



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86661** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 5/00
A61B 5/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 07633	(72) Винахідник(и): Хижняк Оксана Олегівна (UA), Микитюк Мирослава Ростиславівна (UA), Суліма Тетяна Нінелівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2014	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2014, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХВОРИХ НА АКТИВНУ АКРОМЕГАЛІЮ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку цукрового діабету у хворих на активну акромегалію включає оцінку результатів лабораторного обстеження, оцінку результатів антропометричних показників. Додатково проводять оцінку анамнезу захворювання. При проведенні лабораторного обстеження додатково визначають рівень соматотропного гормону в крові та розраховують функції класифікації відповідно до відсутності або наявності ризику розвитку цукрового діабету і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

UA 86661 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до ендокринології і терапії і може застосовуватись для виявлення серед загалу хворих на акромегалію осіб з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету (ЦД).

ЦД хронічне ускладнення акромегалії, обумовлене контрінсуліновими ефектами високого рівня соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) протягом тривалого часу [1]. За даними реєстрів хворих на акромегалію країн Євросоюзу на ЦД страждають 19-56 % хворих на акромегалію [2, 3]. В структурі передчасної летальності хворих на акромегалію ЦД посідає друге місце після серцево-судинної патології [4].

ЦД за акромегалії характеризується виразною інсулінорезистентністю і декомпенсацією вуглеводного обміну, що призводить до формування в короткі строки хронічних ускладнень і ранньої інвалідності. Прогнозування ризику розвитку ЦД у хворих на акромегалію має велике медичне і соціальне значення. Визначення серед загалу хворих на акромегалію осіб з високим ризиком розвитку ЦД і проведення відповідного комплексу лікувально-профілактичних заходів може попереджувати розвиток цих негативних наслідків.

Проведені дослідження медичної і патентної літератури виявили наявність різноманітних способів і моделей прогнозування ризику розвитку ЦД.

Відома модель прогнозування ризику розвитку ЦД 2 типу за допомогою шкали прогнозування ЦД 2 типу в наступні 10 років (Finnish Diabetes Rise Score (FINDRISC)), яка була створена на підставі результатів Фінського проспективного дослідження [5]. Шкала дозволяє передбачити 10-річний ризик розвитку ЦД 2 типу з точністю 85 %. Для визначення ризику пацієнту пропонується відповісти на питання, пов'язані з антропометричними даними, сімейним анамнезом, рівнем артеріального тиску (АТ) і особливостями харчування і способом життя. FINDRISC має певні недоліки: оцінка ризику проводиться за суб'єктивними критеріями і на підставі оцінки антропометричних показників без урахування результатів лабораторного обстеження.

Відомий спосіб прогнозування ЦД 1 типу в популяціях народів Башкортостану, який полягає у виділенні дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з лімфоцитів периферичної венозної крові методом полімеразної ланцюгової реакції синтезу ДНК, ампліфікації специфічності гену HLA класу II DQB1. За наявності алеля DQB 1*0302/07/08 і генотипу DQB1*02/DQB1*03 у башкир, алеля DQB 1*0302/08 у росіян, специфічності DQB1*02 і алеля DQB1*03 02/08 у татар прогнозують ризик розвитку ЦД 1 типу 1 [6].

Відомі також способи визначення ризику розвитку ЦД 2 типу за допомогою використання таких генетичних маркерів, як одонуклеотидний поліморфізм G276T [7] і +45T>G гена ADPOQ [8] та Q192R гена PON-1 [9]. В разі виявлення гомозиготного генотипу роблять висновок про підвищений ризик виникнення ЦД 2 типу. Проте необхідність наявності особливих умов, як то кваліфікованого спеціаліста в цій галузі генетичних досліджень, відповідного коштовного обладнання, і вартість діагностичних тестів обмежують область використання вищевказаних способів прогнозування ризику розвитку ЦД.

Відомий спосіб прогнозування ризику розвитку ЦД 2 типу у хворих на метаболічний синдром, взятий нами за найближчий аналог, який полягає в розрахунку коефіцієнту метаболічної дисліпідемії, як відношення (тригліцериди + холестерин ліпопротеїдів низької щільності)/холестерин ліпопротеїдів високої щільності, і антропометричного коефіцієнту, як відношення індексу маси тіла (ІМТ) до індексу обвід талії/обвід стегон (ЮТ/ОС) [10]. За значенням антропометричного коефіцієнту < 37,9 кг/м² і коефіцієнта метаболічної дисліпідемії > 9,2 у.о. прогнозують максимальний ризик розвитку ЦД 2 типу.

Всі відомі способи прогнозування ризику розвитку ЦД побудовані на оцінці класичних факторів ризику в загальній популяції і не є оптимальними для популяції хворих на акромегалію, оскільки не враховують особливостей гормонального статусу, а саме специфічності впливу підвищеного рівня СТГ в крові. У зв'язку з цим існує потреба в розробці способу прогнозування ризику розвитку ЦД у цього контингенту хворих, який би враховував оптимальну сукупність клінічних, біохімічних і гормональних показників, що дозволило б його використання в медичних закладах II-III рівнів акредитації.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування ризику розвитку ЦД у хворих на активну акромегалію, який дозволить за оптимальним набором клінічних і лабораторних ознак встановити ймовірність відсутності ризику розвитку ЦД, або його наявність.

Поставлена задача вирішується тим, що проводять оцінку анамнезу захворювання, антропометричних показників та результатів лабораторного обстеження, що включають визначення рівня СТГ, та розраховують функції класифікації відповідно до відсутності або

наявності ризику розвитку ЦД і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

Технічний результат - зменшення негативних наслідків розвитку ЦД серед загалу хворих на активну акромегалію за рахунок своєчасного застосування лікувально-профілактичних заходів.

- 5 Інформаційна значущість клінічних ознак визначалася методом дискримінантного аналізу [11]. За результатами обстеження 117 хворих на активну акромегалію було створено базу даних до якої входили наступні показники: вік хворих (В), тривалість донозологічного періоду захворювання (ДП), тривалість захворювання (ТЗ), ІМТ, ІОТ/ОС, рівень СТГ, імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові, індекс напруги секреторної функції підшлункової залози (НОМА2_В%),
- 10 індекс інсулінорезистентності (НОМА2ІR), креатинін (Кр) і глюкоза крові натще (ГН), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), рівень систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ, наявність ішемічної хвороби серця (ІХС). За допомогою дискримінантного аналізу була створена математична модель, яка дозволяє правильно визначати 96,5 % хворих, що можуть мати ризик розвитку ЦД. Алгоритм прогнозування
- 15 складається із розрахунку двох функцій класифікації відповідно до наявності ризику розвитку ЦД (Φ_1) або його відсутності (Φ_2) за формулами:

$\Phi_1 = -117,75 + 0,98 \cdot B - 0,007 \cdot ДП - 0,009 \cdot ТЗ - 0,19 \cdot ІМТ + 49,82 \cdot ІОТ/ОБ - 0,029 \cdot СТГ - 7,25 \cdot ІРІ + 0,09 \cdot НОМА2_В\% + 55,18 \cdot НОМА2_ІR + 0,73 \cdot Кр + 0,406 \cdot рШКФ + 0,47 \cdot САТ - 0,42 \cdot ДАТ - 16,56 \cdot ІХС$	(1)
$\Phi_2 = -112,1 + 0,93 \cdot B - 0,001 \cdot ДП - 0,03 \cdot ТЗ - 0,35 \cdot ІМТ + 46,48 \cdot ІОТ/ОБ - 0,01 \cdot СТГ - 6,25 \cdot ІРІ + 0,11 \cdot НОМА2_В\% + 46,14 \cdot НОМА2_ІR + 0,76 \cdot Кр + 0,45 \cdot рШКФ + 0,33 \cdot САТ - 0,19 \cdot ДАТ - 15,9 \cdot ІХС$	(2)

Прийняття прогностичного рішення відбувається в декілька етапів.

- 20 На першому етапі проводять клінічне обстеження хворого за наступним алгоритмом: з'ясовують вік хворого, тривалість захворювання і донозологічного періоду, наявність або відсутність ІХС, вимірюють АТ, зріст, масу тіла, ОТ, °С та підраховують ІМТ і ІОТ/ОС за формулами:

$$ІМТ = \text{вага(кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$$

- 25 $ІОТ/ОС = ОТ/ОС$

На другому етапі проводять оцінку результатів гормонального і біохімічного дослідження крові. За формулою Кокрофта-Голта [12] визначають рШКФ:

$$рШКФ = (1,22 \cdot (140 - \text{вік, роки}) \cdot \text{маса тіла, кг}) / \text{Кр, мкмоль/л}$$

Для жінок результат множать на 0.85.

- 30 З урахуванням рівня ІРІ і ГН за допомогою електронної програми для вільного користування "НОМА calculator" версія 2.2.0.1. обчислюють індекси НОМА2_ІR і НОМА2_В% [13].

На третьому етапі - з урахуванням отриманих даних за формулами 1 і 2 підраховують Φ_1 та Φ_2 .

- 35 На четвертому етапі проводять порівняння функцій Φ_1 і Φ_2 та визначають котра з них має більше значення. Прогностичне рішення приймається за вибором тієї функції класифікації, що має більше значення.

Приклад 1. Хвора П.Є.П., 32 роки (історія хвороби № 78379) була госпіталізована до II-го терапевтичного відділення клініки ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" зі скаргами на огрубіння рис обличчя, збільшення розмірів верхніх і нижніх кінцівок, втому, слабкість, біль в суглобах, помірно виражену пітливість, відсутність менструацій протягом року, постійний головний біль, головокружіння, задишку.

Анамнез хвороби. Перші скарги на збільшення розмірів кінцівок, втому, слабкість з'явилися в 1995 році. Макроаденома гіпофіза з клінічними ознаками акромегалії діагностовано в березні 2009 року. Тривалість ДП - 36 міс., ТЗ - 39 міс.

- 45 Дані об'єктивного обстеження: Зріст - 177 см, вага - 106 кг, ІМТ - 33,87 кг/м², ОТ - 104 см, °С - 119 см, ІОТ/ОС - 0,87. Тілобудова - нормостенічна. Шкіра звичайного кольору, підвищеної вологості, тургор задовільний. Кістково-суглобовий апарат - збільшені лобові і потиличний бугри, скроневі дуги, потовщені ребра, ключиці, макроренія, діастема, збільшені в розміри ступні і китиці. Діяльність серця ритмічна, АТ 113/73 мм.рт.ст.

- 50 Результати лабораторного обстеження: СТГ - 5,6 нг/мл, ІРІ - 39,46 мкМО/мл, Кр - 109 мкмоль/л, рШКФ - 110,28 мл/хв., глюкоза крові - 6,07 ммоль/л, НОМА2_ІR - 5,1 ум.од., НОМА2_В% - 202,4 ум.од.

$$\Phi_1 = -117,75 + 0,98 \cdot 32 - 0,007 \cdot 36 - 0,009 \cdot 39 - 0,19 \cdot 33,8 + 49,82 \cdot 0,87 - 0,029 \cdot 5,6 - 7,25 \cdot 39,46 + 0,09 \cdot 202,4 + 55,18 \cdot 5,1 + 0,73 \cdot 109 + 0,406 \cdot 110,28 + 0,47 \cdot 113 - 0,42 \cdot 73 - 16,56 \cdot 0 = 110,10$$

- 55 $\Phi_2 = -112,1 + 0,93 \cdot 32 - 0,001 \cdot 39 - 0,03 \cdot 36 - 0,35 \cdot 33,8 + 46,48 \cdot 0,87 - 0,01 \cdot 5,6 - 6,25 \cdot 39,46 + 0,11 \cdot 202,4 + 46,14 \cdot 5,1 + 0,76 \cdot 109 + 0,45 \cdot 110,28 + 0,33 \cdot 113 - 0,19 \cdot 73 - 15,9 \cdot 0 = 111,67$

Висновок: У хворі прогнозується збереження нормальної толерантності до глюкози. Терапевтичні заходи, спрямовані на досягнення адекватного клініко-гормонального контролю захворювання, підсилять ймовірність прогнозу.

Приклад 2. Хвора Д.В.Д., 59 років (історія хвороби № 69044) була госпіталізована до II-го терапевтичного відділення клініки ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" зі скаргами на огрубіння рис обличчя, втому, біль в суглобах і в серці, помірно виразну пітливість.

Анамнез хвороби: Акромегалію діагностовано в березні 2007 року. За даними МРТ дослідження макроаденома гіпофіза. Тривалість ДП - 99 міс., тривалість хвороби - 120 міс.

Дані об'єктивного обстеження: Зріст - 164 см, вага - 73 кг, ІМТ - 27,14 кг/м², ОТ - 87 см, °C-94 см, ІОТ/ОС - 0,93. Тілобудова - нормостенічна. Підшкірно-жирова клітковина розвинута задовільно рівномірно. Шкіра звичайного кольору, вологості, тургор задовільний. Кістково-суглобовий апарат - збільшені лобові і потиличний бугри, скроневі дуги, потовщені ребра, ключиці, макрөгения, діастема, збільшені в розмірі ступні і китиці. Діяльність серця ритмічна, АТ 153/83 мм.рт.ст.

Результати лабораторного обстеження: СТГ - 50 нг/мл, ІРІ - 17.4 мкМО/мл, Кр - 88 мкмоль/л, рШКФ - 82.65 мл/хв., глюкоза крові - 5.3 ммоль/л, НОМА2_IR-2.3 ум.од., НОМА2_%В - 147.7 ум.од.

Розрахунок функцій класифікації:

$$\Phi_1 = -117,75 + 0,98 \cdot 59 - 0,007 \cdot 99 - 0,009 \cdot 120 - 0,19 \cdot 27,14 + 49,82 \cdot 0,93 - 0,029 \cdot 50 - 7,25 \cdot 17,4 + 0,09 \cdot 147,7 + 55,18 \cdot 2,3 + 0,73 \cdot 88 + 0,406 \cdot 82,65 + 0,47 \cdot 153 - 0,42 \cdot 83 - 16,56 \cdot 0 = 129,84$$

$$\Phi_2 = -112,1 + 0,93 \cdot 59 - 0,001 \cdot 99 - 0,03 \cdot 120 - 0,35 \cdot 27,14 + 46,48 \cdot 0,93 - 0,01 \cdot 50 - 6,25 \cdot 17,4 + 0,11 \cdot 147,7 + 46,14 \cdot 2,3 + 0,76 \cdot 88 + 0,45 \cdot 82,65 + 0,33 \cdot 153 - 0,19 \cdot 83 - 15,9 \cdot 0 = 125,58$$

Висновок: У хворі існує ризик розвитку ЦД. Основу превентивних заходів щодо запобігання розвитку цього важкого хронічного ускладнення акромегалії повинні складати модифікація способу життя з метою нормалізації маси тіла, обмеження вуглеводів в добовому раціоні, проведення адекватної медикаментозної терапії акромегалії з застосуванням синтетичних аналогів соматостатину до досягнення цільового рівня СТГ в крові і використання метформіну з метою підвищення чутливості до ендогенного інсуліну.

Таким чином, розроблений спосіб допомагає здійснювати прогнозування ризику розвитку ЦД у хворих активну акромегалію, що дозволяє своєчасно застосовувати відповідні лікувально-профілактичні заходи.

Джерела інформації:

1. Colao, A. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management [Text] // A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi // Endocr. Rev.-2004.-Vol. 25, № 1.-P. 102-152.

2. AcroBel-the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects [Text] / M. Bex, R. Abs, G. T'Sjoen [et al.] // Europ. J. Endocrinol.-2007. - Vol. 157. - P. 399-409.

3. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S. Webb, R. Astorga [et al.] // Europ. J. Endocrinol.-2004. - Vol. 151, № 4. - P. 439-446.

4. Holdaway, I. M. Factors influencing mortality in acromegaly [Text] / I. M. Holdaway, R. C. Rajasoorya, G. D. Gamble // J. Clin. Endocrinol. Metabol.-2004. - Vol. 89. - P. 667-674.

5. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity [Text] / J. Lindstrom et al. / Diabetes Care.-2003. - № 26. - P. 3230-3236.

6. Пат. 2285921 Российская Федерация, МПК⁷ G01N 33/48. Способ прогнозирования развития сахарного диабета 1 типа в популяциях народов Башкортостана [Электронный ресурс] / Д. Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, О.Е. Мустафина (RU); заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации" (RU); Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук (RU) - № 2005103200/15; заявл. 08.02.05; опубл. 20.10.06. - Режим доступа: <http://www.fips.ru>.

7. Пат. 56075 Україна, МПК А61В 5/00, G01N 33/68 Спосіб визначення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу за допомогою генетичних маркерів [Текст] / Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська, Л. О. Атраментова [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Державна установа

"Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Академії медичних наук України" (UA). - № у 201007631; заявл. 18.06.10; опубл. 27.12.10, Бюл. № 24.-3 с

8. Пат. 63864 Україна, МПК А61В 5/00, G01N 33/68 Спосіб визначення групи ризику щодо розвитку цукрового діабету 2 типу за допомогою генетичних маркерів [Текст] / Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська, Л. О. Атраментова [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Академії медичних наук України" (UA). - № у 201102989; заявл. 14.03.11; опубл. 25.10.11, Бюл. № 20.-3 с

9. Пат. 50681 Україна, МПК А61В 5/00, G01N 33/68 Спосіб визначення групи ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [Текст] / Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська, Л. О. Атраментова [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Академії медичних наук України" (UA). - № у 200911392; заявл. 09.11.09; опубл. 25.06.10., Бюл. № 12. -3 с

10. Пат. 2264170 Российская Федерация МПК⁷ А61В10/00, G01N33/92 Способ прогнозирования развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / А.И. Кузин, М.А. Чередникова, А.А. Васильев, О.В. Камерер (RU); заявитель и патентообладатель Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования (RU). - № и 2003137274/14; заявл. 24.12.03; опубл. 06.10.05. - Режим доступа: <http://www.fips.ru>.

11. Armitage, P. Statistical Methods in Medical Research [Text] / P. Armitage, G. Berry. - Cambridge: University Press, 1994.-620 p.

12. Іванов, Д. Д. Хронічна хвороба нирок [Текст] // Международ, эндокринолог. журнал.-2005. - № 5. - С. 67-77.

13. <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку цукрового діабету у хворих на активну акромегалію шляхом оцінки результатів лабораторного обстеження та антропометричних показників, який **відрізняється** тим, що проводять оцінку анамнезу захворювання, а при проведенні лабораторного обстеження додатково визначають рівень соматотропного гормону в крові та розраховують функції класифікації відповідно до відсутності або наявності ризику розвитку цукрового діабету і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

30

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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