



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

*A61B8/00* (2006.01)*C12Q1/68* (2006.01)*G01N31/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие, но может быть восстановлен

Пошлина: учтена за 7 год с 12.07.2012 по 11.07.2013

(21), (22) Заявка: 2006124941/14, 11.07.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.07.2006

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2008

(45) Опубликовано: [27.09.2008](#)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Koren M.J. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann. Intern. Med. 1991, № 114(5), p.345-352. RU 2000117297 A, 27.09.2002. RU 2039984 C1, 20.07.1995. SU 1409937 A1, 15.07.1988. БОЙЦОВ С.А. и др. Показатели гемодинамики, метаболического статуса и эффективность

(72) Автор(ы):

Конради Александра Олеговна (RU),  
Яковлева Ольга Ильинична (RU),  
Ларионова Валентина Ильинична (RU),  
Богданова Мария Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии имени В.А. Алмазова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU)

Адрес для переписки:

194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15,  
ФГУ "НИИК им. В.А. Алмазова Росздрава",  
патентный отдел

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к кардиологии, в частности к диагностике и лечению гипертонической болезни. Проводят больному эхокардиографическое исследование и определяют тип гипертрофии левого желудочка сердца. При этом дополнительно определяют генотип ангиотензин-превращающего фермента и в случае сочетания концентрической гипертрофии левого желудочка и генотипа II диагностируют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В случае сочетания концентрической гипертрофии левого желудочка и генотипа DD и ID - прогноз не определен. А в случае

сочетания эксцентрической гипертрофии левого желудочка с любым генотипом диагностируют низкий риск развития **сердечно-сосудистых** осложнений. Способ позволяет повысить точность диагностики риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений при гипертонической болезни.

(56) (продолжение):

CLASS="b560m"антагониста рецепторов 1-го типа ангиотензина II диована при монотерапии артериальной гипертензии I степени у женщин репродуктивного возраста. Consilium Medicum 2002. Т.4, № 3, с.1-24.

Изобретение относится к кардиологии, в частности к диагностике и лечению гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь (ГБ) по-прежнему остается не только наиболее распространенной кардиологической патологией среди взрослого населения, но и ведущей причиной инвалидизации и смертности во всех развитых странах. Основными фатальными осложнениями ГБ являются инсульт и инфаркт миокарда, которые находятся на первом месте среди причин смерти согласно мировой статистике [1]. Прогнозирование развития **сердечно-сосудистых** осложнений является важнейшей практической задачей в кардиологии, так как на основании выявления больных с различным уровнем риска разрабатываются дифференцированные схемы лечения и наблюдения за пациентами, что в конечном итоге ведет к снижению заболеваемости и летальности.

Оценка уровня риска осложнений исторически проводится на основании суммирования имеющихся известных факторов риска. При этом количество учитываемых факторов риска постоянно нарастает. Так, если к основным факторам риска относят уровень артериального давления (АД), наследственность, возраст, курение, уровень холестерина, сахарный диабет, то описано более 30 дополнительных факторов риска, имеющих отношение к ближайшему и отдаленному прогнозу больных с ГБ [2]. В настоящее время в мире существуют системы определения суммарного риска развития фатальных осложнений, которые основываются на анализе прогноза пациентов с ГБ в течение длительных периодов наблюдений. Для вычисления такого риска были разработаны комплексные и компьютеризированные методы. Большинство систем определения риска основывается на данных Фрамингемского исследования [3], которое соответствует американской популяции. Постепенно внедряются формулы расчета, которые напрямую относятся к европейским популяциям и к больным с артериальной гипертензией [4]. Недавно был предложен алгоритм SCORE, в котором содержатся таблицы для расчета 10-летнего риска фатальных **сердечно-сосудистых** событий отдельно для стран с высоким риском из Северной Европы и с низким риском для Южной Европы [5]. Все данные алгоритмы используют в качестве факторов риска некие пороговые значения основных факторов риска, таких как АД, уровень общего холестерина, глюкозы и т.д. Наличие отягощенного наследственного анамнеза, в первую очередь перенесенных инсультов, инфарктов миокарда и **сердечно-сосудистой** смерти у ближайших родственников в раннем возрасте, входит во все алгоритмы определения уровня риска. На основании подсчета числа имеющихся факторов риска у каждого больного производится оценка суммарного риска по таблицам. Точность определения риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений этим способом в настоящее время не превышает 50% [6].

Одним из важнейших факторов, влияющих на степень риска осложнений ГБ, является гипертрофия

левого желудочка (ГЛЖ), которая может быть выражена у пациентов любого возраста и степени повышения АД [7]. Представление о ГЛЖ как факторе риска сформировалось на основании эпидемиологических данных, среди которых наиболее существенный вклад был внесен знаменитым Фрамингемским исследованием [8]. Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что общая и **сердечно-сосудистая** смертность нарастает по мере увеличения выраженности ГЛЖ по данным как ЭКГ, так и эхокардиографии (ЭхоКГ) [9]. Следует отметить, что риск **сердечно-сосудистых** событий возрастает параллельно нарастанию массы ЛЖ даже при условно нормальных значениях массы миокарда [10].

Прототипом для данного изобретения явился способ прогнозирования осложнений на основании эхокардиографической оценки исследования. Данный способ прогнозирования основывается на учете выраженности ГЛЖ и типа геометрии левого желудочка. Считается, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, а у больных с концентрическим ремоделированием чаще наблюдаются осложнения, чем при нормальной геометрии ЛЖ. При этом степень риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений пропорциональна выраженности ГЛЖ в обеих группах [11]. Значимость данного способа подчеркивается включением его в современные европейские рекомендации по обследованию и лечению больных ГБ [12]. Однако точность этого метода составляет 50-70% [11].

Задачей предложенного изобретения является повышение точности определения риска развития осложнений ГБ. Это достигается тем, что наряду с эхокардиографическим исследованием и определением типа ГЛЖ проводят генотипирование по I/D полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и оценивают сочетания вида ГЛЖ и генотипа данного гена. Сочетание концентрической ГЛЖ и II генотипа гена АПФ говорит о высоком риске развития осложнений, тогда как сочетание эксцентрической ГЛЖ и генотипа II, ID и DD гена АПФ свидетельствуют о низком риске развития осложнений. При сочетании концентрической ГЛЖ и генотипа DD и ID - прогноз не определен.

Положительный эффект от внедрения данного изобретения заключается в повышении точности оценки отдаленного прогноза больных с ГБ. Больным с высоким риском производится назначение более агрессивной терапии, направленной на снижение этого риска. Это в конечном итоге приведет к уменьшению числа фатальных осложнений и снижению инвалидизации и смертности пациентов, что имеет не только медицинский, но и социально-экономический эффект. Больным с низким уровнем риска может быть отменена или уменьшена неоправданная терапия, что приведет к уменьшению затрат на лечение и снижению риска побочных эффектов терапии.

Способ осуществляется следующим образом. Пациентам выполняется эхокардиографическое исследование на аппарате Vingmed CFM-800 (Норвегия), датчик 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась на основании показателей его длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле Devereux R. и Reichek N. [13]. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывается как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ - площадь поверхности тела. За нормальные значения ИМЛЖ принимаются цифры менее 134 г/м<sup>2</sup> для мужчин и менее 110 г/м<sup>2</sup> для женщин [14]. Если ИММЛЖ превышает эти цифры, диагностируется ГЛЖ. Относительная толщина стенок (ОТС)

левого желудочка определяется следующим способом:  $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$ , где ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка, а КДРЛЖ - конечно-диастолический размер левого желудочка. За повышение ОТС принимаются значения 0.45 и более. Для выделения групп ремоделирования используется классификация Ganau A. et al., 1992 [15]. Концентрическая гипертрофия левого желудочка диагностируется при наличии ГЛЖ и значениях ОТС более или равных 0.45, эксцентрическая - при наличии ГЛЖ и при ОТС менее 0.45.

Кровь для генетического анализа забирается в пластиковые пробирки, содержащие 0,2 мл 0,5 М раствора ЭДТА и центрифугируется при 3000 об/мин для получения периферических лейкоцитов. Выделение ДНК выполняется по стандартной методике [16]. Амплификация ДНК производится на термоциклере MJ Research, Inc. Реакционная смесь объемом 30 мл включает 1,8 мкл геномной ДНК, 15 нг соответствующего праймера, 250 мкМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 50 мМ хлорида калия, 10 мМ Трис-НСI, рН 8,4; 1,5 мМ хлорида магния, 5% диметилсульфоксид и 1 ЕД Таг ДНК-полимеразы. После денатурации образцов при 95°C в течение 5 минут выполняется 35 циклов ПЦР, состоящих из 1 мин денатурации при 95°C, 1 мин отжига и 1 мин синтеза при 72°C, с последующим синтезом при 72°C в течение 7 мин. Для амплификации I/D полиморфизма гена АПФ используются праймеры, фланкирующие полиморфный участок в 16-м интроне, и праймер, специфичный для I аллеля. ПЦР-продукты визуализируются в ультрафиолетовом свете после электрофореза в 6% полиакриламидном геле и окрашивания бромидом этидия.

После получения результатов для каждого пациента (тип гипертрофии левого желудочка и генотип АПФ) производится оценка риска развития осложнений. При наличии эксцентрической ГЛЖ при любом генотипе АПФ риск осложнений низкий. Если пациент имеет концентрическую гипертрофию левого желудочка и в его генотипе имеется аллель D гена АПФ, то степень риска определить невозможно, тогда как при генотипе II риск развития осложнений высокий.

В НИИ кардиологии проводилось исследование, в котором прогностическая ценность предлагаемого метода сопоставлялась с известным прототипом. В исследование вошло 222 больных ГБ с ГЛЖ (средний возраст  $51 \pm 4$  года), с ГБ 1-11 стадии и 1-3 степени по классификации ВНОК 2001 года. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3-8 лет (средний срок  $4 \pm 1$  год). Все испытуемые находились под наблюдением одного и того же специалиста и имели сопоставимый уровень АД и частоту других факторов риска.

За время наблюдения были зафиксированы следующие осложнения: 5 смертельных исходов (все - от **сердечно-сосудистых** причин, из них 2 - внезапных), 21 инфарктов миокарда (из них 2 - со смертельным исходом), 9 нарушений мозгового кровообращения и 1 кровоизлияние в сетчатку, 65 случаев манифестации ИБС в виде стенокардии напряжения. Таким образом, **сердечно-сосудистые** осложнения развились у 101 больного.

Точность прогноза в процентах вычислялась как отношение количества больных с оправдавшимся прогнозом к количеству больных с соответствующим сделанным прогнозом возможной степени риска развития осложнений.

Согласно способу оценки риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений только по данным ЭхоКГ

(прототип изобретения) 110 пациентов имели высокий риск осложнений (концентрическую ГЛЖ), а 112 - низкий риск (эксцентрическую ГЛЖ). Количество больных с осложнениями в данных группах было 60 и 41 пациент, соответственно. Точность оценки риска развития осложнений для группы концентрической ГЛЖ составила 55%, а для группы эксцентрической ГЛЖ - 63% (71 больной без развития осложнений из 112),  $p < 0,01$ .

При оценке риска развития осложнений у тех же пациентов предлагаемым способом были получены следующие результаты. Группа концентрической ГЛЖ и генотипа II гена АПФ - точность оценки риска составила 89% (16 из 18 пациентов) ( $p < 0.01$  в сравнении со всеми другими группами). В группе концентрической ГЛЖ носителей аллеля D (ID и DD) 48% (44 из 92 больных). Мы считаем, что при такой точности говорить о какой-либо степени риска развития осложнений нельзя и поэтому считаем, что прогноз не определен. При эксцентрической ГЛЖ и генотипе II точность оценки риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений была 63% (15 из 24 больных не имели осложнений), а при генотипе ID и DD - 64% (56 из 88 больных). Таким образом, предлагаемый способ оценки риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений позволяет точнее оценить прогноз конкретного больного.

Пример 1. Больной И., 61 год, страдающей ГБ в течение 15 лет. При ЭхоКГ имеет концентрическую ГЛЖ и соответственно высокий риск осложнений. При определении генотипа АПФ диагностирован генотип DD. Соответственно согласно предложенному изобретению риск низкий. При наблюдении в течение 7 лет, несмотря на нерегулярный прием антигипертензивных препаратов, осложнений ГБ не наблюдалось.

Пример 2. Больная А., 45 лет. Страдает ГБ с 35 лет (10 лет). Согласно ЭхоКГ имеет концентрическую ГЛЖ. По данным генотипирования - генотип АПФ - II. Согласно предложенному методу риск осложнений высокий. Он также высокий и согласно прототипу. Получала активную терапию постоянно. Через год после наблюдения переносит транзиторную ишемическую атаку, а еще через 3 месяца - стволковой инсульт с летальным исходом.

Пример 3. Больной А., 56 лет. Имеет ГБ в течение 10 лет, при ЭхоКГ - эксцентрическая ГЛЖ. По прототипу риск осложнений низкий. Генотип АПФ - ID. Риск согласно предлагаемому методу - низкий. Осложнений при 8 годах наблюдения не отмечалось.

Таким образом, пример 1 иллюстрирует случай определения риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений с более высокой точностью, а примеры 2 и 3 - совпадения прогноза по способу-прототипу и предлагаемому способу.

Исходя из изложенного дополнительное определение генотипа АПФ позволяет существенно повысить точность определения риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений у больных гипертонической болезнью -89% против 50-70%.

#### Список литературы

1. Burt VL, Culter JA, Higin M et al., Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960-1991. Hypertension 1995; 26:60-

69.

2. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.

3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998 May 12, 97:1837-1847.

4. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH: A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 1997 Jun, 20:935-942.

5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24(11):987-1003.

6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.

7. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. The Tromso Study // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol.20, №8. - P.429-438.

8. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus Sa, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.*, 1987 Sep.1, 60 (7), 560-5.

9. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141:334-341; Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // *Drugs.* - 1988. - Vol.56 (Suppl.5). - P.1-5.

10. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension // *Hypertension.* - 2000. - Vol.35. - P.580-586.

11. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.

12. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *JHypertens* 2003; 21:1011-1053.

13. Devereux R.B., Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // *Circulation* -

1977. - Vol.55. - P.613-618.

14. Levy D, Garrison RL, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Eng J Med 1990; 332:1561-1566.

15. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al // Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol.19. - P.-1550-1558.

16. Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsouka H. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. Jpn Heart J 1997; 38:799-810.

#### Формула изобретения

Способ определения риска развития **сердечно-сосудистых** осложнений у больных гипертонической болезнью путем проведения эхокардиографического исследования и определения типа гипертрофии левого желудочка сердца, отличающийся тем, что дополнительно определяют генотип ангиотензинпревращающего фермента и в случае сочетания концентрической гипертрофии левого желудочка и генотипа II диагностируют высокий риск развития **сердечно-сосудистых** осложнений, в случае сочетания концентрической гипертрофии левого желудочка и генотипа DD и ID - прогноз не определен, а в случае сочетания эксцентрической гипертрофии левого желудочка с любым генотипом диагностируют низкий риск развития **сердечно-сосудистых** осложнений.