



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146187** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61B 10/00
G01N 33/487 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2018 10750	(72) Винахідник(и): Сиволап Віталій Вікторович (UA), Новіков Євген Вячеславович (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.10.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 28.01.2021	(73) Володілець (володільці): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Сиволап Віталій Вікторович, просп. Соборний, 159, кв. 29, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Новіков Євген Вячеславович, вул. Лобановського, 30, кв. 8, м. Запоріжжя, 69006 (UA)
(41) Публікація відомостей про заяву: 11.03.2019, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 27.01.2021, Бюл.№ 4	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію, при якому виконують дослідження біологічних рідин. Проводять тест Ширмера, і при його значенні менше 13 мм за 5 хвилин діагностують наявність субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.

UA 146187 U

UA 146187 U

Корисна модель стосується медицини, а саме, кардіології, ендокринології і може бути використаний для діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.

В Україні хвороби системи кровообігу займають провідне місце, їх питома вага у структурі загальної смертності складає 66,5 % та є однією з найвищих в світі. Артеріальна гіпертензія (АГ) є не лише окремою нозологією, а й провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту міокарда, патології судин, хронічної хвороби нирок, передчасної смерті. Розвиток АГ пов'язаний з цілою низкою факторів ризику. Найчастіше складовими структури смертності від серцево-судинних хвороб поряд з АГ (35,5 %) є гіперхолестеринемія (23 %), куріння (17,1 %), недостатнє споживання овочів і фруктів (12,9 %), надмірна вага (12,5 %), надмірне споживання алкоголю (11,9 %) та гіподинамія (9 %). На сьогодні відомо понад 200 факторів, що підвищують серцево-судинний ризик, і їх кількість щорічно збільшується. Одними з таких чинників є порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема, її зниження. Особливу увагу звертають латентні порушення функції ЩЗ, такі як субклінічний гіпотиреоз (СГ). Останнє обумовлено високою поширеністю та невинними темпами зростання. Станом на 01.01.2014 року в Україні зареєстровано понад 103 тис. хворих на гіпотиреоз, а поширеність гіпотиреозу в загальній популяції сягає 3,7 %, залежно від віку, статі, рівня споживання йоду. Частота маніфестного гіпотиреозу становить 0,2-2,0 %, субклінічного - до 10 % у жінок і до 3 % - у чоловіків. Максимальної частоти гіпотиреоз досягає серед жінок старшої вікової групи, у якій показник поширеності збільшується до 12 %. Отже, СГ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, зростання кількості зареєстрованих випадків якого насамперед пов'язано з появою нових високочутливих методів дослідження, таких як радіоімунний та імуноферментний аналіз. Значимість зниження гормонпродукуючої здатності ЩЗ обумовлена суттєвим впливом на функціонування усіх органів і систем, зокрема серцево-судинної, нервової, репродуктивної, видільної, на обмін речовин. Доведено вплив СГ на перебіг кардіальної патології: розвиток атерогенної дисліпідемії, вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску та функціональний стан судин та ін... Протягом одного року у 5-15 % пацієнтів СГ переходить в маніфестний стан, причому, в 70 % випадків - з появою симптоматики з боку серцево-судинної системи. Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско НАМН України зазначив наявність різних проявів тиропатій приблизно у 50 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [18]. Отримані дані підкреслюють доцільність проведення скринінгового обстеження ЩЗ у всіх хворих з серцево-судинною патологією з метою виявлення її дисфункції, як можливої причини недостатньої ефективності гіполіпідемічної, антигіпертензивної терапії і удосконалення підходів до оптимізації лікування. Сьогодні існують дослідження щодо впливу гіпофункції ЩЗ на виділення сльозної рідини та розвиток синдрому "сухого ока". Однак, бракує даних щодо використання параметрів сльозопродукції з метою діагностики гіпотиреозу на доклінічних стадіях у хворих з серцево-судинною патологією.

Отже, велика поширеність, невинні темпи зростання, а також накопичені дані щодо модифікуючого впливу СГ на перебіг серцево-судинних захворювань, диктують необхідність удосконалення способів клінічної діагностики гіпотиреозу на ранніх стадіях.

Відомий спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу, що полягає у вивченні клінічних ознак зниження функції щитоподібної залози та характеризується тим, що додатково при анкетуванні хворих за запропонованим модифікованим опитувальником визначається необхідна загальна кількість балів та комплекс запитань, на які повинна бути дана позитивна відповідь, які при одночасному поєднанні з поза суглобовими проявами ревматоїдного артриту (міокардіодистрофією, полінейропатією) та показниками активності ревматоїдного запалення (КНС більше 2,08 балів, ШОЕ більше 28 мм/год., DAS28 більше 4,6 балів) є прогностично значущими критеріями відносно розвитку субклінічного гіпотиреозу і його подальшого прогресування у даній категорії пацієнтів. (Патент № 57329, "Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у жінок, хворих на ревматоїдний артрит". - Опубл. 25.02.2011, Бюл. № 4).

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що потребує біохімічного аналізу сироватки крові, а також використовує опитник з великою кількістю питань, відповіді на які можуть бути суб'єктивними.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у визначенні рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) та тиреоїдних гормонів у сироватці крові за допомогою сучасних методів дослідження, зокрема радіоімунного та імуноферментного аналізу (Pearce, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau J_L. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215_228.

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі: дослідження біологічних рідин.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що є більш економічно затратним, потребує наявності дороговартісного лабораторного обладнання та навченого персоналу, забору матеріалу (венозної крові натщесерце), потребує більше часу для проведення, не є загальнодоступним, зазвичай виконується у приватних діагностичних лабораторіях, а, отже, його використання не завжди можливе при масовому обстеженні функції ЩЗ у хворих на АГ.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом визначення параметрів слюзопродукції за допомогою теста Ширмера, що забезпечить можливість скринінгової (до визначення рівня ТТГ) діагностики субклінічного гіпотиреозу, як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає дослідження біологічних рідин, новим є те, що проводять тест Ширмера, і при його значенні менше 13 мм за 5 хвилин діагностують наявність субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, та технічним результатом підтверджують результати проведених досліджень. Обстежено 102 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії. Залежно від рівня ТТГ пацієнтів поділено на 2 групи - з нормальним (0,4-4 мкОД/мл) та помірно підвищеним рівнем ТТГ (4-15,6 мкОД/мл при нормальному рівні тиреоїдних гормонів). До групи хворих на гіпертонічну хворобу без СГ увійшов 71 пацієнт (жінок 83,1 % (59), чоловіків 16,9 % (12)), до групи хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім субклінічним гіпотиреозом залучено 31 пацієнт (жінок 90,32 % (28), чоловіків 9,68 % (3)). Групи співставні за віком ($55,11 \pm 8,67$ років проти $58,09 \pm 10,04$ років; $p=0,131$), статтю ($p=0,363$), ростом ($p=0,821$), вагою ($p=0,832$), площею поверхні тіла ($p=0,780$), індексом маси тіла ($p=0,885$).

З дослідження виключалися пацієнти з маніфестним гіпотиреозом та високим рівнем ТТГ, що супроводжувався зниженням концентрації гормонів ЩЗ у сироватці; пацієнти, що користуються контактними лінзами, мають офтальмопатії, з синдромом Шегрена та інші причини (тривала робота за комп'ютером) розвитку синдрому "сухого ока". Окрім лабораторного обстеження ЩЗ усім хворим виконано тест Ширмера за стандартною методикою. Тест-смузка встановлювалася у праве око на 5 хвилин, після чого оцінювалося зволоження смужки у міліметрах (Фіг. 1, 2). Статистичне опрацювання матеріалу здійснили із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США, № AXXR712D833214FAN5) та Analyse-it for Microsoft Excel 4.80.1 (Analyse-it Software, Ltd.). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Результати описової статистики представлені у вигляді середнього та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або медіани з міжквартильним розмахом - Me (Q25-Q75). Якісні ознаки надано у вигляді абсолютних частот і відсотків. Кількісні показники у групах порівнювали із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні, якісні за допомогою χ^2 . Для визначення критичних значень (cut-off value) кількісних показників застосовували ROC-аналіз. Відношення шансів для одного показника розраховували за допомогою уніваріантного логістичного регресійного аналізу. Порівняння узгодженості двох методів діагностики проводили методом Blend-Altman plot. Вірогідність відмінностей вважали на рівні $p < 0,05$.

Результати свідчать: середні значення рівнів ТТГ в групах хворих на ГХ з еутиреозом та СГ склали $1,98 \pm 0,82$ та $7,12 \pm 2,96$ мкОД/мл ($p=0,0001$), середні значення тесту Ширмера $20,02 \pm 8,8$ мм та $8,45 \pm 7,66$ мм ($p=0,0001$) відповідно, а отримана різниця показників мала високу достовірність (Табл., Фіг. 3 Медіана, квартильні (25 % та 75 %), мінімальні та максимальні значення тесту Ширмера у хворих на ГХ без та з СГ. Код еутиреоз - група хворих на ГХ без СГ, код гіпотиреоз - група хворих на ГХ із супутнім СГ).

Таблиця

Середні значення рівнів ТТГ та показників тесту Ширмера у хворих досліджуваних груп, ($M \pm SD$)

Показник, одиниці вимірювань	ГХ+СГ-n=71	ГХ+СГ+n=31	P Whitney U Test
Ширмер, мм.	$20,02 \pm 8,8$	$8,45 \pm 7,66$	0,0001
ТТГ, мкОД/мл	$1,98 \pm 0,82$	$7,12 \pm 2,96$	0,0001

Подальший ROC-аналіз визначив точку розподілу для показника тесту Ширмера. Критичним значенням виявилось 13 мм (чутливість 93,7 %, специфічність 69,6 %, AUC 0,853; 95 % ДІ 0,703-0,945; $p=0,0001$); (результати наведено на Фіг. 4).

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу довели, що у хворих на гіпертонічну хворобу результати тесту Ширмера ≤ 13 мм збільшують відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 рази (95 % ДІ 6,57-69,99; $p=0,0001$).

Проте, будь який регресійний аналіз передбачає, що одна з змінних є залежною, а інша незалежною. Важко уникнути хибних висновків через визначення категорії досліджуваних змінних. Тому, для порівняння двох методів діагностики субклінічного гіпотиреозу ми використали статистику Bland-Altman. Результати порівняння двох методів діагностики субклінічного гіпотиреозу (за рівнем ТТГ та за результатами тесту Ширмера) наведено у Фіг. 5. Результати аналізу демонструють високу узгодженість даних отриманих різними методами. У Фіг. 5 (Діаграма розсіювання або графік Тюки різниця-середнє (Plot differences), на якому по осі Х наведено середнє значення для двох методів в одному дослідженні, а по Y - різниця значень в одному дослідженні. Додаткові дві лінії на графіку відповідають середній різниці плюс/мінус $1,96 \times$ стандартного відхилення, що вказує на очікуваний розкид різниці значень двох вимірювань) зображені різниці часток для кожного усередненого значення показників. Середня різниця між вимірами дорівнює -13,0, що свідчить про відсутність систематичної розбіжності, а стандартне відхилення різниць склало від -10,1 до +36,1, що значно менше самих значень. До того ж, відсутня залежність різниці вимірів від величини показників.

Отже, вимірювання, отримані обома способами, добре узгоджуються один з одним, а запропонований метод діагностики субклінічного гіпотиреозу за допомогою тест-смужки Ширмера може використовуватись в якості скринінгового тесту на гіпофункцію щитоподібної залози.

Таким чином, в результаті проведених нами експериментальних досліджень були виявлені нові, раніше невідомі дані, щодо використання параметрів сльозопродукції у хворих на гіпертонічну хворобу з метою діагностики субклінічного гіпотиреозу. Критерієм діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на гіпертонічну хворобу слід вважати значення тесту Ширмера менше 13 мм за 5 хвилин. Дані порівняння двох методів діагностики за методом Бленда-Алтмана дають змогу використовувати тест Ширмера для скринінгу (до визначення рівня ТТГ) хворих на гіпотиреоз, як додаткового фактора серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворому на АГ виконується тест Ширмера. Тест-смужка загинається по лінії згину, встановлюється коротким коліном у праве око, латеральний кут за нижню повіку на 5 хвилин (Фіг. 1). Після вилучення смужки з ока оцінюється її зволоження у міліметрах за допомогою лінійки (Фіг. 2). Вимір починається від лінії згину. При значенні тесту менше або дорівнює 13 мм. ймовірність наявності субклінічного гіпотиреозу у таких хворих значно зростає (пояснення у тексті) а лабораторне та інструментальне обстеження ЩЗ є більш доцільним.

Приклад. Хвора Г. 58 років, на візиті до сімейного лікаря центру первинної медико-санітарної допомоги № 10 м. Запоріжжя. Діагноз: "Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеню, високий кардіо-васкулярний ризик", амбулаторна карта № 1741. Скарги на головний біль, слабкість, пітливість, які пов'язує з неефективністю препаратів для контролю артеріального тиску. Хронічних захворювань не має, шкідливі звички відсутні, При огляді - вага 70 кг., зріст 167 см., шкіра та слизові незмінні. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент Ітона над аортою. АТ 138/88, ЧСС 77. Живіт м'який, безболісний, печінка незбільшена, набряків немає. Захворювань очей не має, користується окулярами за віком. Результат тесту Ширмера 4 мм. Враховуючи отримані зміни хвору скеровано до лабораторії для визначення рівня тиреотропного гормону. Після отримання результату (8,04 мкОд\мл), перевірено рівень тиреоїдних гормонів (в нормі) та антитіл до тиреопероксидази (підвищення у 10 разів), виконано ультразвукове обстеження щитоподібної залози. За результатами обстеження діагноз: Аутоімунний тиреоїдит із нормальними розмірами ЩЗ, субклінічний гіпотиреоз.

Слід зазначити, що в даному випадку маємо поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії з субклінічним гіпотиреозом, а одним з основних приводів для ініціації обстеження ЩЗ за відсутності видимої клінічної симптоматики стали показники тесту Ширмера.

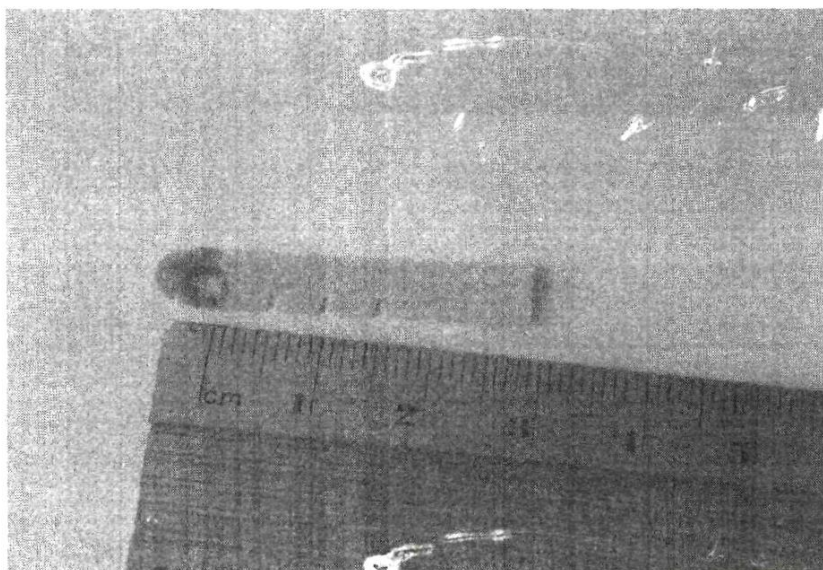
Приклад 2. Сімейним лікарем приватної клініки м. Запоріжжя з метою виявлення безсимптомної гіпофункції ЩЗ усім хворим на гіпертонічну хворобу II стадії без очної патології, що призводить до зниження сльозовиділення, виконувався тест Ширмера під час прийому. Обстежено 26 осіб - 24 жінки та 2 чоловіків. Серед обстежених показники тесту Ширмера менше 13 мм виявлено у 4 хворих (результати тесту збільшили відношення шансів субклінічного гіпотиреозу у 21,44 рази (95 % ДІ 6,57-69,99; $p=0,0001$)). Лабораторне та інструментальне дообстеження ЩЗ у цієї категорії пацієнтів є більш доцільним.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб діагностики субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію, при якому виконують дослідження біологічних рідин, який **відрізняється** тим, що проводять тест Ширмера, і при його значенні менше 13 мм за 5 хвилин діагностують наявність субклінічного гіпотиреозу у хворих на артеріальну гіпертензію.



Фіг. 1



Фіг. 2

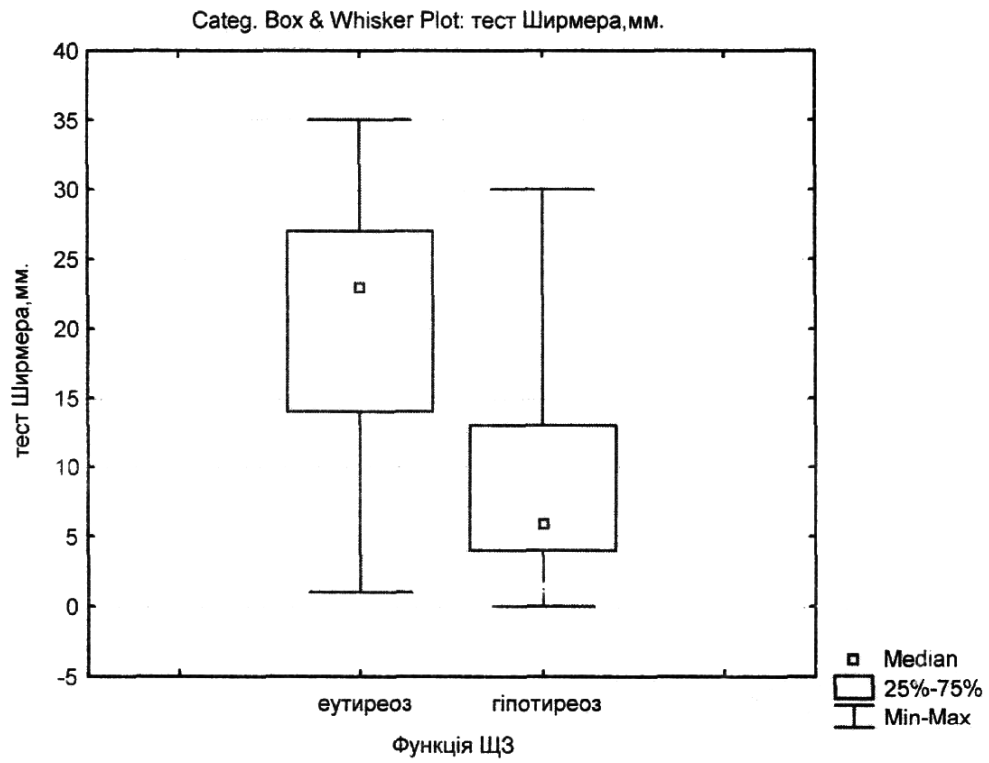


Fig. 3

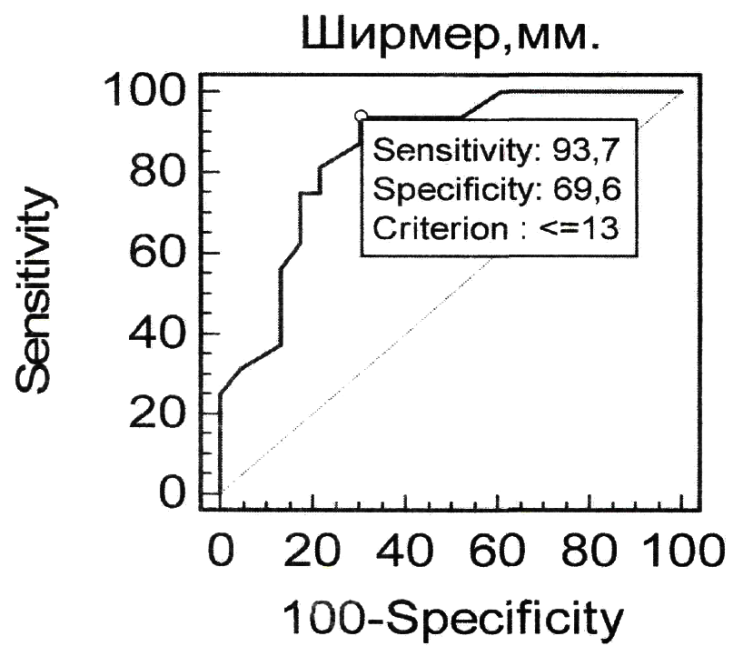
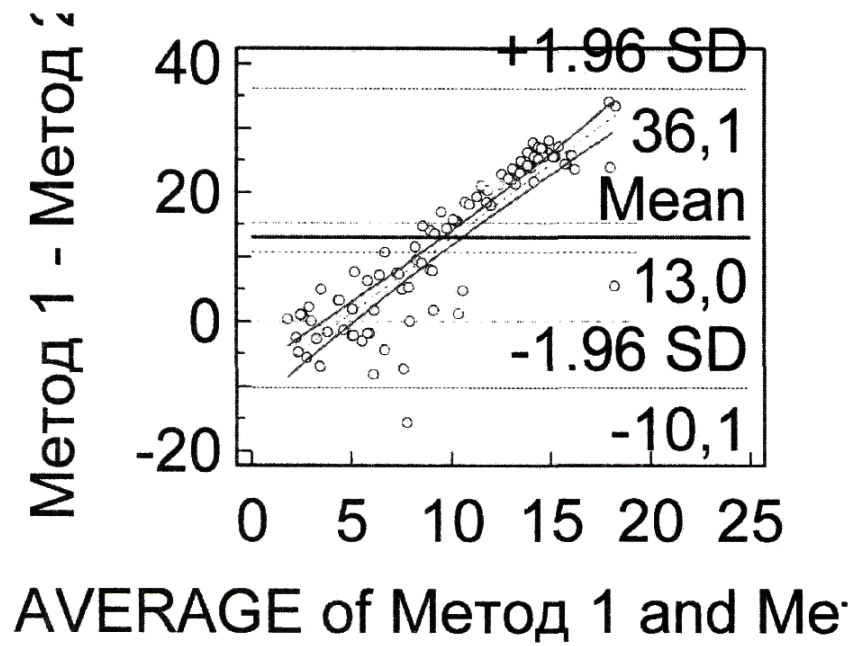


Fig. 4



Фіг. 5