РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 740 601** (13) **C1**

(51) МПК
A61B 5/0285 (2006.01)
G01N 33/92 (2006.01)
(52) СПК
A61B 5/0285 *(2020.08)*
G01N 33/92 *(2020.08)*

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 26.01.2021)

(21)(22) Заявка: **2020109796, 05.03.2020**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.03.2020

Дата регистрации:
15.01.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **05.03.2020**

(45) Опубликовано: **15.01.2021** Бюл. № **2**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2481058 C1, 10.05.2013. US 2015112156 A1, 23.04.2015. RU 2527356 C1, 27.08.2014. RU 2377950 C2, 10.01.2010. АКСЕНОВА Т. А. и др. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторировании // Забайкальский медицинский вестник. - 2016. - N. 3. - С. 52-59.. ЕСЕНБАЕВА Г. Т. и**

др. Экспресс-методика прогнозирования вероятности возникновения инсульта у пациентов // Фундаментальные исследования. - 2013. - N. 5-1. - С. 72-74.. TSAI J. P. et al. Positive correlation of serum adipocyte fatty acid binding protein levels with carotid-femoral pulse wave velocity in geriatric population // BMC geriatrics. - 2015. - Vol. 15. - No. 88.

Адрес для переписки:
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):
Горбунов Владимир Владимирович (RU), Царенок Светлана Юрьевна (RU), Аксенова Татьяна Александровна (RU), Аксенов Константин Олегович (RU), Беломестнова Ксения Эдуардовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу прогнозирования риска развития ишемического инсульта у женщин старше 50 лет, включающему

исследование липидного обмена в сыворотке крови, отличающемуся тем, что определяют концентрацию общего холестерина в сыворотке крови, проводят измерение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте и рассчитывают прогностический коэффициент инсульта по формуле: КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф, где КИ – прогностический коэффициент инсульта, 0,018 – константа нелинейной регрессии для данной модели, ХСо – концентрация общего холестерина (ммоль/л), VПВк-ф – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (м/с), и при значении коэффициента более 1 прогнозируют высокий риск развития инсульта, при значении коэффициента менее 1 – низкий риск развития инсульта. Технический результат заключается в возможности точного прогнозирования риска развития ишемического инсульта у женщин старше 50 лет при осуществлении способа по изобретению. 3 пр., 1 ил.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития инсульта у женщин старше 50 лет.

Острое нарушение мозгового кровообращения остается одной из основных причин смерти и инвалидизации населения. Важным показателем, характеризующим структуру сосудистых заболеваний головного мозга, является соотношение между геморрагическим и ишемическим инсультами. За последние десятилетия структура сосудистых заболеваний мозга изменилась за счет нарастания ишемических форм. Ежегодно заболевает инсультом 0,2% населения (2000 на 1 млн. населения). Из них треть умирает в течение последующего года (4,4 млн. смертей), треть утрачивает работоспособность и лишь треть больных полностью восстанавливается. Инсульт - третья по частоте причина смерти в мире [1]. По данным регистров инсультов показано, что в возрасте до 60 лет впервые инсульт происходит у 50% мужчин и 43% женщин, а в возрастной группе от 70 до 79 лет инсульт дебютирует чаще среди женщин (23% против 17%). [2]. В настоящее время убедительно показано, что повышение артериальной ригидности приводит к увеличению числа инсультов [3]. Кроме этого, в крупных эпидемиологических исследованиях четко продемонстрирована зависимость между наличием и выраженностью дислипидемии и частотой мозговых сосудистых событий [4, 5].

Известен способ прогнозирования риска развития ишемического инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий [6], который основывается на регистрации времени начала аденозиндифосфат индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, максимальной скорости изгнания крови из ушка левого предсердия, концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, фракции выброса левого желудочка и вычислении индекса S по формуле: S=2,58+0,06×A+0,003×B-0,01×C-0,017×D-0,08×E+0,17, где: A - концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов в милиграмм-процентах; B - концентрация активируемого тромбином ингибитора фибринолиза в процентах; C - максимальная скорость изгнания крови из ушка левого предсердия в сантиметрах в секунду; D - фракция выброса левого желудочка в процентах; E - время начала аденозиндифосфат индуцированной агрегации тромбоцитов в секундах. При значении индекса S≤0,5 прогнозируют низкий риск развития ишемического инсульта, при значении индекса S более 0,5, но менее 1,5 - прогнозируют средний риск развития ишемического инсульта, при значении индекса S≥1,5 прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта. Недостатком способа является ограничение применения способа, так как прогнозирование развития инсульта возможно только у лиц с ИБС и фибрилляцией предсердий. Кроме этого, недостатком способа является его сложность за счет того, что для расчета индекса прогнозирования необходимо определение большого количества разнообразных параметров.

Известен способ прогнозирования развития ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, который основывается на регистрации лодыжечно-плечевого индекса и лодыжечно-плечевой скорости пульсовой волны (СПВ) [7]. Если лодыжечно-плечевой индекс менее 0,97, а СПВ более 17,64 м/с прогнозируют высокий риск развития инсульта. Недостатком способа является ограничение

применения способа, так как прогнозирование развития инсульта возможно только у лиц страдающих сахарным диабетом.

Известен способ прогнозирования развития ишемического инсульта, взятый в качестве прототипа, заключающийся в том, что у пациентов определяют соотношения концентрации в крови триглицеридов к липопротеинам высокой плотности [8]. При соотношении показателей более 2,21 прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта у мужчин. Недостатком данного способа является невозможность применение способа у женщин, так как достоверных сведений о соотношении исследуемых показателей и частоты развития инсультов у женщин не получено. Кроме того способ недостаточно точен, т.к. значительные изменение содержания триглицеридов и липопротеидов высокой плотности в крови может быть при различных заболеваниях, не связанных с нарушением мозгового кровообращения, данный способ исключает другие значимые факторы, играющие роль в развитии сосудистых изменений [9].

Для повышения точности и расширения возможности применения способа прогнозирования риска развития ишемического инсульта у женщин старше 50 лет определяют содержание общего холестерина в сыворотке крови, исследуют скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СРПВк-ф) и рассчитывают прогностический коэффициент КИ по формуле:

$КИ=0,018\times ХСо\times V_{ПВк-ф}$, где КИ - прогностический коэффициент инсульта, 0,018 - константа нелинейной регрессии, ХСо - содержание общего холестерина крови (ммоль/л), $V_{ПВк-ф}$ - скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (м/с). При значении КИ более 1 прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта, при значении КИ менее 1 - низкий риск развития ишемического инсульта.

Выбор критериев риска развития инсульта у женщин старше 50 лет проведен на основании анализа значимости признаков в возникновении данного патологического состояния по данным построения регрессионной модели, которая включала 23 признака, таких как возраст, индекс массы тела, продолжительность менопаузы, наличие остеопороза, показатели 10 летнего риска остеопоротических переломов, рассчитанных в калькуляторе FRAX, систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее гемодинамическое давление в аорте, индекс и давление аугментации, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности триглицериды, скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте. Наибольшей прогностической ценностью обладали общий холестерин ($\beta=0,2\pm0,06$, $p=0,0018$) и скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте ($\beta=0,502\pm0,09$, $p=0,03$). Коэффициент детерминации для регрессионной модели, включающей концентрацию общего холестерина и СРПВк-ф, составил 0,7, что может быть приемлемым для использования данной модели прогнозирования. Для определения точности модели был проведен ROC-анализ (график 1), где чувствительность составила 86%, специфичность 93%, точность метода 86% (Фигура).

Способ осуществляют следующим образом: пациентке старше 50 лет производят забор крови из локтевой вены в количестве 5 мл и определяют содержание общего холестерина (ммоль/л) энзиматическим методом с окислением субстрата [10], исследуют скорость распространения пульсовой волны (СРПВк-ф) на каротидно-феморальном сегменте (м/с) используя метод аппланационной тонометрии на аппарате ShygmoCor [11]. Перед проведением исследования пациент находится в горизонтальном положении не менее 5 минут, производят измерение расстояние (мм) от точки пульсации сонной артерии до яремной вырезки и от точки пульсации бедренной артерии до яремной вырезки, данные измерения вносят в окно исследования интерфейса программы прибора. Накладывают электроды на верхнюю часть грудины, нижнюю часть грудины и левую половину грудной клетки. Устанавливают датчик аппланационного тонометра сначала на сонную артерию и производят одновременную запись ЭКГ и сфигмограммы сонной артерии, затем датчик перемещают на бедренную артерию и производят одновременную запись ЭКГ и сфигмограммы бедренной артерии, после чего определяют СРПВк-ф.

Затем на основе полеченных данных рассчитывают прогностический коэффициент развития ишемического инсульта (КИ) по формуле:

$КИ=0,018\times ХС_о\times V_{ПВк-ф}$, где: КИ - прогностический коэффициент инсульта, 0,018 - константа нелинейной регрессии, $ХС_о$ - содержание общего холестерина крови (ммоль/л), $V_{ПВк-ф}$ - скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (м/с).

Полученный коэффициент является интегральным и отражает состояние липидного обмена и жесткость стенки артерий, являющихся принципиально важными факторами риска развития сердечно-сосудистых событий.

Полученные параметры трактуют следующим образом:

1. При значениях показателя более 1 прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта.

2. При значениях коэффициента менее 1 прогнозируют низкий риск развития ишемического инсульта.

Примеры конкретного применения

Пример 1. Пациентка В. 72 лет находилась на лечении в отделении кардиологии с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II ФК. ХСН I ст. У пациентки периодически отмечались головокружения, шум в ушах, снижение памяти.

Для исключения возможности развития ишемического инсульта больной определили содержание общего холестерина сыворотки крови энзиматическим методом с окислением субстрата, концентрация общего холестерина составила 7,1 ммоль/л. Выполнено исследование СРПВк-ф аппаратом ShygmoCor по следующей методике: перед проведением исследования пациентка находилась в горизонтальном положении не менее 5 минут, произвели измерение расстояния от точки пульсации сонной артерии до яремной вырезки и от точки пульсации бедренной артерии до яремной вырезки. На верхнюю часть грудины, нижнюю часть грудины и левую половину грудной клетки установили электроды. Датчик аппланационного тонометра поместили сначала на сонную артерию и произвели одновременную запись ЭКГ и сфигмограммы сонной артерии, затем датчик переместили на бедренную артерию и произвели одновременную запись ЭКГ и сфигмограммы бедренной артерии, после чего определи СРПВк-ф, которая составила 17,3 м/с. Рассчитан коэффициент инсульта по формуле: КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф=0,018×7,1×17,3=2,21, где КИ - прогностический коэффициент инсульта, 0,018 - константа нелинейной регрессии, ХСо - содержание общего холестерина, УПВк-ф - скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте.

Заключение: значение КИ более 1, прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта.

Назначено лечение: статины, двойная дезагрегантная терапия, β-блокаторы.

После выписки из стационара пациентка находилась под наблюдением терапевта, невролога. С учетом высокого риска развития инсульта рекомендовано продолжить прием двойной дезагрегантной терапии, статинов, β-блокаторов, повторное исследование коэффициента развития инсульта через 3 месяца. Через 3 месяца признаков инсульта нет, проведено повторное исследование прогностического коэффициента: уровень общего холестерина сыворотки крови составил 6,3 ммоль/л, СРПВк-ф 15 м/с. Рассчитан КИ по формуле: КИ=0,018αХСо×VПВк-ф=0,018×6,3×15,0=1,7

Заключение: КИ более 1 прогнозируют высокий риск инсульта.

Пациентке рекомендовано продолжить наблюдение невролога, увеличить дозу статинов, продолжить прием двойной дезагрегантной терапии, β-блокаторов, контроль у невролога, контроль КИ через 3 месяца. Через 2 месяца пациентка госпитализирована в отделение неврологии с диагнозом: Ишемический инсульт среднемозговой артерии слева.

Пример 2. Пациентка Б. 58 лет находилась на лечении в отделении кардиологии с диагнозом: Гипертоническая болезнь II стадия, степень 2, риск 3.

При поступлении в стационар для исключения возможности развития ишемического инсульта больной определили содержание общего холестерина сыворотки крови, концентрация общего холестерина составила 4,57 ммоль/л, выполнено исследование СРПВк-ф аппаратом ShygmoCor, показатель СРПВк-ф составил 9,1 м/с, был рассчитан прогностический коэффициент инсульта по формуле:

КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф=0,018×4,57×9,1=0,748

Заключение: КИ менее 1, прогнозируют низкий риск развития ишемического инсульта.

Назначена терапия: сартаны, антагонисты кальция.

После выписки из стационара пациентка находилась под наблюдением терапевта. В течение года наблюдения не зарегистрировано развитие ишемического инсульта. Рекомендовано продолжить профилактическое лечение, наблюдение у терапевта.

Пример 3. Пациентка М., 67 лет находилась на лечении в отделении кардиологии с диагнозом ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, ИМ в 2009 г. ХСН II А ст. Гипертоническая болезнь III стадия, целевое АД, риск 4.

Больная предъявляла жалобы на головные боли в теменной области, шум в голове, «мельканье мушек» перед глазами, одышку смешанного характера при подъеме на 2 этаж.

При поступлении в стационар больной выполнено исследование СРПВк-ф аппаратом ShygmoCor, показатель СРПВк-ф составил 11,9 м/с, уровень общего холестерина составил 6,0 ммоль/л, рассчитан прогностический коэффициент инсульта по формуле:

КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф=0,018×6×11,9=1,28

Заключение: КИ более 1, прогнозируют высокий риск развития ишемического инсульта.

Назначена терапия: статины, дезагреганты, β-блокаторы, ингибиторы АПФ.

После выписки пациентка находилась под наблюдением терапевта, невролога, через три месяца при обследовании неврологической симптоматики не выявлено, показатель СРПВк-ф составил 9,8 м/с, уровень общего холестерина составил 5,8 ммоль/л, рассчитан прогностический коэффициент инсульта по формуле:

КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф=0,018×5,8×9,4=0,98

Заключение: КИ менее 1, прогнозируют низкий риск развития ишемического инсульта.

За период наблюдения пациентки в течение года не зарегистрировано развитие ишемического инсульта. Пациентке рекомендовано наблюдение у невролога, продолжить прием статинов дезагрегантов, β-блокаторов, ингибиторов АПФ.

Данный способ использован у 159 пациенток старше 50 лет. Точность прогноза риска развития ишемического инсульта составила 86%.

Список литературы

1. Murray C.J.L., Lopez A.D., The global burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press, 1996.

2. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта / Е.С.Утеулиев, К.К. Конысбаева, Д.Р. Жангалиева, Т.Х. Хабиева // Вестник КазНМУ.-2017. - №4. С. 122-125.

3. Недогода СВ. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // Consilium Medicum: болезни сердца и сосудов. - 2006. - №4. - С. 25-29.

4. Особенности факторов риска у больных молодого и старшего возраста с впервые развившемся ишемическим инсультом полушарной локализации / А.А. Кветковская, М.Е. Евсевьева, М.Ю. Мартынов, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2015. - Т. 115, №12-2. - С. 13-18.

5. Gan Y. Prevalence and risk factors associated with stroke in middle-aged and older Chinese: A community-based cross-section study / Y. Gan, J. Wu S. Zhang // Scientific reposts. - 2017. -№7. - P. 9501.

6. Патент №2481058 Российская Федерация, МПК A61B 5/00 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития ишемического инсульта у пациентов с ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий: №2011150456/14: заявл.: 12.12.2011: опубл. 10.05.2013 / Щукин Ю.В., Рубаненко А.О.; заявитель ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский Университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. - 11 с: ил.

7. Ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity are risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes / T. Li, X-J. Wu, X-M. Chen [et al.]. - DOI:

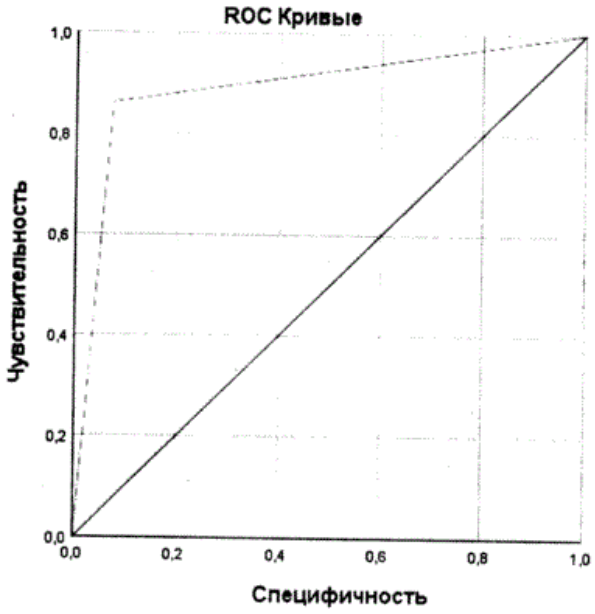
10.4103/1673-5374.219046 // Neural Regen Res. -2017.- 12(11). - P. 1853-1859.
8. High triglyceride/HDL cholesterol ratio is associated with silent brain infarcts in a healthy population / K-W. Nam, H-M. Kwon, H-Y. Jeong [et al.]. - DOI: 10.1186/s 12883-019-1373-8 // BMC Neurology. -2019. - 19. - P. 147-155.
9. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / M. Francois, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]. - DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455 // European Heart Journal. - 2020. - 41(1). - P. 111-188.
10. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2-х томах. Том 1 / под ред. В.В. Долгова. - ГОЭТАР-Медиа, 2012. - 808 с.
11. Руководство оператора: центральное давление, скорость пульсовой волны, вариабельность сердечного ритма / AtCorMedicalPty.Ltd., Сидней, Австралия. - 2009. - 61 с.

Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития ишемического инсульта у женщин старше 50 лет, включающий исследование липидного обмена в сыворотке крови, отличающийся тем, что определяют концентрацию общего холестерина в сыворотке крови, проводят измерение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте и рассчитывают прогностический коэффициент инсульта по формуле:

КИ=0,018×ХСо×VПВк-ф,

где КИ – прогностический коэффициент инсульта, 0,018 – константа нелинейной регрессии для данной модели, ХСо – концентрация общего холестерина (ммоль/л), VПВк-ф – скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (м/с), и при значении коэффициента более 1 прогнозируют высокий риск развития инсульта, при значении коэффициента менее 1 – низкий риск развития инсульта.


ROC Кривые
Чувствительность
Специфичность
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0