



(51) МПК
 G01N 33/50 (2006.01)
 G01N 33/74 (2006.01)
 G01N 33/92 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012127032/15, 27.06.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 27.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.06.2012

(45) Опубликовано: 20.01.2014 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **КЛИМОВ А.Н. и др. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб.: Питер Ком, 1999, 512 с. SU 1467516 A1, 23.03.1989. SU 1668951 A1, 07.08.1991. SU 1429032 A1, 07.10.1988. SU 1529121 A1, 15.12.1989. RU 2385668 C2, 10.04.2010. КАРПОВ Р.С. и др. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. - Томск, 1998, 672 с. QIU Y. (см. прод.)**

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

**Зайцев Дмитрий Николаевич (RU),
 Говорин Анатолий Васильевич (RU),
 Терешков Павел Петрович (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 РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к прогнозированию риска раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом. Сущность способа состоит в том, что в сыворотке крови больных хроническим простатитом молодой возрастной группы определяют уровень общего тестостерона, сексвязывающего глобулина с последующим расчетом индекса свободного тестостерона, а также определяют

содержание липопротеидов высокой плотности, триацилглицеридов и рассчитывают коэффициент атерогенного риска по формуле. При значении коэффициента атерогенного риска <3,7 прогнозируют высокий риск раннего развития атеросклероза. Использование заявленного способа позволяет повысить точность прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом. 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

et al Dihydrotestosterone suppresses foam cell formation and attenuates atherosclerosis development. Endocrinology. 2010, v 151(7), p.3307-16. SAAD F. et al The role of testosterone in the metabolic syndrome: a review. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009, v 114(1-2), p.40-3.

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, урологии и может быть использовано для прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом.

Хронический простатит является частым воспалительным заболеванием половой сферы у мужчин [1, 2]. Влияние этого заболевания на качество жизни сопоставимо с инфарктом миокарда, стенокардией, болезнью Крона, что обуславливает также и значительные психологические и социальные проблемы у больных простатитом - мужчин трудоспособного возраста [3, 4]. Ранние гормональные нарушения у данной категории пациентов приводят к изменению липидного гомеостаза в виде повышения атерогенных фракций липопротеидов и снижению антиатерогенного потенциала крови. Это способствуют раннему развитию атеросклероза у больных хроническим простатитом, что значительно повышает риск развития у них таких сердечно-сосудистых осложнений как инфаркта миокарда и мозговой инсульта.

Известен способ прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов у женщин пременопаузального возраста с клиникой ишемической болезни сердца, заключающийся в том, что проводят дискриминантный анализ и составляют дискриминантную функцию с коэффициентами независимых переменных.

Независимыми переменными являются факторы риска: артериальная гипертония, анемия, гинекологические заболевания, гипергликемия, желчнокаменная болезнь, курение, липидные нарушения, патологическая менопауза, избыточная масса тела и заболевания щитовидной железы. Оценивают каждый фактор риска, решают функцию. При значении функции больше 1,710 прогнозируют отсутствие атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Однако данный способ имеет недостаточную точность, так как он не прогнозирует риск раннего развития атеросклероза, а лишь определяет его отсутствие у женщин, уже имеющих клинику ишемической болезни сердца [5].

Известен способ прогнозирования коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике, заключающийся в том, что проводится многофакторный анализ с использованием 19 клинко-инструментальных показателей, включающих данные анамнеза, результаты инструментального обследования, априорную вероятность ишемической болезни сердца и величину персонального риска развития кардиоваскулярных событий. Выделяются значимые при нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза показатели: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка, априорная вероятность ишемической болезни сердца. Пациенты с положительным результатом скрининговой модели прогнозирования коронарного атеросклероза выделяются в группу с высокой вероятностью ИБС, которым показано проведение инвазивных исследований. Способ имеет чувствительность - 95% и специфичность - 55%. Однако данный способ имеет недостаточную точность, так как в модель не включены триацилглицериды и липопротеиды высокой плотности, изменение содержания которых может повышать риск развития атеросклероза, а также не учитывается гормональный статус пациентов [6].

В качестве прототипа взят способ прогнозирования развития атеросклероза с помощью расчета индекса атерогенности. Данный способ основан на определении соотношения компонентов общего холестерина (ОХС) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), рассчитываемый по формуле $(\text{ОХС}-\text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}$. Для осуществления данного способа исследуются такие параметры липидного обмена, как

общий холестерин и холестерин в составе липопротеидов высокой плотности, являющейся антиатерогенной фракцией липидов сыворотки крови. В норме индекс атерогенности от 2 до 2,5. Если он выше нормы, то это говорит о том, что скорость развития атеросклероза увеличена, а вместе с ним и риск развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт. Однако этот способ имеет недостаточную точность, так как не учитывается содержание триглицеридов, определяющих основной атерогенный потенциал крови, а также гормональный статус пациента, в частности, содержание тестостерона, снижение которого влияет на рост атерогенного потенциала крови [7].

Для повышения точности прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом в сыворотке крови определяют уровень общего тестостерона, секссвязывающего глобулина рассчитывают индекс свободного тестостерона, определяют содержание липопротеидов высокой плотности, триацилглицеридов и рассчитывают коэффициент атерогенного риска по формуле $K = (ЛПВП/ТАГ) \times ИСТ$, где ЛПВП - липопротеиды высокой плотности (ммоль/л), ТАГ - триацилглицериды (ммоль/л), ИСТ - индекс свободного тестостерона. При значении этого показателя $< 3,7$ прогнозируют высокий риск раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом.

В результате осуществления способа был достигнут технический результат в виде повышения точности прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом. Способ осуществляется следующим образом:

У больного с хроническим простатитом натошак исследуют сыворотку крови на содержание общего тестостерона и секссвязывающего глобулина с последующим расчетом индекса свободного тестостерона, и определение уровня триацилглицеридов. Перед забором крови пациент за три дня до исследования соблюдает диету с исключением животных жиров. В течение 12 часов до забора крови пациенты не употребляют пищу, пьют только простую воду, за 24 часа до анализа не курят, не занимаются тяжелыми физическими нагрузками, в том числе спортивными. Утром в день исследования осуществляется забор крови на липидный спектр с определением в сыворотке крови уровня триацилглицеридов и липопротеидов высокой плотности, а также исследуют содержание общего тестостерона и секссвязывающего глобулина с расчетом индекса свободного тестостерона [8]. При получении результатов анализов рассчитывают коэффициент атерогенного риска по формуле $K = (ЛПВП/ТАГ) \times ИСТ$, где ЛПВП - липопротеиды высокой плотности, ТАГ - триацилглицериды, ИСТ - индекс свободного тестостерона. При значении этого показателя $< 3,7$ прогнозируют высокий риск раннего развития атеросклероза у больных хроническим простатитом.

Данный показатель является интегральным и отражает нарастание атерогенного потенциала крови у больных хроническим простатитом, преимущественно за счет снижения содержания липопротеидов высокой плотности и повышения содержания триацилглицеридов, пропорционально снижению свободного тестостерона. При этом предсказуемая ценность положительного и отрицательного результата коэффициента атерогенного риска превышает аналогичные параметры составляющих его компонентов - липопротеидов высокой плотности, триацилглицеридов и индекса свободного тестостерона. Данный коэффициент работает у лиц, не имеющих традиционных факторов риска развития атеросклероза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые могут повлиять на составляющие компоненты коэффициента атерогенного риска. Коэффициент позволяет стратифицировать пациентов в группу высокого риска по раннему развитию атеросклероза и,

соответственно, разработать методы первичной профилактики раннего развития атеросклероза у данной категории больных.

Полученные результаты трактуются следующим образом:

А) При значениях показателя $(\text{ЛПВП}/\text{ТАГ}) \times \text{ИСТ} < 3,7$ прогнозируют высокий риск раннего развития атеросклероза, связанном с дефицитом мужских половых гормонов (предсказуемая ценность положительного результата составила 61%).

Б) При значениях показателя $(\text{ЛПВП}/\text{ТАГ}) \times \text{ИСТ} > 3,7$ прогнозируют низкий риск раннего развития атеросклероза (предсказуемая ценность положительного результата составила 71%) (табл.1).

Данный способ прогнозирования раннего развития атеросклероза разработан на основании исследования, проведенного у 74 больных хроническим простатитом молодой возрастной группы (по классификации ВОЗ), средний возраст которых составил $34,7 \pm 7,5$ лет, на базе урологических отделений ГУЗ Городской клинической больницы №1 и НУЗ Железнодорожной клинической больницы на станции Чита 2. Всем больным помимо общеклинического обследования проводилась клиническая оценка традиционных факторов риска, проведение холтеровского мониторинга ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭхоКГ с целью исключения патологии сердечно-сосудистой системы. В сыворотке крови определялся уровень общего тестостерона, сексвязывающего глобулина с расчетом индекса свободного тестостерона, исследовалось содержание липопротеидов высокой плотности и триацилглицеридов. 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 повышенным уровнем триацилглицеридов, сниженным содержанием липопротеидов высокой плотности и низким индексом свободного тестостерона среди пациентов, имеющих низкий уровень общего тестостерона;

- ПЦОР - доля больных с нормальным уровнем триацилглицеридов, липопротеидов высокой плотности и индексом свободного тестостерона среди лиц с нормальным содержанием общего тестостерона.

У пациентов с хроническим простатитом предсказуемая ценность положительного результата составила 76%, а предсказуемая ценность отрицательного результата - 64%.

	Прогностические возможности общего тестостерона и триглицеридов.			
	ЛПВП	ТАГ	ИСТ	$(\text{ЛПВП (ммоль/л)}/\text{ТАГ (ммоль/л)}) \times \text{ИСТ}$
ПЦПР (%)	38	61	46	76
ПЦОР (%)	51	48	29	64

Клинический пример №1. Больной М, 36 лет. Из анамнеза жизни: наследственность не отягощена, артериальной гипертензии, избыточной массы тела нет, не курильщик.

Таким образом, традиционных факторов риска у пациента нет. Однако выяснено, что пациент в течение 10 лет страдает хроническим простатитом, обострение 1-2 раза в год. У уролога наблюдается не регулярно. При сборе жалоб выяснено, что за год до настоящей госпитализации у пациента появились клинические признаки гипогонадизма - повышенная потливость, частое ощущение усталости, раздражительность, тревожность, снижение количества и качества эрекции, снижение либидо. По этому поводу за медицинской помощью не обращался. При исследовании липидного спектра и гормонального статуса были выявлены изменения в виде

повышения уровня триацилглицеридов - 2,6 ммоль/л, снижение уровня ЛПВП - 0,91 ммоль/л и индекса свободного тестостерона - 3,41 нмоль/л. На основании имеющихся показателей был рассчитан коэффициент атерогенного риска - 1,19 (группа высокого риска раннего развития атеросклероза). При ультразвуковом исследовании плечевой артерии измерена толщина комплекса интима-медиа - 0,53 мм. Пациенту была рекомендована гиполипидемическая терапия и консультация эндокринолога с целью назначения гормонзаместительной терапии препаратами тестостерона. Повторно пациент консультирован через 4 года. Выяснено, что рекомендации, данные на предыдущем осмотре пациент не соблюдал, препараты тестостерона не получал. Содержание триацилглицеридов сыворотки крови составило 2,4 ммоль/л, ЛПВП 0,9 ммоль/л, индекс свободного тестостерона - 3,64. Коэффициент атерогенного риска составил 1,36 (группа высокого риска раннего развития атеросклероза). При ультразвуковом исследовании толщина комплекса интима-медиа составила 0,68, что свидетельствует о нарастании атеросклеротических изменений в стенке сосудов.

Клинический пример №2. Больной П, 38 лет проходил диспансерное наблюдение у уролога. В анамнезе - в течение 8 лет страдает хроническим простатитом, по этому поводу регулярно обследуется у уролога. Обострения хронического простатита 1 раз в 2-3 года, проходит курс антибактериальной терапии, массаж простаты, физиолечение. Жалоб со стороны сердечнососудистой системы нет. Наследственность не отягощена, артериальной гипертензии нет, пациент не курит. Клинических признаков гипогонадизма нет. При исследовании липидного спектра содержание триацилглицеридов составило 1,4 ммоль/л, ЛПВП 1,3 ммоль/л, при исследовании гормонального статуса - индекс свободного тестостерона составил 11,37 нмоль/л. Коэффициент атерогенного риска - 10,55 (группа низкого риска раннего развития атеросклероза). Толщина комплекса интима-медиа составила 0,54 мм. При повторной консультации через 4 года пациент жалоб не предъявляет, клинических признаков гипогонадизма по-прежнему нет. При расчете коэффициент атерогенного риска составил 10,26 (группа низкого риска раннего развития атеросклероза). Толщина интима-медиа составила 0,56 мм и достоверно не отличалась от ее первоначальных значений, риск раннего развития атеросклероза - низкий.

Литература

1. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. - М.: Медицина, 2003. - 488 с.
2. Чеботарев В.В., Кулагина Л.М. Диагностика хронического уретрогенного простатита // Вести, дерматологии и венерологии. - 1992. - №7. - С.62-64.
3. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфегед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита // Consilium medicum. - 2003, т.5, №7:396-401.
4. Egan K.J., Krieger J.N. Psychological factors in chronic painful prostatitis syndrome // Clin. J. Pain. - 1994. - Vol.10. - P.218-225.
5. Пат. 2285451 Российская Федерация, МПК А61В 10/00. Способ прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных сосудов у женщин пременопаузального возраста с клиникой ишемической болезни сердца / Вардугина Надежда Георгиевна - №2004125115/14; заявл. 16.08.2004; опубл. 20.10.2006.
6. Котельникова Е.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике // Кардиология. - 2004. - №3. - С.15-19.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб: Питер Ком, 1999. - 512 с.

8. Руководство по лабораторным методам диагностики. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 800 с.

Формула изобретения

5 Способ прогнозирования риска раннего развития атеросклероза у больных
хроническим простатитом молодой возрастной группы, включающий определение
уровня липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови, отличающийся тем, что
10 дополнительно определяют содержание триацилглицеридов в сыворотке крови,
исследуют содержание общего тестостерона и секссвязывающего глобулина в
сыворотке крови, вычисляют индекс свободного тестостерона и рассчитывают
коэффициент атерогенного риска по формуле $K=(ЛПВП/ТАГ) \times ИСТ$, где ЛПВП -
липопротеиды высокой плотности, ТАГ - триацилглицериды, ИСТ - индекс
15 свободного тестостерона, и при значении коэффициента атерогенного риска $<3,7$
прогнозируют высокий риск раннего развития атеросклероза.

20

25

30

35

40

45

50