



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011148543/14, 29.11.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.11.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.11.2011

(45) Опубликовано: 27.02.2013 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2356499 С1, 27.05.2009. RU 2008131213 А, 10.02.2010. ФИЛЕВ Л.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: механизмы формирования, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование применения бета-адреноблокаторов: Автореф. на соиск. уч. ст. д.м.н. - Чита, 2006. 43 с. Working Group Report / How to diagnose (см. прод.)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Аксенова Татьяна Александровна (RU),
Горбунов Владимир Владимирович (RU),
Пархоменко Юрий Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к кардиологии. Измеряют диастолическое артериальное давление. Проводят исследование активности каталазы эритроцитов. Рассчитывают коэффициент диастолической дисфункции по формуле:

$$КДД = \frac{\text{Ln}Д\text{АД}}{\text{Ln}К\text{эр}}$$

При значении коэффициента, равном 1,88 и более, прогнозируют развитие диастолической дисфункции левого желудочка. Способ позволяет оценить значимость повышения диастолического АД и изменения процессов липопероксидации, а также он точен и специфичен. 3 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure // Kur. I Icart J. - 1998. - Vol.19. - p.990-1003.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011148543/14, 29.11.2011

(24) Effective date for property rights:
29.11.2011

Priority:

(22) Date of filing: 29.11.2011

(45) Date of publication: 27.02.2013 Bull. 6

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

Aksenova Tat'jana Aleksandrovna (RU),
Gorbunov Vladimir Vladimirovich (RU),
Parkhomenko Jurij Viktorovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija Chitinskaja gosudarstvennaja
meditsinskaja akademija Ministerstva
zdravookhranjenja i sotsial'nogo razvitija RF (RU)

(54) METHOD OF PREDICTING DEVELOPMENT OF DIASTOLIC DYSFUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to cardiology. Diastolic arterial pressure is measured. Activity of erythrocyte catalase is performed. Coefficient of diastolic dysfunction is calculated by formula:

$$CDD = \frac{\text{LnDAP}}{\text{LnCer}}$$

coefficient value equals 1.88 and higher, development of diastolic dysfunction of left ventricle is predicted.

EFFECT: method makes it possible to estimate importance of diastolic AP increase and change of lipid peroxidation processes, as well as being precise and specific.

3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, и может быть использовано для прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

5 Нормальная диастолическая функция сердца подразумевает способность левого желудочка принимать в диастолу количество крови, необходимое для поддержания сердечного выброса. Под диастолической дисфункцией (ДД) понимают невозможность левого желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии
10 вследствие структурной и функциональной перестройки кардиомиоцитов и интерстиция миокарда [1]. При гипертонической болезни (ГБ) развитие ДД ассоциировано с увеличением тяжести гипертензии: умеренные нарушения диастолической функции наблюдаются уже при I стадии артериальной гипертензии, усугубляются данные нарушения при II стадии гипертензии [2]. ДД, являясь проявлением сердечной
15 недостаточности, ведет к снижению продолжительности жизни, ухудшению прогноза у больных ГБ [3].

Общепринято определять наличие ДД левого желудочка методом эхокардиографии, при этом используется комбинированная оценка трансмитрального
20 диастолического потока и скорости движения митрального кольца. Выделяют три типа наполнения левого желудочка: с замедленной релаксацией, псевдонормальный и рестриктивный, которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [4]. Рабочей группой Европейского общества кардиологов разработаны ультразвуковые диагностические нормативы определения
25 диастолической дисфункции [5]. Метод эхокардиографии весьма точен в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка, однако не позволяет прогнозировать ее развитие.

Известен способ определения интегрального критерия для ранней
30 инструментальной диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных ГБ [6]. Сущность метода заключается в том, что у больных ГБ рассчитывают индекс массы тела, при проведении эхокардиографии определяют величину левого предсердия, при проведении суточного мониторирования АД находят среднее ночное
35 диастолическое давление и рассчитывают интегральный критерий. При значении данного критерия более 8 условных единиц косвенно судят о наличии сегментарных нарушений расслабления миокарда несмотря на неизменные показатели его глобальной диастолической функции. Данный метод имеет высокую чувствительность (89%) и предсказующую ценность положительного
40 результата (79%), однако не позволяет проводить прогнозирование развития диастолической дисфункции.

В качестве прототипа взят способ выявления группы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца [7]. Сущность
45 этого метода заключается в том, что у больных ишемической болезнью сердца оценивают в баллах функциональный класс сердечной недостаточности, наличие стабильной или нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или постинфарктного кардиосклероза, перенесенного аорто-коронарного шунтирования. Непосредственно после этого проводят эхокардиографию, включающую импульсно-волновую
50 доплеровскую визуализацию миокарда с определением 18 показателей, дополнительно проводят ультразвуковое картирование сонных артерий и определяют 3 показателя, проводят расчет показателя риска ДД левого желудочка. При значении показателя менее 0,6 определяют низкий риск наличия ДД левого

желудочка у больных ишемической болезнью сердца, а при значении более 0,6 определяют высокий риск наличия ДД.

Однако данный способ имеет ряд недостатков. Во-первых, он достаточно трудоемок: учитывается 18 показателей эхокардиографии, причем большая часть их не входит в стандарт данного метода. Во-вторых, требуется обязательное проведение ультразвукового картирования сонных артерий. В-третьих, формула расчета весьма громоздка.

Для упрощения способа пациенту измеряют диастолическое АД (ДАД), определяют активность каталазы эритроцитов. Данные показатели подвергают логарифмической трансформации и рассчитывают интегральный коэффициент диастолической дисфункции по формуле: $KDD = (\ln DAД) / \ln KЭр$; где $\ln DAД$ - нормальный логарифм показателя диастолического артериального давления; $\ln KЭр$ - нормальный логарифм показателя активности каталазы эритроцитов; KDD - коэффициент диастолической дисфункции. При значении этого коэффициента 1,88 и более прогнозируют развитие диастолической дисфункции левого желудочка.

Способ осуществляют следующим образом: пациенту с ГБ измеряют АД по методу Короткова [8] и утром натощак забирают кровь из локтевой вены в количестве 10 мл для определения активности каталазы эритроцитов, которое проводится по методу Королюк М.А, 1988 [9]. В дальнейшем показатели ДАД и каталазы эритроцитов подвергают логарифмической трансформации, учитывая их асимметричное распределение.

Затем рассчитывают коэффициент диастолической дисфункции левого желудочка (KDD) по формуле: $KDD = (\ln DAД) / \ln KЭр$. При значении этого коэффициента 1,88 и более прогнозируют развитие диастолической дисфункции левого желудочка.

Данный коэффициент является интегральным и позволяет, с одной стороны, оценить значимость повышения диастолического АД в генезе диастолической дисфункции левого желудочка, а с другой, учесть изменения процессов липопероксидации в виде снижения каталазы эритроцитов. Этот комплексный коэффициент отражает различные механизмы развития ДД левого желудочка и обладает наибольшей предсказующей ценностью, чем показатели ДАД и активности каталазы эритроцитов в отдельности.

Показатели для расчета KDD выбраны на основании многофакторного регрессионного анализа. С целью выявления признаков, влияющих на прогноз развития ДД левого желудочка, в анализ включались систолическое и диастолическое АД, число сердечных сокращений, показатели перекисного окисления липидов (каталаза сыворотки и эритроцитов, ТБК-активные продукты сыворотки и эритроцитов, перекисная резистентность эритроцитов, общая антиокислительная активность сыворотки), показатели пробы с реактивной гиперемией (поток-зависимая вазодилатация, нитроглицеринзависимая вазодилатация, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига), возраст, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, степень, стадия и риск ГБ, показатели интенсивности курения. Наибольшей прогностической ценностью обладали диастолическое АД и активность каталазы эритроцитов.

Полученные параметры трактуют следующим образом:

при значениях показателя KDD 1,88 и более прогнозируют развитие ДД левого желудочка в течение года;

КДД у больных ГБ	Больные с ГБ (n=185)	
	ГБ без (n=102)	ГБ с ДД (n=83)
КДД=(LnДАД)/LnКэп	1,84±0,057	1,93±0,049

5 Данный способ прогнозирования ГЛЖ у больных ГБ апробирован у 185 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет с установленным диагнозом ГБ. Всем больным помимо общеклинического обследования было проведено определение каталазы эритроцитов.

Для оценки прогностических возможностей всех изучаемых параметров рассчитывались тесты по предсказующей ценности положительного результата (ПЦПР) и предсказующей ценности отрицательного результата (ПЦОР).

ПЦПР - доля больных с ДД среди имеющих высокий КДД.

ПЦОР - доля больных без ДД среди имеющих низкий КДД.

У обследованных ПЦПР составила 79,1%, а ПЦОР - 84,8% (табл.2).

15 Кроме того, вычислялись следующие показатели (таблица 3):

- чувствительность - доля больных, имеющих высокий КДД среди тех, у кого есть ДД левого желудочка - 81,9%;

- специфичность - доля больных, не имеющих высокий КДД среди тех, у кого нет ДД левого желудочка - 82,4%.

20

Таблица 2			
Прогностические возможности использованных показателей			
	Ln ДАД	Ln каталазы эритроцитов	КДД
ПЦПР (%)	55,2	67,7	79,1
ПЦОР (%)	66,3	78,2	84,8

25

Таблица 3			
Сравнение чувствительности и специфичности используемых показателей			
	Ln ДАД	Ln каталазы эритроцитов	КДД
Чувствительность (%)	63,8	75,9	81,9
Специфичность (%)	57,8	70,6	82,4

30

Клинический пример №1. Больной Л., 44 лет, предъявлял жалобы на периодическое повышение АД до 150/90 мм рт.ст. которые связывал с переутомлением. При обследовании до лечения АД 154/90 мм рт.ст., эхокардиографических признаков ДД не выявлено. Уровень каталазы эритроцитов составил 11,4 нмоль/с/мг белка. При расчете $KДД = Ln90/Ln11,4 = 1,85$ развитие ДД левого желудочка не прогнозируем. Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь, I стадия, 1 степени, риск 2. Больному даны рекомендации по изменению образа жизни, питанию, назначена терапия пролонгированным антагонистом кальция. Через год при обследовании признаков диастолической дисфункции не отмечено, цифры АД стабилизировались на уровне 130/80 мм рт.ст., КДД через год 1,66.

35

40

Клинический пример №2. Больной П., 49 лет, поступил с жалобами на головные боли, шум в ушах, связанные с повышением АД. При поступлении в стационар АД 175/100 мм рт.ст. Эхокардиографически признаков ДД не отмечалось. Выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь I стадия, 2 степени, риск 3 (курение, избыточная масса тела). При исследовании каталаза эритроцитов 11,1 нмоль/с/мг белка. При расчете $KДД = Ln110/Ln11,1 = 1,91$, прогнозируем развитие ДД левого желудочка. Пациенту назначена комбинированная терапия пролонгированным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и тиазидным диуретиком. Назначенную терапию пациент принимал нерегулярно, не устранил факторы риска. Через год

45

50

цифры АД в пределах 150/100 мм рт.ст, эхокардиографически признаки ДД, КДД через год 1,93. По данному поводу с пациентом проведена беседа о необходимости медикаментозной терапии, через год стабильной терапии АД - 140/90 мм рт.ст., каталаза эритроцитов 11,2 нмоль/с/мг белка. Через год терапии расчет

5 КДД= $\ln 90 / \ln 11,2 = 1,86$ при контрольной эхокардиографии диастолическая дисфункция не выявлена.

Клинический пример №3. Больная Е., 48 лет, поступила в стационар с жалобами на периодические головные боли, связанные с повышением АД. При поступлении

10 АД 140/100 мм рт.ст., каталаза эритроцитов составила 11,0 нмоль/с/мг белка. При эхокардиографии диастолическая функция не изменена. При расчете КДД= $\ln 100 / \ln 11 = 1,92$ прогнозируем развитие ДД левого желудочка. Пациентка регулярно принимала двухкомпонентную антигипертензивную терапию, отказалась от курения, нормализовала массу тела. АД стойко стабилизировалось на цифрах 130/85 мм рт.ст.

15 Через год при повторной эхокардиографии диастолическая дисфункция не выявлена, КДД составил 1,85.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Диастолическая дисфункция сердца у больных с хронической

20 сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю.Н.Беленков, Э.Т.Агманова // Кардиология. - 2003. - №11. - С.58-65.

2. Трушинский З.К. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертензии / З.К.Трушинский,

25 Ю.В.Довгалюк, О.Ю.Скрицкая // Терапевтический архив. - 2003. - №3. - С.57-59.

3. Пристром М.С. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению / М.С.Пристром, В.Э.Сушинский // Медицинские новости. - 2008. - №12. - С.17-19.

4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III

30 пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2010. - Т.11, - №1. - С.69-160.

5. Working Group Report / How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure // Eur. Heart J. - 1998. - Vol.19. - P.990-1003.

6. Филев Л.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных

35 гипертонической болезнью: механизмы формирования, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование применения бета-адреноблокаторов: - автореф... на соиск. уч. ст.д.м.н. - Чита / Л.П.Филев - Чита, 2006. - 43 с.

7. Пат. №2356499 C1, RU, МПК А61В 8/00, А61В 8/02, А61В 8/06. Способ выявления

40 группы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Я.П.Хамуев, В.П.Седов, А.Л.Сыркин. - Заявлено 28.11.2007; опубликовано 27.05.2009. - 12с.

8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, третий пересмотр. - М., 2008. - 32 с.

9. Королюк М.Л. Метод определения каталазы / М.Л.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова // Лабораторное дело. - 1988. - №1. - С.16-19.

45

Формула изобретения

50 Способ прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, включающий измерение диастолического артериального давления, отличающийся тем, что проводят исследование активности каталазы эритроцитов и рассчитывают коэффициент диастолической дисфункции по

формуле:

$$\text{КДД} = \frac{\text{LnДАД}}{\text{LnКэр}}$$

- 5 где КДД - коэффициент диастолической дисфункции;
LnДАД - нормальный логарифм показателя диастолического артериального
давления;
LnКэр - нормальный логарифм активности каталазы эритроцитов;
10 и при значении коэффициента, равном 1,88 и более, прогнозируют развитие
диастолической дисфункции левого желудочка.

15

20

25

30

35

40

45

50