КЛ=38,89%; $P < 0,05$).

Наряду з посиленням інтеграції параметрів, у хворих II групи також була виявлена значна структурна перебудова (ПКР=64,28%).

У хворих III групи продовжувалося посилене

напруження даної функціональної системи, у зв'язку з чим, ступень інтеграції показників (КЛ=61,11%) підвищував такий у хворих I групи у 3,7 разів ($P<0,001$) та II групи у 1,6 разів ($P<0,05$).

Що стосується ПКР, то максимальні різниці виявлені між кореляційними структурами хворих I та III групи (ПКР=78,16%). Між структурами хворих III та II групи різниця складала 50%.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий В., 12 років, надійшов для лікування й обстеження в ендокринологічне відділення. При надходженні пред'являв скарги на поліурію, полідипсію, втрату маси тіла. Дані скарги вперше з'явилися за 1 тиждень до надходження в стаціонар. Був виставлений діагноз: цукровий діабет I типу, вперше виявлений, важка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя, стадія декомпенсації. При огляді стан дитини середньої тяжкості, шкірні покриви звичайного кольору, сухі. Дихання у легенях везикулярне, хрипів немає, язик не обкладений. Тони серця ритмічні, вислухується короткий систолічний шум на верхівці, пульс 72 ударів в хв. Артеріальний тиск 100/60 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Аналіз крові: гемоглобін - 135 г/л, у лейкоцитарній формулі без патологічних змін, ШОЕ - 4 мм/г. Аналіз сечі: питома вага - 1044, білок не виявлений, глюкоза - 2,81% = 155,95 ммоль/л, еритроцити - 1-2 у п/з. Глікемічний профіль: 7,65-12,9-9,6-16,9 ммоль/л, ацетону в сечі не виявлено. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлені метаболічні зміни. При дослідженні ліпідного спектра крові: загальні ліпіди, холестерин, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності, ліпопротеїди низької щільності - у межах норми; ліпопротеїди високої щільності - збільшені (1,51 ммоль/л, при нормі - 0,9 ммоль/л). З урахуванням анамнезу захворювання, клініко-лабораторних даних у хворого має місце: цукровий діабет I типу, вперше виявлений, важка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя, стадія декомпенсації. Дані ліпідного спектра виявили підвищення ліпопротеїдів високої щільності, що може бути причиною зниження функціональної напруги системи ліпідів і має компенсаторний пристосувальний антиатерогенний механізм, на відміну від дорослих хворих цукровим діабетом.

Приклад 2. Хворий Р., 10 років, надійшов для лікування й обстеження в ендокринологічне відділення. При надходженні пред'являв скарги на головний біль, біль в області серця після навантаження. Протягом 2-х років спостерігається з діагнозом: цукровий діабет I типу, важка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя,

стадія декомпенсації. При огляді стан дитини середньої тяжкості, шкірні покриви бліді. Дихання у легенях везикулярне, хрипів немає, язик не обкладений. Тони серця ритмічні, вислухується короткий систолічний шум на верхівці, пульс 86 ударів у хв. Артеріальний тиск 120/65 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Аналіз крові: гемоглобін - 126 г/л, у лейкоцитарній формулі без патологічних змін, ШОЕ - 5 мм/г. Аналіз сечі: питома вага - 1042, білок не виявлений, глюкоза - 6,12% = 340,76 ммоль/л, еритроцити - 1-2 у п/з. Глікемічний профіль: 10,6-11,9-7,6-8,9 ммоль/л, ацетону в сечі не виявлено. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлені метаболічні зміни. При дослідженні центральної гемодинаміки систолічна функція серця не страждала (Ддлж - 35,6 мм, Дслж - 23,9 мм, ДЛП - 18,4 мм, Ддпж - 35,0 мм, ДПП - 30,0 мм, ФВ - 62%, % МЖП - 31, % ЗСЛЖ - 5). При дослідженні діастолічної функції виявився I тип діастолічної дисфункції (аномальний) - E - 0,86 м/с, PGe - 3,0 мм. рт. ст., PGa - 1,4 мм. рт. ст., VTle - 0,09 м, VTla - 0,04 м, ATe - 0,084 с, DTe - 0,108 с, ATa - 0,069 с, DTa - 0,030 с, IVRT - 0,061, RR - 0,70.

Приклад 3. Хворий С., 14 років, надійшов для лікування й обстеження в ендокринологічне відділення. При надходженні скарг не пред'являв. Протягом 6-ти років спостерігається з діагнозом: цукровий діабет I типу, важка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя, стадія декомпенсації. Діабетична полінейропатія. При огляді стан дитини середньої тяжкості, шкірні покриви бліді. Дихання у легенях везикулярне, хрипів немає, язик не обкладений. Тони серця ритмічні, вислухується короткий систолічний шум на верхівці, пульс 84 ударів у хв. Артеріальний тиск 123/70 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Аналіз крові: гемоглобін - 142 г/л, у лейкоцитарній формулі без патологічних змін, ШОЕ - 2 мм/г. Аналіз сечі: питома вага - 1026, білок не виявлений, глюкоза - 2,842% = 125,08 ммоль/л, еритроцити - 1-2 у п/з. Глікемічний профіль: 13,1-8,9-5,6-9,6 ммоль/л, ацетону в сечі не виявлено. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлені метаболічні зміни. При дослідженні добового моніторингу артеріального тиску було виявлено, що відзначалось недостатнє зниження артеріального тиску вночі (середнє САД уночі 103 мм. рт. ст., середнє ДАД уночі - 58 мм. рт. ст, індекс часу САД - 0%, індекс часу ДАД - 0%, варіабельність САД - 8 мм. рт. ст, варіабельність ДАД - 6 мм. рт. ст, середній пульсовий АТ - 47 мм. рт. ст, добовий індекс САД - 10%, добовий індекс ДАД - 11%), що може бути предиктором розвитку артеріальної гіпертензії.