



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113421** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
G01N 33/483 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

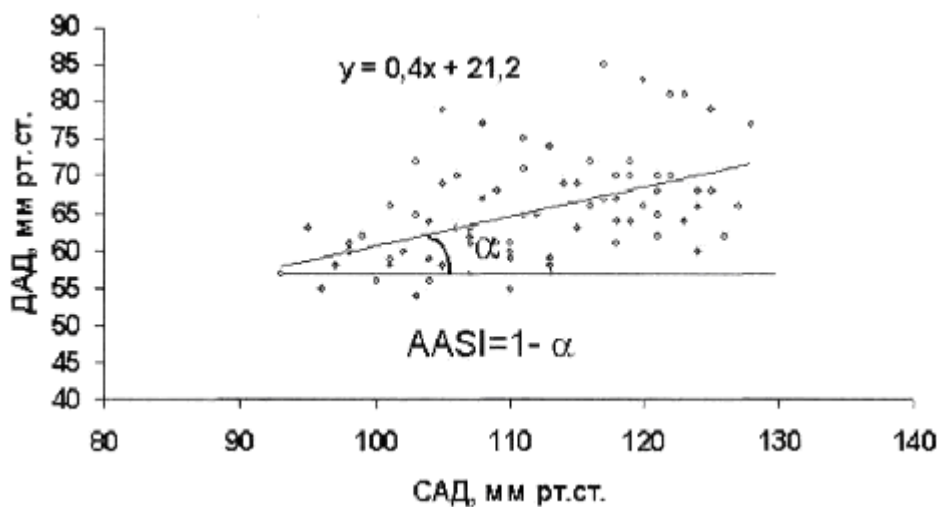
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 07911	(72) Винахідник(и): Сиволап Віталій Вікторович (UA), Жеманюк Світлана Павлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.07.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2017	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Сиволап Віталій Вікторович, вул. Соборна, 159, кв. 29, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Жеманюк Світлана Павлівна, вул. Білокопитова, 5, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2017, Бюл.№ 2	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом проведення добового моніторингу артеріального тиску з визначенням показників систолічного денного (АТд) та нічного артеріального тиску (АТн). Додатково визначають індекс жорсткості судинної стінки ААСІ-24. При значенні показника понад 0,42 умовних одиниць прогнозують підвищений (у 4,6 рази) ризик розвитку інсульту.



UA 113421 U

Корисна модель належить до медицини, а саме кардіології та неврології, і може бути використана як атравматичний діагностичний спосіб прогнозування інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу.

Провідними чинниками ризику мозкового інсульту вважають: вік, підвищений артеріальний тиск, транзиторні ішемічні атаки, порушення серцевого ритму (фібриляція передсердь), гіперхолестеринемію, цукровий діабет. В Україні понад 12 млн. дорослого населення має артеріальну гіпертензію, та щорічно реєструється від 110 тис. до 140 тис. випадків інсульту. За десятилітній період захворюваність інсультами зросла на 16,9 % та склала в 2013 році 299,5 на 100 тис. населення, смертність зросла на 24 % та склала в 2013 році 91,4. Аналіз структури смертності внаслідок інсульту в Україні продемонстрував, що смертність від ішемічного інсульту зросла на 25,5 % (49,9 на 100 тис. населення 2013 р.). Зростання захворюваності та смертності від інсультів як в світі, так і в Україні свідчить про те, що гострі церебро-васкулярні захворювання - це державна, медична та соціальна проблема, для вирішення якої необхідні зусилля по вдосконаленню системи надання медичної допомоги хворим, у яких уже виник інсульт, а також по організації превентивних дій. Найбільш дієвим та економічно вигідним шляхом є профілактика інсультів. Тому своєчасне і надійне прогнозування ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу, надзвичайно важливе для поліпшення системи первинної профілактики мозкового інсульту з його непередбачуваним клінічним перебігом, а нерідко і фатальними наслідками.

Відомі способи діагностики стосуються ризику розвитку інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки. Один з них ґрунтується на оцінці 7-денного прогностичного ризику за шкалою ABCD (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration) [Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet*, (2007), 369(9558): 283-292.] Другий відомий спосіб прогностичної оцінки ризику інсульту після транзиторної ішемічної атаки ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, Diabetes) є доповненням до шкали ABCD за рахунок додаткового включення пункту "діабет".

Проте, названі способи діагностики стосуються хворих з транзиторними ішемічними атаками та не спрямовані на розрахунок ризиків виникнення інсульту у хворих на неускладнену транзиторними ішемічними атаками гіпертонічну хворобу.

Низка шкал розраховує підвищений ризик інсульту у хворих на фібриляцію передсердь (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc), інфаркт міокарда. Кількість інсультів у хворих на фібриляцію передсердь у 3 рази більша, ніж у хворих зі збереженим синусовим ритмом. За даними Фремінгемського дослідження у 8 % чоловіків, та у 11 % жінок протягом 6 років після перенесеного інфаркту міокарда виник інсульт. Інсульт є частим ускладненням гострого інфаркту міокарда і розвивається у 1-3 % цих хворих. В цілому наявність ІХС збільшує ризик розвитку інсульту у 2 рази. Ризик інсульту зворотно пропорційний фракції викиду лівого шлуночка серця. У пацієнтів з ФВ<29 % ризик на 86 % вищий, ніж при значенні ФВ>35 %. Зниження фракції викиду на кожні 5 % підвищує ризик інсульту на 18 % (Loh E, 1998). Ризик інсульту збільшується за умов наявності пролапсу мітрального клапану у жінок, кальцинозу мітрального клапану, міксоми лівого передсердя, аневризми лівого шлуночка, дилатаційної кардіоміопатії та інше (Sherman D.G., 1991).

Проте, названі патологічні стани та кардіологічні захворювання складають менше 40 % в загальній структурі етіологічних чинників інсультів, решта перепадає на артеріальну гіпертензію, а саме гіпертензивні кризи. [Goff et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12.]

Саме тому актуальною є розробка способів прогнозування підвищеного ризику виникнення інсультів у хворих на артеріальну гіпертензію.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб прогнозування ризику розвитку інсульту, що ґрунтується на багатофакторній регресійній моделі пропорційних ризиків Коксу. В цьому способі визначаються показники добового моніторування артеріального тиску, а саме систолічний днівний (АТд) та нічний артеріальний тиск (АТн). Вони вірогідно пов'язані з підвищеним ризиком загальної, серцево-судинної смертності, ІХС, інсульту, серцево-судинних захворювань. У відповідності до бази даних IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes) обидва показники - АТд та АТн - вірогідно передбачали ризик всіх серцево-судинних подій (відносний ризик (BP)- -1,11 та 1,20 відповідно; $p < 0,05$ і $p < 0,0001$) та інсульту (BP - -1,21 та 1,24; $p < 0,01$ і $p < 0,001$) [Boggia J., Thijs L., Hansen T.W. et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: cohort study // *Lancet*, 2007, 370 (9594): 1219-1229.]. Цей спосіб ми вважаємо прототипом.

Спільними суттєвими ознаками корисної моделі, що заявляється, та відомого способу є:

- проведення добового моніторування артеріального тиску з визначенням показників систолічного денного (АТд) та нічного артеріального тиску (АТн).

Недоліком способу-найближчого аналога є те, що в ньому не береться до уваги індекс жорсткості судинної стінки, який віддзеркалює порушення пружно-еластичних властивостей судинної стінки та посилює діагностичну точність прогнозу інсульту саме у хворих на гіпертонічну хворобу. Тобто в обраній моделі не враховувались показники гіпертензивного судинного ремоделювання, а саме зміни комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

Більш того, індивідуальне прогнозування, що базується на дослідженні відносних популяційних ризиків, не завжди коректне та надійне. Це пов'язано з тим, що воно дозволяє отримати "нульову" точку для події лише в популяції.

Індивідуальний ризик ніколи не буде відповідати цій точці, бо він залежить від великої кількості обставин та особливостей індивідуума.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом визначення додаткового прогностичного показника (AASI-24), що забезпечить підвищення достовірності прогнозу та його індивідуалізацію, забезпечення підбору адекватної індивідуалізованої терапії та підвищення ефективності лікування, подовження термінів ремісії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який полягає у проведенні амбулаторного добового моніторування артеріального тиску з визначенням показників систолічного денного (АТд) та нічного артеріального тиску (АТн) новим є те, що додатково визначають індекс жорсткості судинної стінки (AASI-24) і при значенні показника понад 0,42 умовних одиниць прогнозують підвищений (у 4,6 рази) ризик розвитку інсульту.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак та результатом, що досягається, полягає у наступному.

При прогнозуванні первинних судинних церебральних катастроф визначений показник (ambulatory arterial stiffness index, AASI-24) високо корелює з товщиною комплексу інтими-медіа загальної сонної артерії, що дозволяє з високою точністю передбачати інсульт у конкретного хворого.

Спосіб дозволяє забезпечити можливість діагностики підвищеного ризику виникнення гострого порушення мозкового кровообігу шляхом визначення доступного показника амбулаторного добового моніторування артеріального тиску в умовах будь-якого лікувально-профілактичного закладу первинної та/або вторинної ланки. Індекс жорсткості судинної стінки за даними добового моніторування артеріального тиску (AASI-24) корелює з товщиною інтима-медіального сегменту загальних сонних артерій, та не потребує додаткового визначення товщини КІМ за допомогою ультразвукового дослідження магістральних судин голови та шиї, що знижує вартість обстеження хворих.

Це дозволить підвищити доступність та ефективність цільових профілактичних заходів серед населення, систематизувати селекцію хворих для диспансерного спостереження, покращить його якість на первинній ланці. Також дозволить здійснювати цілеспрямований відбір контингентів високого ризику для подальшого залучення до профілактичної роботи фахівців вторинної та третинної ланки.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для побудови моделі прогнозування ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу проаналізовано результати добового моніторування артеріального тиску 197 хворих на гіпертонічну хворобу віком від 35 до 79 років (середній вік $58,8 \pm 2,2$ року), що лікувались у кардіологічному та неврологічному відділеннях КУ "6-та міська клінічна лікарня" М.Запоріжжя, в період з 2008 по 2015 роки. Всім хворим проводилося амбулаторне добове моніторування артеріального тиску з визначенням показника AASI-24. Показник AASI-24 розраховувався як $1-K$, де K - коефіцієнт нахилу лінійної регресії ДАТ до САТ (креслення).

На підставі кореляційного аналізу для ішемічного інсульту знаходили ознаку (крім АТд, АТн,) з найбільшим коефіцієнтом кореляції. Таким виявився показник амбулаторного добового моніторування АТ - індекс жорсткості судинної стінки (AASI-24). Точку розподілу (cut off value) для показника AASI-24 визначали за допомогою ROC-аналізу. Вірогідність інсульту залежно від величини цього показника розраховували за допомогою методу бінарної логістичної регресії. Статистичну обробку даних проводили із застосуванням пакета статистичних програм MedCalc 10.2.0.0.

За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу нами встановлено, що відношення шансів (Odds Ratio) розвитку інсульту у хворого на артеріальну гіпертензію становить 4,6 рази у разі значення AASI-24, понад 0,42 ум. од.

Отже, запропонований спосіб діагностики підвищеного ризику розвитку мозкового інсульту є високочутливим та специфічним. Він дозволяє спрогнозувати за результатами амбулаторного добового моніторування артеріального тиску ризик розвитку інсульту в умовах будь-якого лікувально-профілактичного закладу первинної медико-санітарної допомоги, без залучення додаткового обладнання та коштів. Це дасть змогу більш широко охопити населення диспансерним спостереженням, забезпечить виявлення контингенту з підвищеним ризиком інсульту та надасть можливості своєчасного здійснення цілеспрямованих заходів первинної профілактики, що дозволить досягти основної мети первинної профілактики інсульту - знизити загальну захворюваність, запобігти передчасній інвалідності, зменшити частоту летальних результатів.

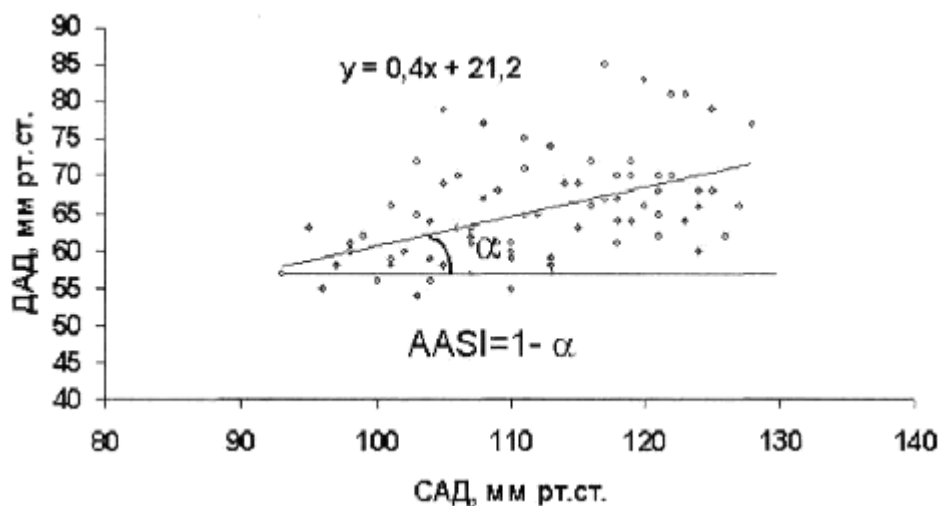
Приклад.

Хворий Л., 68 років знаходився на диспансерному нагляді та лікуванні у КУ "6-та міська клінічна лікарня м. Запоріжжя" з діагнозом: гіпертонічна хвороба, 2 ступеня, 2 стадії, високого додаткового кардіо-васкулярного ризику. Скаржився на головний біль в потилиці, прискорене серцебиття, підвищення артеріального тиску. В анамнезі впродовж 20 років підвищення артеріального тиску. Систематично приймав гіпотензивні препарати. Цукрового діабету не мав.

З метою визначити ризик розвитку інсульту хворому додатково до рутинних обстежень провели амбулаторне добове моніторування артеріального тиску з розрахуванням показників систолічного денного (АТд - 150 мм рт. ст.) та нічного артеріального тиску (АТн - 151 мм рт. ст.). Далі за відомими методиками було розраховано індекс жорсткості судин (AASI-24), який склав 0,67 (точка розподілу 0,42 ум. од.), що вказувало на підвищений ризик виникнення інсульту. Впродовж семи років диспансерного спостереження у хворого виник ішемічний півкульний інсульт, документально підтверджений даними рентген-комп'ютерної діагностики.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом проведення добового моніторування артеріального тиску з визначенням показників систолічного денного (АТд) та нічного артеріального тиску (АТн), який **відрізняється** тим, що додатково визначають індекс жорсткості судинної стінки AASI-24 і при значенні показника понад 0,42 умовних одиниць прогнозують підвищений (у 4,6 рази) ризик розвитку інсульту.



Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601