

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010142816/15, 19.10.2010

(24) Дата начала отчета срока действия патента:
19.10.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.10.2010

(45) Опубликовано: 27.04.2012 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2188430 C2, 27.08.2002. RU 2287158

C1, 10.11.2006. UA 31748 A, 15.12.2000.

ПОБЕГАЙ О.В. Особенности течения артериальной гипертензии у больных остеоартрозом: Автореф. дисс. 2009, с.22.
НИЗОВЦЕВА О.А. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. Трудный пациент. 2008, №11.

Адрес для переписки:

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

C 1
C 5
C 9
C 4
C 2
U R

RU 2 449 285 C1

(72) Автор(ы):

Говорин Анатолий Васильевич (RU),
Алексенко Елена Юрьевна (RU),
Цвингер Светлана Матвеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к ревматологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у больных первичным остеоартрозом (ПОА). Изобретение основано на определении длительности в годах (ДКС) и интенсивности (ВАШ) болевого синдрома, подсчете количества дэсквамированных эндотелиоцитов в крови (ДЭЦ) с дальнейшим расчетом

коэффициента по формуле $K = (ДКС * ДЭЦ * ВАШ) / 100$. При значении коэффициента более 1 говорят о высоком риске развития артериальной гипертензии. При значении коэффициента менее 1 вероятность развития АГ относительно низкая. Использование способа позволяет с высокой достоверностью прогнозировать развитие АГ у этих больных и своевременно проводить адекватные профилактические и лечебные мероприятия. 2 табл., 3 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к ревматологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у больных первичным остеоартрозом (ПОА).

Проблема частого сочетания ПОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) является одной из наиболее важных, так как именно этот аспект и определяет возможность адекватного и безопасного лечения ПОА, и прогноз у данной категории больных [1, 2, 3]. В этой связи в последние годы в литературе появляется все больше работ, посвященных вопросам поражения сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях, среди которых ПОА занимает лидирующее положение [4]. Его распространенность в популяции по данным разных авторов колеблется от 8% до 20% [5, 6]. Установлено, что ОА часто сочетается с ССЗ, и уровень смертности больных с ПОА от сосудистых катастроф выше, чем у людей без него в аналогичных возрастных группах. Так многие авторы обращают внимание на значительную (более чем 60%) распространенность артериальной гипертензии среди больных ПОА [7]. Длительный болевой синдром, хроническое воспаление и необходимость периодического курсового приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) создают патогенетические предпосылки для развития у таких больных артериальной гипертензии (АГ). Вместе с тем, в ряде исследований установлено, что даже незначительные сосудистые и метаболические сдвиги оказывают выраженное влияние на тяжесть клинических проявлений и функциональную недостаточность суставов при ПОА [8].

Известен способ прогнозирования развития гестационной АГ, основанный на ультраструктурном определении наличия активированных моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов [9]. Прогностически неблагоприятным является наличие активированных форм в двух и более субпопуляциях белой крови беременной женщины. Существует способ прогнозирования нефрогенной АГ при хроническом пиелонефrite, который предполагает расчет медико-биологических и клинико-лабораторных показателей, таких как отягощенность перинатального и генеалогического анамнеза, группа крови, наличие сопутствующей патологии, уровень суточной урикозурии и протеинурии, удельная плотность мочи, СОЭ, содержание мочевины и креатинина крови, уровень клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, типа гемодинамики и функции мочевого пузыря [10].

Вместе с тем, данные способы являются трудоемкими, требуют больших временных затрат и недоступны для широкого клинического применения. Причем речь идет о прогнозировании вторичной АГ, механизмы развития которой специфичны для каждого конкретного заболевания.

В качестве прототипа взят способ прогнозирования развития артериальной гипертензии при проведении противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом с помощью определения концентрации нитрит-ионов в эритроцитах [11]. Данный способ позволяет прогнозировать повышение систолического артериального давления выше 140 мм рт.ст. в 100% случаев при уровне нитрит-ионов ниже 1,82 ммоль/л, а при концентрации нитритов 1,82 ммоль/л и выше нормальное артериальное давление имело место в 94% случаев.

Чувствительность и специфичность метода достаточно высокие. Однако способ недостаточно точен, так как вазорегулирующую способность эндотелия авторы оценивают по одному показателю, который, как известно, варьирует в широких пределах и разнонаправлено изменяется при одних и тех же состояниях в зависимости от периода, активности, формы процесса [9, 10, 11]. Таким образом, из-за наличия

неучтенных факторов, в том числе биохимических (сведений о состоянии функции эндотелия) и клинических данных, снижена диагностическая ценность полученных результатов.

Для повышения точности и специфичности прогнозирования развития АГ у больных ПОА определяют длительность клинических симптомов заболевания (в годах), интенсивность боли, количество дэсквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови и рассчитывают коэффициент, который представляет собой произведение трех вышеперечисленных показателей, выраженное в процентах:

$$K=(ДКС*ДЭЦ*ВАШ)/100, \text{ где}$$

ДКС - длительность клинических симптомов заболевания (в годах);

ДЭЦ - количество дэсквамированных эндотелиоцитов в крови;

ВАШ - интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (в сантиметрах).

По величине коэффициента судят о степени риска развития АГ у больных ПОА.

При значении коэффициента более 1 говорят о высоком риске развития артериальной гипертензии. При значении коэффициента менее 1 вероятность развития АГ относительно низкая.

Способ осуществляется следующим образом.

Проводят общеклиническое обследование больных ПОА, детально собирается анамнез заболевания с уточнением давности возникновения болевого синдрома и его интенсивность по визуальной аналоговой шкале [12].

Затем осуществляют забор венозной крови из локтевой вены утром натощак в количестве 5 мл в пробирку с цитратом натрия в соотношении 1:9, и подсчитывают количество дэсквамированных эндотелиоцитов по методу Hladovec J. [13].

Рассчитывают коэффициент риска развития АГ у больных ПОА по формуле:

$$K=(ДКС*ДЭЦ*ВАШ)/100, \text{ где}$$

ДКС - длительность клинических симптомов заболевания (в годах);

ДЭЦ - количество дэсквамированных эндотелиоцитов в крови;

ВАШ - интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (в сантиметрах).

По величине коэффициента судят о степени риска развития АГ у больных ПОА.

При значении коэффициента более 1 говорят о высоком риске развития артериальной гипертензии. При значении коэффициента менее 1 вероятность развития АГ относительно низкая.

Нами установлено, что наиболее выраженное снижение количества ДЭЦ в крови пациентов с ПОА происходит при длительности заболевания более 5 лет. Однонаправлено изменяется и выраженность болевого синдрома (таблица 1)

Таблица 1

Изменение количества ДЭЦ и интенсивности боли в зависимости от длительности заболевания. ($M\pm SD$)

Показатель	$ДЭЦ \times 10^4/\text{л}$	Боль по ВАШ, см	Коэффициент риска развития АГ
Длительность ОА<5 лет. n=42	4.0 ± 1.2	4.8 ± 2.3	0.7 ± 2.8
Длительность ОА>5 лет. n=31	6.0 ± 1.8	6.1 ± 2.6	2.2 ± 0.6

На основании проведенных исследований и результатов многофакторного пошагового регрессионного анализа (в модель было включено 10 независимых параметров, которые при проведении корреляционного анализа демонстрировали самые высокие коэффициенты) установлено, что для прогнозирования развития

артериальной гипертензии у больных ПОА наибольшей значимостью обладают следующие факторы: длительность и выраженность болевого синдрома, а также количество десквамированных эндотелиоцитов в крови (таблица 2).

Таблица 2					
Показатель	M±SD	Коэффициент корреляции, r	Коэффициент регрессии, бета	P	Стандартная ошибка оценки модели
Анамнез заболевания	5,4±2,5	0,4 p=0,03	0,23	0,006	1,6
ДЭЦ	5,5±2,2	0,5 p=0,003	0,24	0,004	0,2
Боль при движении (ВАШ)	6,6±1,5	0,7 p=0,00003	0,46	0,0001	0,7

Пример 1

Больная Н., 38 лет, обратилась в январе 2006 года с жалобами на боли в коленных, голеностопных, плюсне-фаланговых суставах I пальцев обеих стоп при движении и длительной статической нагрузке, утреннюю скованность до 15-20 минут. Из анамнеза выясниено, что указанные жалобы беспокоят в течение 3-х лет. Лечилась самостоятельно, периодически принимала НПВС с хорошим, но непродолжительным эффектом. Состояние ухудшилось последние два месяца, усилились боли, стали беспокоить в покое и в ночное время. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, конституциональный тип - нормостенический (ИМТ 21), кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. При осмотре костей и суставов определяется сглаженность контуров коленных суставов, больше справа; вальгусная деформация плюсне-фаланговых суставов I пальцев обеих стоп. Пальпация по ходу суставной щели коленных и голеностопных суставов безболезненная. Объем активных и пассивных движений в коленных суставах ограничен за счет выраженного болевого синдрома (80 мм по ВАШ). Органы дыхания без патологии. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье на 2 см кнутри от срединноключичной линии, локализован, обычной силы. Границы сердца не смещены, тоны ритмичные, ЧСС 74 удара в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови и острофазовые показатели в пределах нормальных значений, рентгенограмма коленных суставов - признаки остеоартроза II ст. (краевой эпифизарный остеосклероз, сужение суставной щели, единичный остеофит правого коленного сустава). Было проведено определение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови ($7 \times 10^4/\text{л}$), и рассчитан коэффициент риска развития артериальной гипертензии, который составил 1,7, что свидетельствует о высоком риске развития АГ у данного пациента. Назначено лечение остеоартроза: даны рекомендации по питанию, лечебной физкультуре, образу жизни; аэртал в дозе 100 мг×2 раза в сутки 14 дней, артра по схеме 1 капсула×2 раза в сутки в течение 3-х недель, затем 1 раз в сутки 3 месяца, с повторением схемы 2 раза в год; престариум в дозе 2 мг×1 раз в сутки постоянно. При проведении данной терапии у больной через 5 дней выраженность болевого синдрома по ВАШ уменьшилась до 50 мм. В последующие 3 года лечилась согласно схеме, придерживаясь рекомендаций. Через 3 года данные рентгенографии коленных

суставов без отрицательной динамики, интенсивность болевого синдрома в пределах 30 мм, количество ДЭЦ 4×10^4 /л, таким образом значение коэффициента риска развития артериальной гипертензии 0,7. Эпизодов повышения артериального давления не зафиксировано. Рекомендовано продолжить прием артры по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 3-х месяцев каждые полгода.

Пример 2

Больной П., 40 лет, поступил в отделение ревматологии, предъявлял жалобы на боли в плечевых и локтевых суставах, припухлость правого плечевого сустава, утреннюю скованность до 20 минут. Повышение артериального давления до 160/90 мм рт.ст. Два года назад пациент был консультирован амбулаторно, тогда из анамнеза было выяснено, что он страдает остеоартрозом с 32 лет, лечится не регулярно. Тогда же больному определяли количество десквамированных эндотелиоцитов в крови, выраженность болевого синдрома (70 мм) и рассчитывали коэффициент риска развития артериальной гипертензии, который составил 4,4. На рентгенограммах плечевых суставов были выявлены единичные остеофиты, краевой остеосклероз, выраженное сужение суставной щели. Учитывая, что значение коэффициента свидетельствовало о высоком риске развития артериальной гипертензии, больному наряду с противовоспалительными и хондропротективными препаратами с профилактической целью назначался ингибитор АПФ в минимальной дозировке. Кроме того, даны рекомендации по питанию и образу жизни. За прошедшие 2 года до поступления в стационар пациент лечился не регулярно, рекомендаций не придерживался, при выраженному болевому синдроме принимал НПВС. В последние 6 месяцев состояние ухудшилось, увеличилась интенсивность боли до 80 мм по ВАШ, появились эпизоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт.ст., сопровождающиеся головными болями. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, конституциональный тип - нормостенический (ИМТ 24), кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. При осмотре костей и суставов определяется деформация правого плечевого сустава за счет синовита. Пальпация по ходу суставной щели плечевых и локтевых суставов болезненная. Объем активных и пассивных движений ограничен за счет выраженного болевого синдрома (90 мм по ВАШ). Органы дыхания без патологии. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье на 2 см кнутри от срединноключичной линии, локализован, обычной силы. Границы сердца не смещены, тоны ритмичные, ЧСС 78 ударов в минуту, артериальное давление 150/80 мм рт.ст. Патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови: СОЭ 20 мм/час, острофазовые показатели: СРБ 6 мг/л, ДЭЦ 8×10^4 /л, рентгенограмма плечевых суставов - без отрицательной динамики. Рассчитанный коэффициент риска развития артериальной гипертензии составил 7,2. При СМАД выявлены эпизоды повышения артериального давления днем и недостаточное снижение в ночное время. На основании чего больному в качестве сопутствующего остеоартрозу заболевания выставлен диагноз гипертонической болезни, и назначена двухкомпонентная антигипертензивная терапия.

Пример 3

Больная К., 36 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на боли и утреннюю скованность до 10-15 минут в дистальных межфаланговых и лучезапястных суставах. Указанные симптомы отмечает на протяжении 3-х лет. За медицинской помощью не

обращалась. Последние 2 месяца боли усилились, в области дистальных межфаланговых суставов IV-V правой и V пальца левой руки появились подкожные узелки. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, конституциональный тип - нормостенический (ИМТ 22), кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Пальпация межфаланговых суставов болезненная, определяются узелки Гебердена. Пальпация по ходу суставной щели правого лучезапястного сустава болезненная. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Боль при активном движении 40 мм по ВАШ. Органы дыхания без патологии. Верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье на 2 см кнутри от срединноключичной линии, локализован, обычной силы. Границы сердца не смещены, тоны ритмичные. ЧСС 65 ударов в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено.

При лабораторно-инструментальном обследовании: общий анализ крови: СОЭ 16 мм/час, острофазовые показатели: СРБ 4 мг/л, ДЭЦ 6×10^4 /л рентгенограмма кистей - II ст. (сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, узелки Гебердена). Рассчитанный коэффициент риска развития артериальной гипертензии составил 0,7. Учитывая нормальный коэффициент риска развития артериальной гипертензии ($K < 1$) и умеренный болевой синдром, больной рекомендован комплекс специальных упражнений и в качестве монотерапии остеоартроза назначен хондропротективный препарат. В динамике через 3 года на контрольной рентгенограмме прогрессирования заболевания не отмечено, болевой синдром практически купирован (20 мм по ВАШ). Артериальное давление в норме. Коэффициент риска развития артериальной гипертензии 0,6 ($K < 1$).

Способ апробирован на 73 больных ПОА. Средний возраст обследованных составил $41,5 \pm 4,1$ лет. В данной группе преобладали пациенты с I и II рентгенологической стадией заболевания (36% и 49% соответственно), III стадия диагностировалась в 15% случаев.

Диагностические возможности коэффициента:

Чувствительность - 84%

Специфичность - 92%

Предсказующая ценность положительного результата - 88%

Предсказующая ценность отрицательного результата - 79%

Источники информации:

1. Фоломеева О.И., Эрдес С.Ф., Насонова В.А. / Ревматологические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // Терапевтический архив. - 2007, №12. - С.5-12.

2. Демина А.Б. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве / А.Б. Демина, С.Г. Раденска-Лоповок, О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Терапевтический архив. - 2005. - №4. - С.77-82.

3. Лила А.М. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты // Консилиум медикум. - 2008. - №7. - С.124-128.

4. Наумов А.В., Шамуилова М.М. / Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. // Терапевт. - 2009, №10. - С.5-33.

5. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Коцелапова Э.Ю. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. // Терапевт. - 2009. - №11. - С.4-15.

6. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова // М.:

ГЕОТАР-Медиа, 2006. - С.99-111.

7. Мазуров В.И., Соловьев С.В., Якушева В.А., Шидловская О.В. и др.

Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. // Научно-практическая ревматология. - 2006. - №4. - С.28-34.

8. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. - 2-е изд., перераб. и доп. - К.: Морион, 2005. - 529 с.

9. Супряга О.М., Бонарцев П.Д. Способ прогнозирования развития гестационной артериальной гипертензии [электронный ресурс]. - режим доступа: <http://www.fips1.ru>

10. Аганов Е.Г., Лучанинова В.Н., Ни А.Н., Попова В.В., Сычева Э.В.

Диагностический тест развития нефрогенной гипертензии и способ прогнозирования ее у детей, больных хроническим пислонефритом [электронный ресурс]. - режим доступа: <http://www.fips1.ru>

11. Назаров С.Б., Бобков В.А., Кирникова М.Н. Способ прогнозирования развития артериальной гипертензии при проведении противовоспалительной терапии у больных ревматоидным артритом [электронный ресурс]. - режим доступа: <http://www.fips1.ru>

12. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. - М.: ИД Медпрактика, 2004. - 180 с.

13. Клименко О.В. Влияние различных цитокинов на синтез оксида азота / О.В.

Клименко, Ю.А. Витковский // Проблемы биорегулирующей терапии в эксперименте и клинике: сб. науч. трудов. - Чита, 2002. - С.8.

14. Меньшикова Е.Б. Оксид азота и NO-ситазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.П. Рейтова // Биохимия. - 2000. - №4. - С.485-503.

15. Клинические рекомендации. Ревматология / под. ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С.327-344.

16. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Е.В. / Диагностическая ценность определения дэсквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - №1. - С.50-52.

Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у больных первичным остеоартрозом, включающий исследование крови, отличающийся тем, что в крови подсчитывают количество дэсквамированных эндотелиоцитов, определяют длительность и интенсивность болевого синдрома и рассчитывают коэффициент риска развития артериальной гипертензии по формуле:

$$K = (ДКС \cdot ДЭЦ \cdot ВАШ) / 100,$$

где ДКС - длительность клинических симптомов заболевания, в годах; ДЭЦ - количество дэсквамированных эндотелиоцитов в крови; ВАШ - интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, см, и при значении коэффициента более 1

прогнозируют высокий риск развития артериальной гипертензии.