

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000073** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.31

(51) Int. Cl. *A61B 5/0285* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.22

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ЧЕЛОВЕКА

(96) **2019/EA/0094 (BY) 2019.11.22**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**КИНДАЛЁВА ОЛЬГА
ГЕНРИКОВНА; ПРОНЬКО
ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА; ЛЯЛИКОВ
СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ;
ЛЯЛИКОВА ВАЛЕНТИНА
ИВАНОВНА (BY)**

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к терапии и кардиологии, и может использоваться для определения сосудистого возраста и синдрома раннего сосудистого старения у практически здоровых лиц, и у пациентов с артериальной гипертензией, и у пациентов с артериальной гипертензией с перенесенным инфарктом головного мозга в анамнезе. Сущность изобретения заключается в определении сосудистого возраста, при этом отличие состоит в том, что дополнительно выявляют наличие или отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии, инфаркта головного мозга и рассчитывают сосудистый возраст по формуле:

$$CB = -3,29 + \frac{7,01}{10^{-16}} \cdot СЛСИ + 1,50 \cdot ГР,$$

где СВ - сосудистый возраст, СЛСИ - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ГР - группа с указанием цифрового кода заболевания: 0 - при отсутствии артериальной гипертензии, 1 - при наличии, 2 - при наличии артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта головного мозга.

202000073

A1

A1

202000073

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА У ЧЕЛОВЕКА

Изобретение относится к области медицины, а именно к терапии и кардиологии, и может использоваться для определения сосудистого возраста и синдрома раннего сосудистого старения у практически здоровых лиц, и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), и у пациентов АГ с перенесенным инфарктом головного мозга в анамнезе.

Сосудистый возраст представляет собой способ выражения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в виде возраста, соответственно, он может быть выше фактического (паспортного) при наличии у пациента модифицируемых факторов риска [1]. В результате абстрактная величина абсолютного риска трансформируется в более понятный параметр, что позволяет лучше донести до пациента необходимость изменений и улучшает приверженность к лечению [2]. Достоинством данного подхода является возможность наглядной демонстрации снижения сосудистого возраста по мере коррекции факторов риска.

Известен способ определения сосудистого возраста на основании шкал риска: Фрамингемской [3], SCORE [4], ASCORE, ASCORE-S [5].

Несмотря на простоту в использовании и наглядность, классические оценочные шкалы риска имеют ряд ограничений (недостатков), что затрудняет объективную оценку сосудистого возраста на основании их применения:

Во-первых, шкалы разработаны на основе популяционных данных, полученных от 10 до 30 лет назад.

Во-вторых, в разных популяциях влияние факторов риска на прогноз неодинаково.

В-третьих, шкалы неприменимы для пациентов с анамнезом инфаркта миокарда, инсульта [6].

Известен способ оценки сосудистого возраста путем ультразвукового измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, для чего используют 50-й перцентиль ТКИМ, полученной в соответствующей возрастной и этнической группе здоровых лиц [7].

Недостатком данного метода является недостаточная прогностическая значимость вышеуказанного показателя в связи с отсутствием достоверной ассоциации между величиной ТКИМ и кардиоваскулярным риском [8].

Известен способ определения сосудистого возраста, заключающийся в определении жесткости артерий путем измерения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при проведении ультразвукового либо

реовазографического исследования артерий магистрального типа. При этом оценивают жесткость артерий аорто-фemorального сегмента сосудистого русла и сравнивают «выбросы» за пределы двух стандартных отклонений референсных значений СРПВ, полученных для европейской популяции [9].

Недостатками способа является то, что не учитывается жесткость восходящего отдела аорты и ее большеберцового сегмента, а также зависимость СРПВ от уровня артериального давления в момент измерения [10]. Кроме того, вышеуказанный метод предполагает наличие специальной аппаратуры (аппарат ультразвуковой диагностики / сфигмографа либо реовазографа) и наличие специалиста, владеющего методикой определения СРПВ. Ряд исследователей указывают на значительную зависимость результата от квалификации оператора.

Наиболее близким к заявляемому является способ определения СВ на основе параметра жесткости магистральных артерий сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), рассчитываемого автоматически при помощи сфигмографов VaSera-1500N, SphigmoCor [11].

Недостатком данного метода является достаточно высокая стоимость медицинской аппаратуры, необходимость специально обученного персонала для работы с данными показателями, что обуславливает низкую доступность данного исследования в практическом здравоохранении. Также при автоматическом определении СВ не учитывается сопутствующая сердечно-сосудистая патология отдельного пациента.

Задача изобретения – разработка способа определения сосудистого возраста у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ, в том числе после перенесенного инфаркта головного мозга.

Поставленная задача решается путем определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, при этом отличие состоит в том, что дополнительно выявляют наличие или отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии, инфаркта головного мозга и рассчитывают сосудистый возраст по формуле:

$$СВ = - 3,29 + \frac{7,01}{\leq 10^{-16}} \cdot СЛСИ + \frac{1,50}{0,05} \cdot ГР ,$$

где СВ – сосудистый возраст,

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс,

ГР – группа, с указанием цифрового кода заболевания: 0 – при отсутствии артериальной гипертензии, 1 – при наличии, 2 – при наличии артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта головного мозга.

Способ осуществляют следующим образом. Выясняют наличие в анамнезе АГ и перенесенного инфаркта головного мозга. Определяют СЛСИ. С учетом полученной информации производят расчет сосудистого возраста по следующей формуле:

$$CB = - 3,29 + 7,01 \cdot СЛСИ + 1,50 \cdot ГР$$

$\begin{matrix} 0,31 & \leq 10^{-16} & 0,05 \end{matrix}$

где СВ – сосудистый возраст, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ГР – группа, с указанием цифрового кода заболевания: 0 – при отсутствии артериальной гипертензии, 1 – при наличии, 2 – при наличии артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта головного мозга.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения. В исследовании приняли участие 196 человек. Группу 1 составили 37 практически здоровых лиц. Группу 2 составили 90 пациентов с АГ. Группу 3 составили 69 пациентов с АГ II ст., риск 4 после перенесенного инфаркта головного мозга (атеротромботический подтип) давностью более 6 месяцев. Возраст пациентов, включенных в группы I-III – 45-75 лет.

При проведении попарной регрессии обнаружено, что у практически здоровых лиц, у пациентов с АГ и у пациентов с АГ после перенесенного инфаркта головного мозга величина СЛСИ в исследуемых группах ассоциирована со следующими факторами риска. У практически здоровых лиц, величина СЛСИ ассоциирована с количеством выкуренных сигарет ($R=0,26$, $p=0,03$), с уровнем САД ($R=0,35$, $p=0,03$), и с уровнем ЛПНП ($R=0,34$, $p=0,04$). У пациентов с АГ величина СЛСИ ассоциирована с возрастом ($R=0,39$, $p=0,0001$), уровнем САД ($R=0,26$, $p=0,01$) и продолжительностью АГ ($R=0,31$, $p=0,003$), а у пациентов с АГ после перенесенного инфаркта головного мозга – с возрастом ($R=0,45$, $p=0,0003$), уровнем глюкозы ($R=0,33$, $p=0,023$), уровнем креатинина ($R=0,32$, $p=0,06$) и скоростью клубочковой фильтрации ($R=-0,45$, $p=0,006$).

При проведении дисперсионного анализа установлено влияние наличия АГ и инфаркта головного мозга на величину СЛСИ ($F=31,93$, $p=0,000001$).

На фиг.1 представлен график 95% доверительных интервалов для средних значений СЛСИ в исследуемых группах. СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, 1 – группа практически здоровых лиц, 2 – группа пациентов с АГ, 3 – группа пациентов с АГ после перенесенного инфаркта головного мозга.

Методом пошагового регрессионного анализа выведено уравнение для расчета сосудистого возраста у обследуемых лиц:

$$CB = - 3,29 + 7,01 \cdot СЛСИ + 1,50 \cdot ГР$$

$\begin{matrix} 0,31 & \leq 10^{-16} & 0,05 \end{matrix}$

где СВ – сосудистый возраст,

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс,

ГР – группа, с указанием цифрового кода заболевания: 0 – при отсутствии артериальной гипертензии, 1 – при наличии, 2 – при наличии артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта головного мозга.

В таблице 1. представлены параметры регрессионной модели для расчета сосудистого возраста.

Таблица 1.

Параметры регрессионной модели для расчета сосудистого возраста

Параметры модели	Бета	Ст. ош. Бета	В	Ст. ош. В	t (183)	p-значения
Св. член (Intercept)			-3,29096	3,254629	-1,01116	0,313288
Группа	0,088208	0,046384	1,50219	0,789915	1,90171	0,048798
СЛСИ	0,793385	0,046384	7,00599	0,409590	17,10490	0,000000

Описанная модель имеет следующие характеристики: $R^2=0,71$, $F=2,181$, $p<0,0001$, множественный коэффициент корреляции $R=0,84$.

Как видно из уравнения, наличие АГ повышает сосудистый возраст на 1,5 года, наличие АГ и перенесенного инфаркта головного мозга – 3 года сосудистого возраста.

Преимущества предложенного метода: отсутствие экономических затрат для расчета СВ, учет анамнеза по АГ и инфаркту головного мозга индивидуально у каждого пациента позволит применить персонализированный подход при расчете кардиоваскулярного риска в клинической практике. Ранняя диагностика кардиоваскулярного риска крайне необходима с целью его своевременной рациональной коррекции в рамках индивидуальных стратегий.

Таким образом, предлагаемый способ может использоваться для определения сосудистого возраста и синдрома раннего сосудистого старения у практически здоровых лиц, у пациентов с АГ, в том числе и после перенесенного инфаркта головного мозга.

Литература

1. Nilson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P. M. Nilson, E. Lurbe, S. Laurent // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26 (6). – P. 1049–1057. – doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
2. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness / M. Łoboz-Rudnicka [et al.] // Cardiol J. – 2013. – Vol. 20(4). – P. 394–401. – doi: 10.5603/CJ.2013.0098.

3. D'Agostino, R. B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino, R. S. Vasan, M. J. Pencina // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117(6). – P. 743–53. – doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.107.699579.
4. For the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project / R. M. Conroy [et al.] // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24(11). – P. 987–1003.
5. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data / D. Prieto-Merino [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2013. – Vol. 27(8). – P. 492–496. – doi:10.1038/jhh.2013.3.
6. Карпов, Ю. А. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст. Новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2015. – № 2. – С. 18–24.
7. Vascular or chronological age: which is the better marker to estimate the cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes? / C. R. de Andrade [et al.] // *Acta Diabetol*. – 2016. – Vol. 53(6). – P. 925–933. – doi:10. 1007/s00592–016–0891–8.
8. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration / M. W. Lorenz [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38 (10). – P. 1921–1929. – doi.org/10.2337/dc14-2732.
9. Reece, A. S. Impact of lifetime opioid exposure on arterial stiffness and vascular age: cross-sectional and longitudinal studies in men and women / A. S. Reece, G. K. Hulse // *Br Med J*. – 2014. – Vol. 4. – P. e004521. – doi:10.1136/bmjopen-2013–004521.
10. Матросова, И. Б. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности / И. Б. Матросова, Н. В. Борисочева, В. Э. Олейников // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. – 2019. – № 2 (10). – С. 90–101.
11. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. – doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ определения сосудистого возраста у человека, включающий определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, *отличающийся* тем, что дополнительно выявляют наличие или отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии, инфаркта головного мозга и рассчитывают сосудистый возраст по формуле:

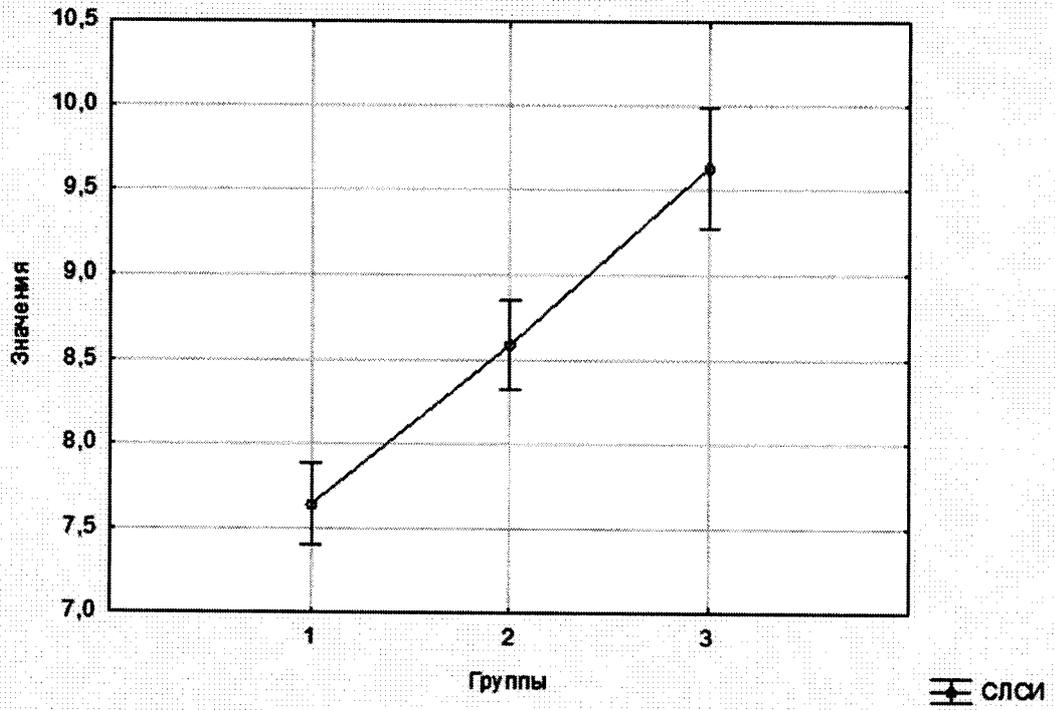
$$СВ = - 3,29 + \frac{7,01 \cdot СЛСИ}{\leq 10^{-16}} + \frac{1,50 \cdot ГР}{0,05},$$

где СВ – сосудистый возраст,

СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс,

ГР – группа, с указанием цифрового кода заболевания: 0 – при отсутствии артериальной гипертензии, 1 – при наличии, 2 – при наличии артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта головного мозга.

График средних и дов. интервалов (95,00%)
СЛСИ



Фиг.1

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000073

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
A61B 5/0285 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61B 5/0285, 5/02, 5/0402

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) Google, Embase, EAPATIS, Espasenet, Patentscope, RUPTO, USPTO, Pat_Search; сосудистый возраст, гипертоническая болезнь, механизм сосудистого старения, сердечно-ладыжечный индекс (CAVI), Marker of vascular wall damage severity, arterial hypertension, ischemic stroke, EVA-syndrome, arterial stiffness

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	КИНДАЛЕВА О.Г. и др. Синдром раннего сосудистого старения как клинический маркер поражения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инсульта// Журнал Гродненского государственного медицинского университета, Том 16, № 3, 2018, с.279-285.	1
A	RU 2485886 C1 (ГБУЗ «САМАРСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»), 27.06.2013, описание, формула.	1
A	RU 2193341 C1 (С.Г. АБРАМОВИЧ и др.), 27.11.2002, описание примеры, формула.	1
A	US 07452332 B2 (TSUNEO SUZUKI et al), 18.11.2008, описание.	1
A	ДРАПКИНА О.М. и др. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5) с.74-82.	1
A	OTSUKA K, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease.// Hypertens Res. 2014 Nov;37(11):1014-20.	1

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

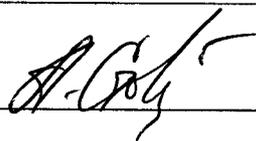
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **09/11/2020**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



A.B. Чебан