



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013157893/15, 25.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.12.2013

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2015 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.07.2015 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2320272 C1, 27.03.2008. RU 2138053 C1, 20.09.1999. RU 97114331 A, 20.06.1999. MICHAEL J. FOWLER. Microvascular and macrovascular complications of diabetes // Clinical diabetes. 2011, v.29, 3, с.116-122

Адрес для переписки:

672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ГБОУ ВПО
Читинская государственная медицинская
академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

**Богомолова Ирина Кимовна (RU),
Михно Виктория Александровна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования Читинская
государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения РФ (RU)**

**(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ МИКРОСОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА У ДЕТЕЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу прогнозирования риска раннего развития микрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа. Сущность способа состоит в том, что определяют длительность заболевания в годах, возраст больного в годах, содержание десквамированных эндотелиальных клеток, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, коэффициент атерогенности, уровень гликированного гемоглобина, среднесуточный уровень гликемии, проводят линейный регрессионный анализ и

рассчитывают коэффициент риска раннего развития микрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа (P) по формуле. При значении коэффициента ≥ 1 прогнозируют высокий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года, а при значении коэффициента < 1 прогнозируют низкий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года. Использование заявленного способа позволяет повысить точность прогнозирования микрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа. 2 табл., 2 пр.

RU 2 557 928 C 2

RU 2 557 928 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013157893/15, 25.12.2013**(24) Effective date for property rights:
25.12.2013

Priority:

(22) Date of filing: **25.12.2013**(43) Application published: **27.06.2015** Bull. № 18(45) Date of publication: **27.07.2015** Bull. № 21

Mail address:

**672090, g.Chita, ul. Gor'kogo, 39a, GBOU VPO
Chitinskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Bogomolova Irina Kimovna (RU),
Mikhno Viktorija Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija Chitinskaja gosudarstvennaja
meditsinskaja akademija Ministerstva
zdravookhranenija RF (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF RISK OF EARLY MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF TYPE I DIABETES MELLITUS IN CHILDREN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to a method for the prediction of a risk of early microvascular complications in the children suffering from type 1 diabetes mellitus. The substance of the method consists in defining a duration of the diseases in years, the patient's age in years, a desquamated endothelial cell count, high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides, atherogenic index, glycohaemoglobin, average daily glycaemic level; making a linear regression analysis and

calculating a risk ratio (R) of early microvascular complications in the children suffering from type 1 diabetes mellitus by formula. If the risk ratio is ≥ 1 , the high risk of early microvascular complications during one year is predicted; the ratio < 1 shows the low risk of microvascular complications during one year.

EFFECT: using the declared method enables increasing the prediction accuracy of microvascular complications in the children with type 1 diabetes mellitus.

2 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к эндокринологии, и может быть использовано для прогнозирования степени риска раннего развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа (диабетической нефропатии, диабетической нейропатии) у детей.

5 Количество больных сахарным диабетом на планете превышает 200 миллионов человек, каждые 15-20 лет их число в мире удваивается [1]. Заболевание является ведущей причиной инвалидности и смертности в результате развития сосудистых осложнений. На возникновение микрососудистых осложнений влияет ряд факторов. Установлено, что превышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% сверх 8% на
10 протяжении трех месяцев увеличивает риск развития микроангиопатий на 40-50% [1]. У пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа микрососудистые осложнения встречается в 2%, тогда как через 5 лет от начала заболевания - в 47% случаев [2]. Следует отметить, что диабетическая полинейропатия чаще развивается у лиц мужского пола [3].

15 Известен способ прогнозирования диабетической нефропатии [4], основанный на определении факторов риска, имеющих прогностическое значение: диастолическое артериальное давление (АДд) в мм рт.ст., исходное значение соотношения систолидиастолических скоростей в дуговых почечных артериях (V_{max}/V_{min}), HbA1c, содержание триглицеридов (ТГ) сыворотки крови. Вероятность развития диабетической
20 нефропатии определяют по формуле:

$$D = -207,116 \times V_{max}/V_{min} - 28,659 \times \text{HbA1c} - 3,068 \times \text{АДд} - 20,079 \times \text{ТГ}.$$

При величине D меньше -844,07 прогнозируют развитие диабетической нефропатии в течение года.

Недостатком данного способа является возможность прогнозирования развития
25 только диабетической нефропатии, без учета возможности развития других микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа.

Прототипом взят способ прогнозирования течения сахарного диабета 1 типа [5], основанный на выявлении факторов риска после проведения клинического обследования
30 больного, определения биохимических показателей крови. Устанавливают прогностические факторы риска, такие как возраст, уровень антиокислительной активности, содержание общих липидов, концентрацию диеновых конъюгатов, а прогностические значения факторов риска (F_1, F_2, F_3, F_4) определяют по формулам:

$$F_1 = -21,84 + 1,33 \times a_1 + 0,59 \times a_2 + 0,14 \times a_3 - 0,94 \times a_4;$$

$$35 F_2 = -49,72 + 2,04 \times a_1 + 1,64 \times a_2 + 0,44 \times a_3 - 1,19 \times a_4;$$

$$F_3 = -8,06 + 0,75 \times a_1 + 1,61 \times a_2 - 0,22 \times a_3 - 0,26 \times a_4;$$

$$40 F_4 = -6,82 + 0,64 \times a_1 - 0,85 \times a_2 + 0,30 \times a_3 - 0,37 \times a_4;$$

соответственно, где a_1 - количество полных лет, a_2 - антиокислительная активность (у.ед.), a_3 - содержание общих липидов (г/л), a_4 - концентрация диеновых конъюгатов
(мкмоль/л).

При $F_1 > F_2, F_3, F_4$ или $F_2 > F_1, F_3, F_4$ прогнозируют высокий риск раннего развития микрососудистых осложнений, а при $F_3 > F_1, F_2, F_4$ или $F_4 > F_1, F_2, F_3$ прогнозируют развитие микрососудистых осложнений, соответствующих длительности заболевания.

Недостатком данного способа является сложность расчета прогностически значимых
45 факторов риска, с одной стороны, а с другой, сложному анализу подвергаются не все факторы, способствующие развитию микрососудистых осложнений, что снижает точность прогнозирования.

Для упрощения способа и повышения точности прогнозирования развития

микрососудистых осложнений у детей определяют уровень триглицеридов (ммоль/л), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ, $\times 10^4$ /л), гликированного гемоглобина (%), среднесуточный уровень гликемии (ммоль/л), концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ммоль/л), общего холестерина (ОХС, ммоль/л), коэффициент атерогенности (КА), длительность заболевания (годы), возраст ребенка (годы). Затем проводят линейный регрессионный анализ и рассчитывают коэффициент риска раннего развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей (Р) по формуле:

$$P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E; \text{ где}$$

$$R \text{ (константа)} = 3,07$$

$$A = 0,14 \times \text{возраст больного (год)}$$

$$D = 0,22 \times \text{длительность заболевания (год)}$$

$$G = 0,066 \times \text{средний уровень гликемии (ммоль/л)}$$

$$O = 0,29 \times \text{уровень общего холестерина (ммоль/л)}$$

$$L = 0,14 \times \text{уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)}$$

$$T = 2,27 \times \text{уровень триглицеридов (ммоль/л)}$$

$$K = 0,2 \times \text{коэффициент атерогенности}$$

$$N = 0,15 \times \text{содержание гликированного гемоглобина (\%)}$$

$$E = 0,11 \times \text{содержание десквамированных эндотелиоцитов (клеток, } \times 10^4/\text{л)}$$

При значении коэффициента ≥ 1 прогнозируют высокий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года. Если коэффициент будет менее 1, то прогнозируют низкий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года.

Предлагаемый способ осуществляется следующим образом. Проводят клиническое обследование больного (устанавливают длительность заболевания, возраст ребенка). Определяют биохимические показатели крови: уровень триглицеридов, концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности и общего холестерина (исследование проводят ферментативными методами с использованием диалектикумов для определения липопротеидов сыворотки крови человека), содержание десквамированных эндотелиоцитов (определяют по методу Nladovcs в модификации Н.Н. Петрищева [6; 7]), содержание гликированного гемоглобина, среднесуточный уровень гликемии (рассчитывают на основании гликемического профиля крови как среднее арифметическое по 5 замерам в течение суток). Исходя из содержания триглицеридов в крови рассчитывают $КА:КА=(ОХС-ХС \text{ ЛПВП})/ХС \text{ ЛПВП}$.

Для установления прогностического значения факторов риска проводят линейный регрессионный анализ. Затем рассчитывают коэффициент риска развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей (Р) по формуле: $P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E$, где

$$R \text{ (константа)} = 3,07$$

$$A = 0,14 \times \text{возраст больного (год)}$$

$$D = 0,22 \times \text{длительность заболевания (год)}$$

$$G = 0,066 \times \text{средний уровень гликемии (ммоль/л)}$$

$$O = 0,29 \times \text{уровень общего холестерина (ммоль/л)}$$

$$L = 0,14 \times \text{уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)}$$

$$T = 2,27 \times \text{уровень триглицеридов (ммоль/л)}$$

$$K = 0,2 \times \text{коэффициент атерогенности}$$

$$N = 0,15 \times \text{содержание гликированного гемоглобина (\%)}$$

$E = 0,11 \times$ содержание десквамированных эндотелиоцитов (клеток, $\times 10^4/\text{л}$)

Если в результате расчета получено число ≥ 1 , то прогнозируют высокий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года. Если в результате расчета получено число < 1 , то прогнозируют низкий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года. Факторы риска включены в анализ на основе их вклада в формирование осложнений (таблица 1), который установлен с помощью дисперсионного анализа.

Таблица 1

Вклад показателей в формирование осложнений

Показатель	SS	p
ТГ, ммоль/л	8,83*	0,000
Длительность заболевания, годы	6,03*	0,002
ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$	2,42*	0,003
Возраст больного, годы	2,34*	0,04
HbA1c, %	1,05	0,14
Средний уровень гликемии, ммоль/л	0,54	0,3
ОХС, ммоль/л	0,36	0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,029	0,8
КА	0,006	0,9

Примечание: * - уровень значимости p критерия Фишера $< 0,05$.

Предлагаемый способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1: Больной К. Поступил в отделение эндокринологии на плановую госпитализацию с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа, фаза декомпенсации без кетоза, средней степени тяжести, неосложненный, длительность заболевания 6 лет. Мальчик, 11 лет 2 мес., длительность заболевания сахарным диабетом 1 типа 6 лет 3 мес. Жалоб не предъявляет. Средний уровень гликемии составил 12,53 ммоль/л, содержание HbA1c - 9,1%, концентрация ТГ - 1,54 ммоль/л, ОХС - 4,68 ммоль/л, ХС ЛПВП - 2,99 ммоль/л, КА равнялся 0,565, количество десквамированных эндотелиоцитов составило $13 \times 10^4/\text{л}$. При инструментальном и лабораторном обследовании микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа не выявлено.

Рассчитываем риск развития микрососудистых осложнений по формуле:

$$P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E=3,07-0,14 \times 11,16+0,22 \times 6,24+0,066 \times 12,53-0,29 \times 4,68-0,14 \times 2,99-2,27 \times 1,54+0,2 \times 0,565+0,15 \times 9,1+0,11 \times 13=1,35 \quad 1,35 > 1$$

Больной относится к группе с высоким риском развития микрососудистых осложнений в течение года. Мальчик получал традиционную терапию. При повторной плановой госпитализации (через 10 месяцев) на основании данных электромиографии установлено развитие диабетической полинейропатии.

Пример 2: Мальчик, 10 лет 2 мес., длительность заболевания 2 года. Поступила на плановую госпитализацию с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа, фаза субкомпенсации, средней степени тяжести, неосложненный, длительность заболевания 2 года. Жалоб не предъявляет. Средний уровень гликемии составил 6,00 ммоль/л, содержание HbA1c - 5,5%, концентрация ТГ - 1,50 ммоль/л, ОХС - 4,31 ммоль/л, ХС ЛПВП - 0,44 ммоль/л, КА равнялся 8,796, количество ДЭЦ составило $4 \times 10^4/\text{л}$. При инструментальном и лабораторном обследовании микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа

не выявлено. Рассчитываем риск развития микрососудистых осложнений по формуле:

$$P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E=3,07-0,14 \times 10,16+0,22 \times 2+0,066 \times 6,00-0,29 \times 4,31-0,14 \times 0,44-2,27 \times 1,50+0,2 \times 8,796+0,15 \times 5,5+0,11 \times 4=0,80,8 < 1$$

5 Больной относится к группе с низким риском раннего развития микрососудистых осложнений. На фоне традиционной терапии при повторной плановой госпитализации (через 14 месяцев) не выявлено микрососудистых осложнений сахарного диабета первого типа.

10 Пример 3: Девочка, 8 лет 4 мес., длительность заболевания 2 года 11 мес. Поступила на плановую госпитализацию с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа, фаза субкомпенсации, средней степени тяжести, неосложненный, длительность заболевания 2 года 11 мес. Жалоб не предъявляет. Средний уровень гликемии составил 8,43 ммоль/л, содержание HbA1c - 6,2%, концентрация ТГ - 1,5 ммоль/л, ОХС - 4,90 ммоль/л, ХС ЛПВП - 0,63 ммоль/л, КА равнялся 6,78, количество ДЭЦ составило 16×10^4 /л. При инструментальном и лабораторном обследовании микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа не выявлено. Рассчитываем риск развития микрососудистых осложнений по формуле:

$$P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E=3,07-0,14 \times 8,4+0,22 \times 2,8+0,066 \times 8,43-0,29 \times 4,90-0,14 \times 0,63-2,27 \times 1,5+0,2 \times 6,78+0,15 \times 6,2+0,11 \times 16=2,192,19 > 1$$

20 Больная относится к группе с высоким риском раннего развития микрососудистых осложнений. Учитывая высокий риск развития осложнений, больной назначено традиционное лечение в комбинации курсами препарата α -липоевой кислоты (Берлитион) для профилактической терапии. При повторной плановой госпитализации (через 12 мес) выявлена микроальбуминурия (однократно), микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа не установлено.

25 Оценка эффективности предлагаемого способа прогнозирования развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей проводилась по контрольной выборке у 20 детей с сахарным диабетом 1 типа. Точность прогнозирования развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей составила 95% (таблица 2).

30

35

40

45

Оценка эффективности

Номер пациента	Риск развития осложнений	Количество осложнений через 1 год
1	0,98	1 (нейропатия)
2	0,46	0
3	0,15	0
4	0,78	1 (нейропатия)
5	0,84	1 (нейропатия)
6	1,39	1 (нейропатия)
7	1,78	1 (нефропатия)
8	2,4	2 (нейропатия, нефропатия)
9	1,45	1 (нейропатия)
10	0,65	1 (нейропатия)
11	0,28	0
12	0,49	0
13	1,03	1 (нейропатия)
14	1,21	1 (нейропатия)
15	0,93	1 (нейропатия)
16	0,29	0
17	0,52	0
18	0,87	1 (нефропатия)

Номер пациента	Риск развития осложнений	Количество осложнений через 1 год
19	0,94	1 (нейропатия)
20	1,34	1 (нейропатия)

Способ легко воспроизводим и позволяет обеспечить точность прогнозирования риска раннего развития микрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Список литературы

- Дедов И.И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева // Фарматека. - 2010. - №3. - С. 7-14.
- Панкратова М.С. Эффективность применения препарата Тиогамма при диабетической полинейропатии // Вопросы врачебной практики. - 2010. - №11 [XI]. - С.62-65.
- Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение [Электронный ресурс] / Г.Р. Галстян. - Эндокринологический научный центр РАМН, Москва, 2009. - Режим доступа: www.rmj.ru (13 окт.2010).
- Пат. №2200328, Российская Федерация, МПК7 G01N 33/72, G01N 33/92, A61B 5/02. Способ прогнозирования диабетической нефропатии / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, В.П. Колосов, заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. - №2001128559/14; заявл. 22.10.01; опубл. 10.03.03.
- Пат. №2320272, Российская Федерация, МПК A61B 10/00. Способ прогнозирования течения сахарного диабета 1 типа / Т.П. Бардымова, И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, С.В. Тюменцева, В.А. Петрова, И.М. Михалевич; заявитель и патентообладатель Т.П. Бардымова. - №2006124937/14; заявл. 11.07.06; опубл. 27.03.08.
- Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - №1. - С 50-52.

7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec / TPhysiol. Bohemoslov. - 1978. - Vol. 27, 2. - P. 140-144.

Формула изобретения

5 Способ прогнозирования риска раннего развития микрососудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа, включающий клиническое обследование больного, определение биохимических показателей крови, отличающийся тем, что определяют длительность заболевания, возраст больного, содержание десквамированных эндотелиальных клеток, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, коэффициент атерогенности, уровень гликированного гемоглобина, среднесуточный уровень гликемии, проводят линейный регрессионный анализ и рассчитывают коэффициент риска раннего развития микрососудистых осложнений (P) по формуле: $P=R-A+D+G-O-L-T+K+N+E$; где

R (константа) = 3,07

15 A = 0,14 × возраст больного, год

D = 0,22 × длительность заболевания, год

G = 0,066 × средний уровень гликемии, ммоль/л

O = 0,29 × уровень общего холестерина, ммоль/л

L = 0,14 × уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ммоль/л

20 T = 2,27 × уровень триглицеридов, ммоль/л

K = 0,2 × коэффициент атерогенности

N = 0,15 × содержание гликированного гемоглобина, %

E = 0,11 × содержание десквамированных эндотелиоцитов клеток, $\times 10^4$ /л и при значении коэффициента ≥ 1 прогнозируют высокий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года, а при значении коэффициента < 1 прогнозируют низкий риск развития микрососудистых осложнений заболевания в течение года.

30

35

40

45