



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 94649

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 05853**

(22) Дата подання заявки: **30.05.2014**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.11.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2014, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Гриб Вікторія Анатоліївна (UA),  
Скрипко Леся Анатоліївна (UA)**

(73) Власник(и):

**Гриб Вікторія Анатоліївна,  
вул. І. Франка, 25-а/25, м. Івано-Франківськ,  
76018 (UA),  
Скрипко Леся Анатоліївна,  
вул. Пилипа Орлика, 11/27, м. Івано-  
Франківськ, 76018 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет 2 типу включає клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Серологічним методом імуноферментного аналізу проводять визначення рівня антитіл до периферичного мієлінового білка, peripheral myelin protein 22 (PMP22), в сироватці крові. При величині титру антитіл більше 9,3 пк/мл прогнозують виникнення III стадії діабетичної поліневропатії, тобто можливе утворення виразок нижніх кінцівок.

UA 94649 U



Корисна модель належить до медицини, а саме неврології та ендокринології, і може бути використана для прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Діабетична поліневропатія (ДПН) - найбільш часте ускладнення ЦД, що разом з ішемією лежить в основі розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС), що в кінцевому результаті може призводити до нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок. У 10 % випадків ЦД 2 типу діагностується після появи неврологічної симптоматики, а іноді вже на момент виникнення трофічних виразок [Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association / A.J. Boulton, A.I. Vinik, J.C. Arezzo [et al.] // Diabetes Care. - 2005. - Vol.28. - P. 956-962.]. Отже, у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН, досить актуальною задачею є попередження прогресування поліневропатії та встановлення критерію, за яким можна прогнозувати розвиток СДС. Особливо актуальним є пошук прогностичного маркеру виникнення тяжкого ступеня поліневропатії.

За класифікацією ступеня тяжкості ДПН Dyck P.J., Thomas P.K. (1999) виділяють: 0 стадію, при якій об'єктивних даних за невропатію немає; I стадія - досимптомна ДПН з об'єктивними ознаками ураження периферичних нервів; II стадія - симптоматична поліневропатія: IIA стадія - легка невропатія, при якій наявні суб'єктивні симптоми у поєднанні з позитивними результатами неврологічних тестів; IIB стадія - помірна невропатія, при якій присутні ознаки IIA стадії в поєднанні із слабкістю тильних згиначів стопи більше, ніж 50 %; III стадія - важка невропатія: поява виразок, гнійно-некротичних ускладнень, ампутація [Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy: section III / P.J. Dyck, P.J.B. Dyck. In: Diabetic Neuropathy. / P.J. Dyck, Dyck P.J.B., P.K. Thomas eds. - 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. - P. 255-278.].

У даний час діагностика досимптомних стадій ДПН ґрунтується на дослідженні чутливих і електродіагностичних тестів [Діабетична периферична сенсомоторна невропатія. Патогенез, клініка, діагностика / І.В. Гурьева, Е.Ю. Комелягіна, І.В. Кузіна. М., 2000. Центр "Діабетична стопа" Міжнародної програми "Діабет"]. За допомогою електронейроміографії при досимптомних стадіях ДПН можна виявити зниження провідності нервового імпульсу чутливими і руховими периферичними нервами; зниження амплітуди нервово-м'язових індукованих потенціалів. Проте дані зміни неспецифічні і можуть відзначатися при іншій нервово-м'язовій патології.

Відомим способом діагностики ступеня тяжкості симптомних стадій ДПН є шкала Загального Симптоматичного Розрахунку - Total Symptom Score (TSS) [Ziegler D. Diagnosis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy / D. Ziegler // Diabetic Medicine. - 1996. - Vol. 13. - P. 34-38]. Оцінюють основні скарги, які пред'являють хворі на ДПН: біль, печію, заніміння і парестезії. Кожен із симптомів оцінюють за інтенсивністю і частотою. Інтенсивність кожного симптому поділяють на 4 ступені вираженості. Частота симптому має 3 градації - рідкісну, часту і постійну. Поєднання різної інтенсивності і частоти виражається в балах від 0 до 3,66. Кожен з 4-х симптомів оцінюється за шкалою, потім бали підсумовують. Сума балів за шкалою варіює від 0 до 14,65.

Недоліком цієї шкали є тривала, іноді заплутана сумація балів. Іноді хворі не відмічають негативних суб'єктивних відчуттів, пов'язаних з проявами діабетичної поліневропатії, і нерідко ЦД у цих пацієнтів діагностують вже на стадії виразок або нетравматичної ампутації пальців / стопи, що становить III стадію ДПН (за класифікацією P.J. Dyck et P.K. Tomas (1999)).

Інший спосіб діагностики ступеня тяжкості симптомних стадій ДПН ґрунтується на аналізі суб'єктивних ознак за шкалою Нейропатичного Симптоматичного Розрахунку (НСР) [Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics / P.J. Dyck // Muscle Nerve. - 1988. - Vol. 11. - P. 21-32]. Для підрахунку НСР рекомендується заповнення опитувальника, в якому проводиться аналіз наявності і вираженості наступних симптомів: парестезії, печії, заніміння, болю, судом, гіперестезії. Кожному симптому привласнюється бал: 0 балів - при відсутності даної скарги, 1 бал - за наявності симптому і 2 бали - при посиленні симптоматики вночі. Загальна сума балів 4-6 трактується як початковий ступінь вираженості ДПН, 7-12 балів - помірний ступінь, 13-18 - виражений.

Відомим способом кількісної оцінки об'єктивних проявів ДПН є шкала Нейропатичного дисфункціонального розрахунку (НДР), розроблена M.J. Young і рекомендована дослідницькою групою Neurodiab при Європейській асоціації з вивчення діабету [A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population / M.J. Young, A.J.M. Boulton, A.F. Macleod [et al.] // Diabetologia. - 1993. - Vol. 36. - P. 150-154]. Досліджують сухожилкові рефлексі: колінні, ахілові. Для визначення рівня порушення тактильної чутливості застосовують волокна бавовняної вати, поріг больової чутливості визначають за допомогою тупої голки Neurotips, температурної чутливості - ідентифікатора Thio-

Therm, при вивченні вібраційної чутливості застосовують 8-градуирований камертон (128 Гц). Сума результатів НДР відповідає певному ступеню ДПН: 0-4 бали - відсутня або початкова, 5-13 - помірна невропатія, 14-28 балів - виражена невропатія, група ризику СДС.

Недоліки способу полягають у тому, що для дослідження вимагається діагностичне обладнання та спеціальні навички і, отже, не може бути рекомендованим для широкого застосування лікарями загального профілю і ендокринологами.

За допомогою зазначених шкал можна встановити ступінь тяжкості ураження периферичних нервів у хворих на ЦД, але їхнім недоліком є неможливість прогнозувати ступінь прогресування, визначення часу, коли може спостерігається утворення виразок.

Найбільш близьким до корисної моделі, що заявляється, є спосіб, який використовується для прогнозування виникнення ДПН у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Суть способу полягає в тому, що в периферичній крові серологічним методом досліджують рівень мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) і при його величині більше 9000 пг/мл діагностують досимптомну стадію ДПН, результатом чого є розробка високочутливого і точного способу прогнозування виникнення симптомної стадії ДПН при ЦД 1 типу.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки чутливого методу прогнозування тяжкого ступеня ДПН - III стадії, а саме: СДС, - у хворих на ЦД 2 типу.

Поставлена задача вирішується тим, що у пацієнтів серологічним методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначають рівень антитіл до периферичного мієлінового білка, peripheral myelin protein 22 (PMP22), в сироватці крові, і при величині титру антитіл більше 9,3 пк/мл, визначене дискримінантним аналізом, прогнозують виникнення III стадії ДПН, тобто можливе утворення виразок нижніх кінцівок у хворих на ЦД 2 типу.

Вибір показника титру антитіл до PMP22 як маркера прогнозування ступеня тяжкості ДПН не випадковий. Мембранний білок складається із 160 амінокислот. Синтезується шваннівськими клітинами і є основним компонентом мієліну в периферичній нервовій системі. Порушення функціонування PMP22 призводять до ураження периферичних нервів [Characterisation of autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies / M.F. Ritz, J. Lechner-Scott, R.J. Scott [et al.] // J Neuroimmunol. 2000. - Vol. 104(2). - P. 155-63]. Патологічні зміни при ЦД включають дисфункцію нейронів, шваннівських клітин, дегенерацію аксонів рухових та сенсорних стовбурів нервів, демієлінізацію нейронів [Single-fiber conduction velocity test allows earlier detection of abnormalities in diabetes / L. Padua, E. Stalberg, P. Caliandro [et al.] // Muscle Nerve. - 2011. - Vol. 43. - P. 652-656]. Відомо, що ведучим патогенетичним механізмом у виникненні ДПН є окислювальний стрес, який може бути одним із потенційних детермінантів демієлінізації, оскільки призводить до окиснення ліпідів та окисної модифікації білків важливих структурних складових мієліну, що є дуже чутливими до окиснення. Нашими дослідженнями встановлено, що в практично здорових людей титр антитіл до PMP22 становить  $-0,42 \pm 0,53$  пк/мл. У хворих з симптомною стадією ДПН показник PMP22 вище 9,3 пк/мл свідчить про можливість виникнення трофічних розладів, зокрема виразок, що сприятиме призначенню вчасної адекватної терапії, а відтак підвищенню якості життя хворих на ЦД 2 типу.

Використання способу прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на ЦД 2 типу, що заявляється, ілюструється наступними прикладами конкретного здійснення.

Приклад 1.

Хворий К., 1958 р.н., перебував на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з 08.05.13 р по 20.05.13 р., історія хвороби № 974913. Глікозильований гемоглобін становив 8,2 %, що свідчило про декомпенсацію ЦД 2.

Клінічний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, інсулінопотребуючий, середньої тяжкості, ст. декомпенсації. Діабетична поліневропатія, IIA стадія, вегетативно-сенсорна форма, з больовим синдромом. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, ХАН I-II ст. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей.

Скарги: періодичний біль в ногах пекучого характеру, частіше в стані спокою та вночі, часто - відчуття поколювання в стопах, періодичні судомні в м'язах ніг, заніміння стоп.

Анамнез: ЦД 2 типу діагностований у 2004 році. Періодично (1-2 рази на рік) проходив курс відновного лікування.

Об'єктивно: спостерігалось лущення шкіри стопи, гіперкератоз, розташований на шкірі дистальної фаланги підошовної поверхні I пальця і в ділянці міжфалангових суглобів пальців (tiptoe ulcer pressure syndrome), на тильній поверхні стоп та медіальній поверхні гомілково-ступневих суглобів атрофічні пігментні плями, кінцівки на дотик теплі, похолодання шкіри спостерігалось лише на пальцях обох стоп.

Неврологічний статус: колінні та ахілові рефлексі відсутні D і S, зниження вібраційної чутливості до 6-7 сек. на першому пальці стопи обох ніг, розлади больової чутливості з

елементами гіперпатії. Порушень тактильної, температурної чутливості не виявлено. За шкалою НСР у хворого виявлено важкий ступінь важкості ДПН (14 балів), НДР - помірний ступінь (11 балів). Титр антитіл до РМР22 в сироватці даного пацієнта склав 3,42 пк/мл. Це свідчило про низьку ймовірність прогресування ДПН і виникнення III стадії, тобто трофічно-некротичних змін шкіри на ногах. Через 6 місяців при плановому поступленні не було виявлено негативної динаміки при клінічному та функціональному обстеженні, що дозволило зробити висновок про сприятливий перебіг ДПН у даного пацієнта.

#### Приклад 2.

Хворий В., 1951 р.н., перебував на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з 13.05.13 р. по 24.05.13 р., історія хвороби № 977813. Глікозильований гемоглобін - 8,3 % свідчив про субкомпенсацію ЦД.

Клінічний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, інсулінопотребуючий, середньої важкості, ст. субкомпенсації. Діабетична дистальна симетрична поліневропатія, IIB стадія, вегетативно-сенсорна форма. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, ХАН I ст. Діабетична ангіопатія обох очей.

При госпіталізації хворий пред'являв скарги на біль в ногах, що посилювався вночі, поколювання в стопах, неприємне відчуття при дотику білизни, особливо під час нічного сну, періодичні судомні в м'язах ніг, їх заміління, а також набряклість стоп, внаслідок чого не міг взутися у звичне взуття, відчуття ходи по м'якій поверхні, що супроводжувалось нестійкістю.

Анамнез: цукровий діабет 2 типу діагностований у 2001 році. Періодично (1-2 рази на рік) проходить курс відновного лікування.

Об'єктивно: гіперкератоз, розташований на шкірі дистальної фаланги підошовної поверхні I пальця і в ділянці тилу міжфалангових суглобів пальців, симетричний ангідроз на тлі витонченої шкіри тилу стоп та нижньої частини гомілок, лущення шкіри в цій ділянці, атрофічні пігментні плями на гомілках, незначне посилення рисунку підшкірних вен. Кінцівки на дотик були теплими.

При дослідженні неврологічного статусу відмічена арефлексія на обох ногах, зниження вібраційної чутливості до 6 балів на першому пальці стопи обох ніг, розлади больової чутливості та температурної чутливості.

За шкалою TSS отримано 9,32 балів, що відповідало помірному ступеню тяжкості ДПН, цей факт підтверджувався даними об'єктивної оцінки - шкали НДР (13 балів) та даними електронейроміографії. Титр антитіл до РМР22 в сироватці даного пацієнта склав 18,3 пк/мл. Клінічне спостереження в динаміці, при повторній плановій госпіталізації через 7 місяців виявило 9,98 бали за шкалою TSS, 15 балів за шкалою НДС, негативну динаміку за даними ЕНМГ дослідження.

Таким чином, з наведених прикладів можна зробити висновок, що підвищення рівня антитіл до периферичного мієлінового білка при IIA та IIB стадіях ДПН дозволяє прогнозувати наростання ступеню тяжкості ДПН в динаміці і потребує проведення превентивної патогенетичної терапії.

Запропонована методика визначення титру антитіл до РМР22 в сироватці крові дозволяє з високою діагностичною точністю спрогнозувати ступінь прогресування та тяжкість ДПН не тільки на основі скарг хворих на ЦД 2 типу та даних електрофізіологічних методів дослідження, що дає можливість більш ретельно виділити хворих з високим ризиком СДС і шляхом цілеспрямованої терапії попередити прогресування ураження периферійних нервів та можливу ампутацію в перспективі.

Спосіб прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет 2 типу, що заявляється, відрізняється тим, що у пацієнтів серологічним методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначають рівень антитіл до периферичного мієлінового білка, peripheral myelin protein 22 (РМР22), в сироватці крові і при перевищенні показника більше 9,3 пк/мл прогнозують ступінь прогресування та тяжкість ДПН.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет 2 типу, що включає клініко-лабораторні та інструментальні дослідження, який **відрізняється** тим, що серологічним методом імуноферментного аналізу проводять визначення рівня антитіл до периферичного мієлінового білка, peripheral myelin protein 22 (РМР22), в сироватці крові, і при величині титру антитіл більше 9,3 пк/мл прогнозують виникнення III стадії діабетичної поліневропатії, тобто можливе утворення виразок нижніх кінцівок.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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