



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010102455/15, 25.01.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.01.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.01.2010

(45) Опубликовано: 10.08.2011 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГОРБУНОВ В.В. Патогенетическое значение изменения variability ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств // Автореф. - Чита, 2001. RU 2187240 C1, 20.08.2002. RU 2314016 C1, 10.01.2008. RU 2009136795, 05.10.2009. ЧУЧАЛИН А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. (см. прод.)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Горбунов Владимир Владимирович (RU),
Войченко Татьяна Юрьевна (RU),
Лукьянов Сергей Анатольевич (RU),
Аксенова Татьяна Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования Читинская государственная
медицинская академия Росздрава (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕОПАСНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и пульмонологии, и касается способа прогнозирования развития жизнеопасных желудочковых аритмий у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ. Сущность способа заключается в том, что определяют показатель цитокиново-вегетативного баланса, который является отношением величины коэффициента баланса симпатической и парасимпатической активности (lnLF/HF) к коэффициенту цитокинового баланса (ИЛ-4/ИЛ-1). При его значениях >0,9 отмечается высокий риск развития жизнеопасных аритмий,

при показателе <0,9 риск аритмических осложнений низкий. Данный способ позволяет осуществить комплексный (с учетом цитокинового статуса и variability сердечного ритма) и оперативный подход к прогнозированию потенциально опасных для жизни аритмий. Предлагаемый способ может быть широко использован как на стационарном этапе, так и амбулаторном этапе лечения пациентов, страдающих ИБС в сочетании с ХОБЛ, позволяя своевременно проводить антиаритмическую терапию и улучшать прогноз у этой категории больных. 3 табл.

(56) (продолжение):

Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рос. Мед. Журн., 2008, т.16, №2
[найден в Интернет: www.rmj.ru].

RU 2 4 2 6 1 2 2 C 1

RU 2 4 2 6 1 2 2 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, пульмонологии, и может быть использовано для прогнозирования фатальных желудочковых аритмий у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией как на стационарном, так и на амбулаторном этапе.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца и хронические заболевания органов дыхания являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности. Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост числа сочетаний хронических обструктивных болезней легких с ишемической болезнью сердца [1]. При сочетании ишемической болезни сердца с ХОБЛ наиболее опасными в плане развития внезапной смерти являются желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lown [2, 3]. В ряде исследований показано, что при выраженной гипоксемии у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией желудочковые формы нарушения ритма регистрируются более чем в 69% случаев, причем их частота и степень градации увеличивается по мере прогрессирования бронхобструкции [4]. В этой связи представляется важным уже в первые сутки госпитализации выделить группу пациентов с высоким риском развития внезапной аритмической смерти для более тщательного обследования и своевременной антиаритмической терапии. Однако простых, высокоинформативных и недорогих методов исследования, позволяющих в короткие сроки прогнозировать развитие жизнеопасных аритмий, в настоящее время практически нет.

Известен способ прогнозирования аритмий у больных ишемической болезнью сердца путем расчета дисперсии интервалов QT и JT. Авторами выявлено, что с увеличением дисперсии интервала QT возрастает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца [5]. Однако этот способ является недостаточно точным для прогноза жизнеугрожающих аритмий в связи с тем, что значения дисперсии QT в пределах $115,2 \pm 6,3$ мс лишь в 45,8% случаев прогнозируют риск развития желудочковой тахикардии. Вместе с тем данный метод отражает только один из возможных механизмов аритмогенеза - гетерогенность реполяризации миокарда и не учитывает важнейшее звено патогенеза жизнеугрожающих аритмий - уязвимости вегетативной нервной системы и возникновения вегетативного дисбаланса с перенапряжением симпатического звена, что предопределяет повышенный риск неблагоприятных исходов и внезапной смерти. Известен также способ прогнозирования ближайших исходов нестабильной стенокардии путем анализа временных показателей variability ритма сердца (VPC) при холтеровском мониторинге ЭКГ. Помимо того, что данный метод является достаточно трудоемким, т.к. анализируются несколько временных показателей variability ритма сердца, определяемых по суточной записи ЭКГ, но и недостаточно точным, т.к. не принимаются во внимание другие факторы, которые могут оказывать негативное влияние на развития желудочковых нарушений ритма сердца при сочетанных заболеваниях.

Известен способ прогнозирования ближайших исходов нестабильной стенокардии, взятый в качестве прототипа, путем изучения психического статуса и анализа спектральных показателей variability ритма сердца с помощью регистрации коротких участков ЭКГ [6]. Сущность метода заключается в том, что пациентам с нестабильной стенокардией проводят регистрацию коротких участков ЭКГ (300 R-R) в стандартных условиях (положение лежа на спине, в затемненной комнате, натошак, после 15 минутной адаптации) с использованием соответствующего оборудования с

последующим компьютерным анализом спектральных показателей variability ритма сердца. Также проводилось изучение психического статуса пациента при помощи респонса (согласно критериям F.32.0x. по МКБ-10) и клинико-психопатологических методов исследования (психометрическом тестировании с использованием шкал Гамильтона для оценки тяжести депрессии и Спилбергер-Ханина на определение уровня тревожности).

У больных с нестабильной стенокардией, имеющих желудочковые нарушения ритма сердца, происходило значительное снижение некоторых спектральных показателей ВРС - TP, HF, LF/HF. При регистрации умеренных или тяжелых тревожно-депрессивных расстройств и значения показателя вегетативной адаптации менее 3,9 прогнозировался высокий риск неблагоприятного исхода (вероятность развития серьезных осложнений составляет 71%). При значениях показателя вегетативной адаптации более 3,9 прогнозировался низкий риск осложнений.

Однако известный способ является недостаточно точным, т.к., во-первых, учитывает только variability ритма сердца и не принимаются во внимание другие объективные факторы, которые могут оказывать негативное влияние на исход сочетанных заболеваний [7]. В развитии аритмий помимо вегетативного дисбаланса важную роль играет прогрессирование системного воспаления, интенсивность и тяжесть которого возрастает при сочетании ИБС и ХОБЛ. Маркером прогрессирования воспаления признано является активация системы цитокинов [8]. Во-вторых, оценка уровня психопатических нарушений у пациентов с длительным соматическим анамнезом имеет определенную долю субъективности.

Для повышения точности прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких исследуют уровень провоспалительного (ИЛ-1) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов; рассчитывают показатель цитокинового баланса как отношение уровня провоспалительного (ИЛ-1) к уровню противовоспалительного (ИЛ-4) цитокина; проводят регистрацию спектральных показателей variability ритма сердца по коротким участкам ЭКГ (300 R-R) с определением логарифмического показателя LF/HF, который характеризует отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра.

Для повышения точности прогнозирования развития жизнеопасных желудочковых аритмий у пациентов с коморбидной патологией предлагается вычислять интегральный показатель - коэффициент цитокиново-вегетативного баланса $\Pi_{\text{цвб}}$, который является отношением величины коэффициента баланса симпатической и парасимпатической активности ($\ln \text{LF/HF}$) к коэффициенту цитокинового баланса (ИЛ-4/ИЛ-1) $\ln \text{LF/HF} / \text{ИЛ-4/ИЛ-1}$. При значении этого показателя $>0,9$ прогнозируется высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий, при коэффициенте $\leq 0,9$ - низкий риск (табл.1).

Способ осуществляется следующим образом:

При поступлении больного в стационар больному проводят определения в сыворотке крови уровней провоспалительного цитокина ИЛ-1 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем. Затем в стандартных условиях (положение лежа на спине, в затемненной комнате, натощак, после 15 минутной адаптации) с использованием соответствующего оборудования (мониторный комплекс «Astrocard» ЗАО Медитек) производят регистрацию коротких участков ЭКГ (5-минутных) с последующим компьютерным анализом спектральных показателей variability

ритма сердца. После чего на основании спектрального логарифмического показателя
 5 вариабельности ритма сердца LF/HF и пропорции уровня ИЛ-4 к ИЛ-1 рассчитывают
 коэффициент цитокиново-вегетативного баланса, представляющий собой отношение
 величины коэффициента баланса симпатической и парасимпатической
 10 активности ($\ln LF/HF$) к коэффициенту цитокинового баланса (ИЛ-4/ИЛ-1) -
 $\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$. Следует отметить, что снижение отношения спектров LF/HF в
 настоящее время рассматривают как лучший показатель, отражающий степень
 15 снижения парасимпатических влияний вегетативной нервной системы, которым
 принадлежит важная профилактическая роль в предотвращении фатальных
 тахикардий. В свою очередь, к наиболее важным факторам межклеточной
 коммуникации, участвующим в поддержании хронического воспаления относятся
 20 цитокины (ИЛ), к которым, прежде всего, относится ИЛ-1 и ИЛ-4. Полученный
 показатель является интегральным и позволяет оценить как вариабельность
 15 сердечного ритма, так и уровень цитокинового статуса в целом. Этот показатель
 (ИЛ-4/ИЛ-1/ $\ln LF/HF$) отражает различные механизмы аритмогенеза и обладает
 наибольшей предсказующей ценностью положительного результата, по сравнению со
 значениями спектрального показателя LF/HF и уровня про- и противовоспалительных
 20 цитокинов в отдельности (табл.2), что позволяет выделить группу больных,
 страдающих сочетанной сердечно-легочной патологией, с высоким риском развития
 жизнеугрожающих аритмий, а оценка этого показателя с учетом цитокинового
 дисбаланса, который является самостоятельным фактором риска неблагоприятных
 25 исходов, позволяет увеличить его прогностическую ценность.

Полученные параметры трактуются следующим образом:

А) При значениях показателя ($\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$) $>0,9$ отмечается высокий риск
 неблагоприятного исхода (вероятность развития жизнеопасных желудочковых
 нарушений ритма составляет 68%).

Б) При значениях показателя ($\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$) $\leq 0,9$ имеется низкий риск
 30 развития фатальных аритмий (вероятность благоприятного исхода - 82%).

Значения коэффициента цитокиново-вегетативного баланса у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ				Таблица 1
Показатель	Больные ИБС в сочетании с ХОБЛ		Больные изолированной ИБС с нарушениями сердечного ритма (n=23)	Больные изолированной ИБС без нарушений сердечного ритма (n=14)
	Больные с нарушением сердечного ритма (n=37)	Больные без нарушений сердечного ритма (n=16)		
($\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$)	1,44 \pm 0,57*	0,80 \pm 0,31*	0,73 \pm 0,48*	0,61 \pm 0,29*

Примечание: - указана достоверность отличий между группами больных (p<0,05).

Данный способ прогнозирования жизнеопасных желудочковых аритмий у больных
 ИБС в сочетании с ХОБЛ разработан на основании исследования, проведенного у
 53 больных с сочетанной сердечно-легочной патологией на базе Краевой больницы №2
 г. Читы. Всем больным помимо общеклинического обследования проводилось
 45 тщательное дообследование (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания,
 холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, спектральный анализ ВРС и т.д.). Для
 оценки прогностических возможностей всех статистически значимых изучаемых
 параметров рассчитывался тест по предсказующей ценности положительного
 результата (ПЦПР) и предсказующей ценности отрицательного результата (ПЦОР).

ПЦПР - доля больных с жизнеопасными аритмиями, среди имеющих
 50 показатель ($\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$) $>0,9$.

ПЦОР - доля больных с отсутствием жизнеопасных аритмий, среди не имеющих
 показатель ($\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1$) $\leq 0,9$.

У пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ предсказующая ценность положительного результата составила 68%, а предсказующая ценность отрицательного результата - 82% (табл.2).

5

			Таблица 2
Прогностические возможности показателя ln LF/HF и цитокинового коэффициента ИЛ-4/ИЛ-1 у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ			
	Ln LF/HF	ИЛ4/ИЛ-1	Ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1
ПЦПР (%)	55	40	68
ПЦОР (%)	59	78	82

10 Кроме того, вычислялись следующие показатели:

Чувствительность - доля больных, имеющих показатель $(\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1) > 0,9$ среди тех, у кого есть жизнеопасные желудочковые аритмии. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ она составила 75% (табл.3).

15 Специфичность - доля больных, имеющих показатель $(\ln LF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1) \leq 0,9$ среди тех, у кого есть жизнеопасные аритмии. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ она составила 84%.

20

			Таблица 3
Сравнительные характеристики показателя lnLF/HF и цитокинового коэффициента ИЛ-4/ИЛ-1			
	LnLF/HF	ИЛ4/ИЛ-1	LnLF/HF/ИЛ-4/ИЛ-1
Чувствительность (%)	65	62	75
Специфичность (%)	59	56	84

25 Клинический пример №1: Больной С., 45 лет, поступил в стационар с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Осл III. ХОБЛ II, стадия умеренного обострения. При изучении цитокинового статуса уровень ИЛ-1 составил 32,4 мг/мл, ИЛ-4 33,4 пг/мл. Спектральные показатели по 5-минутной записи составили: lnLF 2,89 lnHF 1,89, lnLF/HF 1,53. На основании имеющихся показателей был рассчитан коэффициент цитокиново-вегетативного баланса - 1,48, что характеризуется как высокий риск развития фатальных нарушений ритма. На вторые сутки от момента госпитализации у больного ухудшилось состояние - появились выраженная общая слабость, сердцебиение, перебои в работе сердца, снижение АД до 80/50 мм рт.ст. По ЭКГ зафиксирована синусовая тахикардия с ЧСС=120 в мин, частые желудочковые экстрасистолы. К назначенной антиангинальной терапии добавлены инфузии кордарона (300 мг/сут) с последующим назначением данного препарата per os по схеме. На 12-е сутки больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. При холтеровском мониторировании ЭКГ нарушений ритма сердца
35 выявлено не было.

40 Клинический пример №2: Больной Д., 51 лет, поступил в стационар с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Осл III А. ХОБЛ III, стадия умеренного обострения. При изучении цитокинового статуса уровень ИЛ-1 составил 23,9 мг/мл, ИЛ-4 28,7 пг/мл. Спектральные показатели по 5-минутной записи составили: lnLF 2,57 lnHF 2,01, lnLF/HF 1,21. На основании имеющихся показателей был рассчитан коэффициент цитокиново-вегетативного баланса - 1,01 (группа высокого риска).

45 Несмотря на отсутствие объективных данных и учитывая высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий, больному проведено холтеровское мониторирование ЭКГ - зарегистрированы желудочковые нарушения ритма 4 класса по Lown. К стандартному лечению добавлены инфузии кордарона (300 мг/сут) с последующим назначением данного препарата per os по схеме. Через 10 дней - состояние
50 удовлетворительное, каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы нет.

При холтеровском мониторировании ЭКГ - синусовый ритм с ЧСС=70 в мин, нарушений ритма, проводимости не выявлено.

Клинический пример №3: Больной Ч., 38 лет, поступил в стационар с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Осл НП А. ХОБЛ I, стадия умеренного обострения. Пациент предъявлял жалобы на общую слабость, колющие боли в сердце, сердцебиение. При изучении цитокинового статуса уровень ИЛ-1 составил 10,0 мг/мл, ИЛ-4 26,3 пг/мл. Спектральные показатели по 5-минутной записи составили: $\ln LF$ 4,64 $\ln HF$ 2,15, $\ln LF/HF$ 2,16. На основании имеющихся показателей был рассчитан коэффициент цитокиново-вегетативного баланса - 0,81 (группа низкого риска).

Учитывая низкий риск развития желудочковых аритмий, больному проводилась только стандартная антиангинальная терапия. На 8-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. При холтеровском мониторировании ЭКГ нарушений ритма сердца выявлено не было.

Данный способ позволяет определить, прогнозировать риск развития фатальных желудочковых аритмий у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией и может широко использоваться для коррекции проводимой терапии у данной категории пациентов. Методика высоко информативная и занимает мало времени для расчета.

Источники информации

1) Авдеев С.Н., Байманакова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. М.: - 2008 г. - №1. - С.5-13.

2) Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких // М.: ЗАО Бином. - 1998 г. - 501 стр.

3) Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur Respir - J. 2004. - Vol.23, №6. - P.932-946.

4) Shih H.T., Webb C.K., Conway W.G. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in GOLD // Chest. - J. 1988. - Vol.94, №1. - P.44-48.

5) Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. Динамика дисперсии интервала QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение // Кардиология. - №7. - С.43-46. 73.

6) Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменения вариабельности ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Читинская гос. мед. акад. - Чита, 2001. - 122 с.

7) Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. // В.М.Михайлов. - Иваново - 2000 г. - 200 с.

8) Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Папава К.М. и др. Роль цитокинов в регуляции гемостаза в норме и при патологии // Чита, 1998. - С.3-15.

Формула изобретения

Способ прогнозирования развития жизнеопасных желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, включающий регистрацию коротких участков ЭКГ (300 R-R) с расчетом спектрального показателя вариабельности ритма сердца (LF/HF), отличающийся тем, что дополнительно определяют уровни провоспалительного (ИЛ-1) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, определяют коэффициент цитокинового баланса (ИЛ-4/ИЛ-1) с последующим расчетом показателя цитокино-

вегетативного баланса ($\Pi_{\text{цвб}}$) по формуле:

$$\Pi_{\text{цвб}} = \frac{\ln \text{LF} / \text{HF}}{\text{ИЛ} - 4 / \text{ИЛ} - 1},$$

5 где $\Pi_{\text{цвб}}$ - показатель цитокино-вегетативного баланса, $\ln \text{LF} / \text{HF}$ - логарифм спектрального показателя variability ритма сердца, представляющий отношение величины коэффициента баланса симпатической (LF) и парасимпатической активности (HF) спектра,

10 ИЛ-4/ИЛ-1 - показатель цитокинового баланса, рассчитанный как отношение уровня провоспалительного цитокина (ИЛ-1) к уровню противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) и

15 при значениях показателя цитокино-вегетативного баланса $>0,9$ прогнозируют высокий риск развития жизнеопасных аритмий, при показателе $<0,9$ риск развития жизнеопасных аритмий низкий.

20

25

30

35

40

45

50