



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98953

(13) U

(51) МПК

G01N 33/493 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21) Номер заявки: **u 2014 13268**(22) Дата подання заявки: **11.12.2014**(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **12.05.2015**(46) Публікація відомостей **12.05.2015, Бюл.№ 9**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

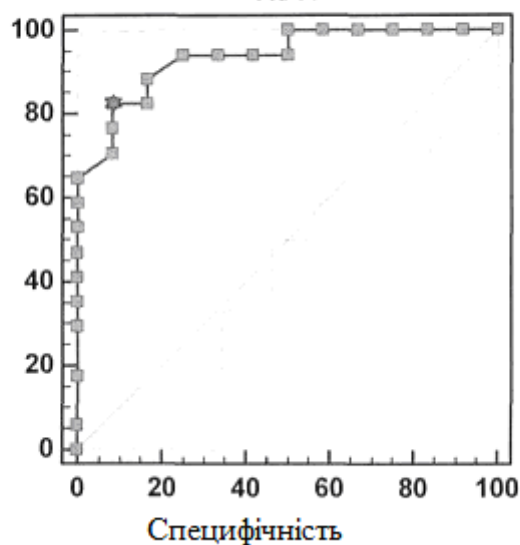
**Колесник Микола Олексійович (UA),  
Степанова Наталя Михайлівна (UA),  
Аблогіна Олена Валеріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",  
вул. Дегтярівська, 17-в, м. Київ, 04050 (UA)****(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ****(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, що включає визначення тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини ( $K_t/V$ ), причому додатково встановлюють зворотний асоціативний зв'язок між розрахованим показником  $K_t/V$  та наявністю полінейропатії, діагностованої за результатами неврологічного обстеження, і на підставі цього за показником  $K_t/V$  0,3 і менше, з імовірністю 86,2 %, прогнозують розвиток периферичної полінейропатії.

Чутливість

 $K_t/V_r$ 

Специфічність

UA 98953 U



Спосіб належить до галузі медицини, а саме до нефрології, та може бути використаний для прогнозування розвитку полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються перитонеальним діалізом.

Соматоневрологічні ураження у хворих, які лікуються нирковою замісною терапією, є однією з актуальних медико-соціальних проблем, зважаючи на їх розповсюдженість та вплив на якість життя і працездатність пацієнтів. Неврологічні ускладнення, як на рівні центральної нервової системи, так і на периферичному рівні, виникають майже в усіх хворих на хронічну хворобу нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації, меншою за 12 мл/хв. Полінейропатія є одним з найбільш частих неврологічних ускладнень (від 60 % до 100 %) з боку периферичної нервової системи у хворих на перитонеальному діалізі. Клінічно уремична полінейропатія не відмінна від полінейропатії неуремічного походження, як-то у хворих на цукровий діабет, і характеризується симетричними моторними і сенсорними ураженням дистальних відділів нижніх кінцівок. Поряд з чутливими розладами (оніміння, парестезії і т.п.) та порушенням вібраційної чутливості у хворих можуть виникати рухові розлади, втрачається сухожильні, в першу чергу ахіллові рефлекс; на пізніх стадіях розвивається атрофія м'язів. Несвоєчасна діагностика полінейропатії може призвести до синдрому діабетичної стопи та ампутацій кінцівок.

Сучасна діагностика полінейропатії базується на загальноклінічному обстеженні неврологічного статусу та нейрофізіологічних методах дослідження. Вірогідність виявлення полінейропатії за допомогою традиційного неврологічного обстеження не перевищує 75,5 %, за застосування нейрофізіологічних методів, зокрема викликаного шкірного вегетативного потенціалу, сягає 90 %. Проте, ураження периферичної нервової системи, як правило, розвивається задовго до часу його первинної діагностики. У повсякденній клінічній практиці полінейропатію діагностують лише на пізніх стадіях розвитку, що утруднює її терапію. Саме тому, прогнозування розвитку та рання діагностика полінейропатії є актуальною медичною проблемою.

На сьогодні розроблено декілька способів діагностики та прогнозування розвитку полінейропатії на основі визначення генетичних факторів ризику. Проте усі дослідження припадають на групу хворих на цукровий діабет, тоді як робіт, присвячених цій проблемі у пацієнтів на перитонеальному діалізі, немає.

Відомий спосіб прогнозування ризику розвитку мікросудинних ускладнень та полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу (1), що включає сукупну оцінку генотипних та фенотипних факторів ризику полінейропатії за допомогою регресійної математичної моделі.

Недоліком способу є те, що в основі прогнозування лежить лише кількісний аналіз спадкової обтяженості за рівнями С-пептиду та глюкози крові, не враховуючи функціональний стан нирок, що є актуальним для хворих на перитонеальному діалізі.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є загальновідомий спосіб оцінки адекватності перитонеального діалізу (2), взятий за прототип, який включає визначення тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини -  $K_t/V$  та за отриманим показником визначають достатність діалізу.

Недоліком способу є недостатність застосування цього показника для прогнозування полінейропатії.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, шляхом визначення кореляції між розрахованим показником  $K_t/V$  та наявністю полінейропатії, діагностованої за результатами неврологічного обстеження, та встановлення між ними зворотного асоціативного зв'язку, що дало підставу для визначення можливості прогнозування розвитку полінейропатії із застосуванням багатофакторного аналізу з використанням бінарної логістичної регресії (з високою якістю створеної регресійної моделі), при цьому, ризик розвитку полінейропатії нижніх кінцівок у хворих на перитонеальному діалізі зі значенням  $K_t/V \leq 0,3$  у 10,7 разів вищий, ніж за показника  $\geq 0,3$ .

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, що включає визначення тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини ( $K_t/V$ ), згідно з корисною моделлю, додатково встановлюють зворотний асоціативний зв'язок між розрахованим показником  $K_t/V$  та наявністю полінейропатії, діагностованої за результатами неврологічного обстеження, і на підставі цього за показником  $K_t/V$  0,3 і менше, з імовірністю 86,2 % прогнозують розвиток периферичної полінейропатії.

Спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, виконують наступним чином: у сироватці крові та добовій сечі визначають концентрацію сечовини, об'єм розподілення сечовини визначають за загальновідомою

формулою Watson (3), за отриманими показниками розраховують  $Kt/V$ , використовуючи наступну формулу:

$$Kt/V = (U_{r_u}/U_{r_p} \times V_d) / V_{urea} \times 7,$$

де:

- 5  $U_{r_u}$  - концентрація сечовини у сечі;  
 $U_{r_p}$  - концентрація сечовини у крові;  
 $V_d$  - об'єм добової сечі;  
 $V_{urea}$  - об'єм розподілення сечовини.

- 10 Проводять кореляцію між розрахованим показником  $Kt/V$  та наявністю полінейропатії, діагностованої за результатами неврологічного обстеження, та встановлюють між ними зворотний асоціативний зв'язок, який становить  $r = -0,75$  ( $p < 0,0001$ ), що дало підставу для визначення можливості прогнозування розвитку полінейропатії із застосуванням багатофакторного аналізу з використанням бінарної логістичної регресії, де як залежний чинник використовують дихотомічну змінну - полінейропатію: за її наявності приймають 1, за відсутність - 0, показник  $Kt/V$  введений як коваріаційна змінна.

Дані застосування  $Kt/V$  для прогнозування розвитку полінейропатії у пацієнтів, які лікуються перитоніальним діалізом пояснюють ілюстративними матеріалами, де на кресленні представлені їх операційні характеристики.

- 20 Апробацію запропонованого способу проведено у відділі нефрології та діалізу ДУ "Інститут нефрології НАМН України" у 40 пацієнтів, з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом не менше 3 місяців (медіана склала 14,4 (11,3-24), з яких 27 (67,5 %) чоловіків та 13 (13,5 %) жінок, вік хворих у середньому становив  $49,3 \pm 12,7$ . Лікування перитонеальним діалізом здійснюють, використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36 % і 2,27 %. Пацієнти, які перенесли перитоніт за останні 3 місяці, у дослідження не включалися.

Встановлена висока якість (86,2 %) створеної регресійної моделі ( $\chi^2 = 20,5$ ;  $p = 0,01$ ), а відношення шансів розвитку полінейропатії у хворих на перитонеальному діалізі зі значенням  $Kt/V \leq 0,3$  становить 10,7 (95 % довірчий інтервал 1,6-72) (табл. 1). Тобто, у хворих зі значенням  $Kt/V \leq 0,3$  ризик розвитку полінейропатії у 10,7 разів вищий, ніж за показника  $\geq 0,3$ .

Таблиця 1

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення значущості асоціації  $Kt/V$  та полінейропатії

Полінейропатія	Прогнозовані результати (n)		вірно передбачені результати у %
	ні	так	
ні	8	2	85
так	3	27	88,8
Коректно згруповані результати			86,2

- 35 Порогове значення  $Kt/V$  та операційні характеристики його застосування як предиктора розвитку уремичної полінейропатії у хворих на перитонеальному діалізі визначають за допомогою ROC аналізу, дані якого представлені в таблиці 2 та кресленні і свідчать, про те, що у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом, з імовірністю 86,2 % можна прогнозувати розвиток полінейропатії нижніх кінцівок за значенням показника  $Kt/V \leq 0,3$ . Чутливість діагностичного методу становить 82,4 %, специфічність - 91,7 %.

Наводимо клінічні приклади застосування запропонованого способу.

Приклад 1

- 40 Хворий Микола Л., 38 років, амб. к. № 10. Діагноз: Хронічна хвороба нирок VД стадії: гломерулонефрит, перитонеальний діаліз (з 13.03.14). Артеріальна гіпертензія. Анемія. Розрахунок показнику тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини за показниками:  $U_{r_u}$  - 45,02 ммоль/л;  $U_{r_p}$  - 15,13 ммоль/л;  $V_d$  - 0,2 літри;  $V_{urea}$  - 40,8 літрів;  $Kt/V = (45,02/15,13 \times 0,2)/40,8 \times 7 = 0,1$ . При застосуванні способу, що заявляється визначено, що
- 45 показник  $Kt/V$  становить 0,1. Тобто, за таким розрахованим значенням  $Kt/V$  з ймовірністю 86,2 % можна прогнозувати розвиток полінейропатії. Під час неврологічного обстеження було виявлено наявність периферичної полінейропатії та необхідність призначення відповідного лікування.

Прогностична ефективність  $Kt/V$ 

Площа під ROC кривою (Area Under Curve-AUC)	
AUC	0,93±0,04
95 % ДІ	0,78-0,99
Z-тест	10,2
p	<0,0001
Оптимальний критерій (порогове значення ІОС)	
Індекс Юдена	0,7
Асоційований критерій	≤0,3
Порогове значення	≤0,3
Чутливість	82,4 %
Специфічність	91,7 %

## Приклад 2

Хворий Павло М, 70 років, амб. к. № 27. Діагноз: Хронічна хвороба нирок УД стадії: гломерулонефрит, перитонеальний діаліз (з 27.11.13). Артеріальна гіпертензія. Анемія. Застосування запропонованого способу визначило, що  $Kt/V$  дорівнює 0,64:  $U_{r_u}$ -50,4 ммоль/л;  $U_{r_p}$ -20,6 ммоль/л;  $V_d$ -1,5 літри;  $V_{urea}$ -46,5 літрів;  $Kt/V=(50,4/20,6 \times 1,5)/46,5 \times 7=0,64$ . Оскільки цей показник більший за 0,3, можна виключити розвиток полінейропатії та не призначати додаткову терапію, дослідження неврологічного статусу підтвердило відсутність ознак полінейропатії у даного хворого.

Наведені приклади свідчать про те, що застосування способу, що пропонується, дозволить об'єктивно, індивідуально у кожного пацієнта здійснити прогнозування розвитку периферичної полінейропатії і завчасно провести профілактичні заходи та попередити можливий несприятливий перебіг захворювання.

Таким чином, спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, дає можливість визначення тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини - показника дози діалізу, розрахунок якого є необхідним в усіх хворих для визначення адекватності перитонеального діалізу, одночасно надає можливість прогнозу розвитку полінейропатії, є простим у виконанні, безпечним, добре відтворюваним, що сприяє можливості його використання у будь-якому діалізному центрі та високоінформативним: чутливість способу становить 82,4 %, специфічність - 91,7 %.

## Джерела інформації:

1. Прогнозирование риска развития микрососудистых осложнений и полинейропатии при сахарном диабете 2 типа / Ковалевская В.Т., Батюшин М.М., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Рудакова Ю.А. // Сахарный диабет.-2007. - № 2. - С. 29-31.

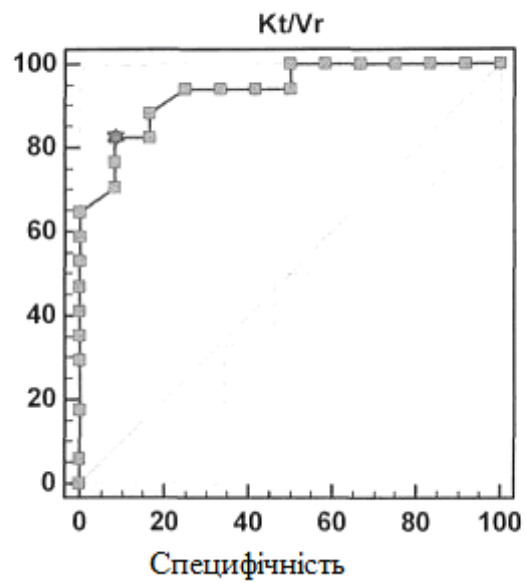
2. Seok Joon Shin. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels of patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis / Seok Joon Shin, Sungjin Chung, Hyung Wook Kim, Ho Cheol // Kidney Research and Clinical Practice-2012. - V. 31. - Is. 2. - P. 26 (прототип).

3. NKF KDOQI 2006 updates clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access / The American Journal of Kidney Diseases.-2006.-48 (supplement 1).P. 1-322.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку полінейропатії у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, що включає визначення тижневого залишкового ниркового кліренсу сечовини ( $Kt/V$ ), який **відрізняється** тим, що додатково встановлюють зворотний асоціативний зв'язок між розрахованим показником  $Kt/V$  та наявністю полінейропатії, діагностованої за результатами неврологічного обстеження, і на підставі цього за показником  $Kt/V$  0,3 і менше, з імовірністю 86,2 %, прогнозують розвиток периферичної полінейропатії.

Чутливість




---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601