Формула изобретения

Способ прогнозирования развития цереброваскулярных заболеваний у лиц в течение 5 лет в возрасте 50-65 лет с избыточной массой тела и ожирением, включающий выявление наличия артериальной гипертензии, определение в плазме крови уровня глюкозы и триглицеридов с последующим расчетом индекса триглицериды/глюкоза, измерение окружности талии и бедер с вычислением их соотношения, а вероятность развития цереброваскулярной патологии (Р) определяют по формуле: P = 1 / (1 + е-z) × 100%, где е - основание натурального логарифма, которое равно 2.7182; z = 84,824-3,590\*Х1-14,540\*Х2-13,441\*Х3, где X1 – наличие артериальной гипертензии (0 – нет АГ, 1 – есть АГ), X2 - индекс триглицериды/глюкоза, X3 - соотношение окружности талии и бедер, при значении Р равном и более 0,701% прогнозируют высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний у лиц в течение 5 лет в возрасте 50-65 лет, а при значении Р менее 0,701% низкий риск развития заболевания.

Изобретение относится к области медицины, в частности к неврологии, эндокринологии, терапии и может быть использовано для обследования в лечебных учреждениях в программе отбора пациентов с высоким риском развития цереброваскулярной патологии.

или

Изобретение относится к области медицины, в частности к неврологии и эндокринологии, и может быть использовано для оценки риска развития цереброваскулярных заболеваний у больных с ожирением и избыточной массой тела.

Сосудистые заболевания головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности и тяжёлых последствий для состояния здоровья населения. Инсульт является второй по распространенности причиной смертности во всем мире и третьей по распространенности причиной инвалидности. Абсолютное число случаев инсульта в мире увеличилось на 70,0% (67,0–73,0) с 1990 по 2019 г., смертность от инсульта увеличилась на 43,0% (31,0–55,0), а годы жизни с поправкой на инвалидность вследствие инсульта увеличились на 32,0%. Основными факторами являются метаболические (высокое систолическое АД, ожирение, гипергликемия, дислипидемия). [Marini S., Merino J, Montgomery B.E. et al. International Stroke Genetics Consortium. Mendelian Randomization Study of Obesity and Cerebrovascular Disease. Ann Neurol. 2020. 87(4):516-524. doi: 10.1002/ana.25686] [GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0] [Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):417-418. doi:10.1016/S1474-4422(19)30030-4].

Артериальная гипертония является наиболее распространенным фактором риска инсульта [Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. Eur Cardiol. 2019 Jul 11;14(2):111-115. doi: 10.15420/ecr.2019.11.1]. Ожирение тесно ассоциировано с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Распространенность ожирения у пациентов с ЦВЗ составляет от 18% до 50%.

На настоящее время 30% населения мира имеют ожирение или избыточную массу тела [GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362]. Из числа лиц трудоспособного населения нашей страны около 40 млн человек больны ожирением [Мокрышева Н.Г. Борьба с ожирением как фокус развития здравоохранения. Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):4-6. doi: 10.14341/omet12865].

Пагубные последствия ожирения связаны с дисфункцией висцеральной жировой ткани, которая, в свою очередь, коррелирует с традиционными факторами риска сосудистых заболеваний – инсулинорезистентность, системное воспаление, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) [Letra L., Sena C. Cerebrovascular Disease: Consequences of Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. Adv Neurobiol. 2017;19:163-189. doi:10.1007/978-3-319-63260-5\_7]. В этой связи показатели центрального ожирения (окружность талии, соотношение талии и бедер,) могут являться лучшими предикторами ЦВЗ. Впервые надежные статистические данные крупных исследований в разных этнических группах показывают превосходство соотношение талии и бедер над окружностью талии и ИМТ для выявления кардиометаболических факторов риска у обоих полов [Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x. ]. Поэтому соотношение талии к росту следует рассматривать как инструмент скрининга. .Есть сообщения, что индикаторы абдоминального ожирения, особенно отношение окружности талии к окружности бедер, более тесно связаны с риском инсульта, чем индекс массы тела [Bodenant M, Kuulasmaa K, Wagner A, Kee F, Palmieri L, Ferrario MM, Montaye M, Amouyel P, Dallongeville J; MORGAM Project. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. Stroke. 2011 Oct;42(10):2872-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.614099].

Известно, что инсулинорезистентность является ключевым медиатором патогенеза нарушений углеводного обмена и, следовательно, повышает риск инсульта. Индекс триглицериды-глюкоза (ИТГ) является биохимическим маркером резистентности к инсулину и имеет потенциальное значение для оптимизации стратификации риска инсульта среди населения в целом. Кроме того, существует значительная связь между высоким ИТГ и многими неблагоприятными исходами инсульта, особенно рецидивом инсульта и высокой смертностью [Yang Y, Huang X, Wang Y, et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2023 Jan 6;22(1):2. doi: 10.1186/s12933-022-01732-0].

Число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга в нашей стране неуклонно растет, составляя до 700 случаев на 100 000 населения. В 2020 г. в России с диагнозом «цереброваскулярные болезни» в целом было зарегистрировано 5 520,2 пациентов на 100 000 взрослого населения [Здравоохранение в России. 2021.Статистический сборник. Москва.2021].

Хронические ЦВЗ — сложное полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание с медленно прогрессирующим нарастанием неврологических и когнитивных расстройств, приводящее к социальной дезадаптации, а в последующем — к инвалидизации больного. Основными факторами риска развития хронической НМК и соответственно когнитивных нарушений сосудистого генеза являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз церебральных сосудов, метаболический синдром (МС), сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. В головном мозге, где нейроны критически зависят от эффективного и динамичного снабжения кислородом и глюкозой, возрастные изменения в сложном взаимодействии между паренхимой головного мозга и цереброваскулярной сетью оказывают влияние на функционирование, что отрицательно влияет на когнитивные функции и играет роль в развитии ЦВЗ. Таким образом, здоровье сосудов головного мозга считается одним из основных механизмов, с помощью которых можно потенциально влиять на сохранение когнитивных показателей с возрастом.

Таим образом, в популяции широко представлены различные факторы риска инсульта. В этой связи важна более точная и доступная стратификация групп риска с учетом наличия ведущего фактора риска инсульта – артериальной гипертензии, антропометрических данных с оценкой висцерального ожирения, интегративного показателя нарушения углеводного и липидного обмена, отражающего основной патогенетический механизм атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в целом – инсулинорезистентность.

Известен способ прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ишемичекой болезнью сердца и ожирением, использующий индекс ТГ/глюкоза и индекс формы тела [ патент]. Недостатком способа является узкая направленность: способ предназначен для больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

В проанализированной патентной и научно-медицинской литературе адекватного прототипа не обнаружено.

Задачей исследования является создание способа прогнозирования развития цереброваскулярных заболеваний у пациентов с ожирением в возрасте 50-65 лет.

Технический результат заявленного изобретения заключается в высокой точности прогнозирования развития цереброваскулярных заболеваний у лиц в течение 5 лет в возрасте 50-65 лет с избыточной массой тела и ожирением.

Технический результат достигается тем, что оценку риска развития цереброваскулярных заболеваний у лиц в течение 5 лет в возрасте 50-65 лет с избыточной массой тела и ожирением, включающий выявление наличия артериальной гипертензии, определение в плазме крови уровня глюкозы и триглицеридов с последующим расчетом индекса триглицериды/глюкоза, измерение окружности талии и бедер с вычислением их соотношения.

Новым в предлагаемом способе является то, что на основании оценки данных клинического анамнеза, антропометрических и лабораторных данных найдена формула, с помощью которой прогнозирую риск развития ЦВЗ у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Данный способ прост в применении и доступен, В нем используются доступные клинические и антропометрические данные, минимальный набор широко применяемых лабораторных исследований. Предлагаемый способ позволит прогнозировать развитие ЦВЗ у лиц с избыточной массой тела и ожирением с уточнением вклада артериальной гипертензии, отношения окружности талии и бедер, гипергликемии и гипертриглицеридемии, что имеет значение врача практического здравоохранения. Способ позволит выявить больных высокого риска, требующих дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

Изобретение является эффективным инструментом оценки вероятности развития сосудистых заболеваний головного мозга у лиц с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 50-65 лет с использование рутинных клинических, антропометрических и лабораторных исследований с последующим расчетом индексов. Спектр необходимых исследований доступен в лечебно- профилактических учреждениях.

**Способ осуществляется следующим образом:**

Лицам в возрасте 50-65 лет проводится определение роста и веса, вычисляется индекс массы тела. Индекс массы тела измеряется в кг/м² и рассчитывается по формуле: ИМТ = m/h2, где: m — масса тела в килограммах,; h — рост в метрах. Результат оценивался: 25 − 29,9 кг/м2 – избыточная масса тела, от 30,0 кг/м2 – ожирение. У лиц с ИМТ ≥25 мг/м2 учитывается наличие артериальной гипертензии, выполняется измерение окружности талии и бедер с вычислением их соотношения, при этом обязательным является определение следующих лабораторных показателей: определение в плазме крови уровня глюкозы и триглицеридов с последующим расчетом индекса триглицериды/глюкоза Индекс ИТГ (индекс триглицериды-глюкоза) рассчитывался по формуле

ln [(триглицериды натощак (ммоль/л) х 88,495575) × (глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)х18,018018) ] /2 (ln – натуральный логарифм). (нормальным считалось значение <4,5; значения: ≥4,5 соответствовали инсулинорезистентности). Единицы измерения не представлены.

Вероятность развития цереброваскулярной патологии (Р) определяют по формуле: P = 1 / (1 + е-z) × 100%, где е - основание натурального логарифма, которое равно 2.7182; z = 84,824-3,590\*Х1-14,540\*Х2-13,441\*Х3, где X1 – наличие артериальной гипертензии (0 – нет АГ, 1 – есть АГ), X2 - индекс триглицериды/глюкоза, X3 - соотношение окружности талии и бедер, при значении Р равном и более 0,701% прогнозируют высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний у лиц в течение 5 лет в возрасте 50-65 лет, а при значении Р менее 0,701% низкий риск развития заболевания.

Изобретение будет понятно из следующего описания и приложенных ук нему рисунков.

В исследовании приняли участие 150 лиц в возрасте 50-65 лет (средний возраст 62,0 ± 6,7 лет) с ожирением и избыточной массой тела без анамнестических указаний на сосудистую патологию головного мозга и без клинических признаков ЦВЗ, которым проводились сбор медицинского анамнеза, антропометрические измерения, физикальный осмотр и тестирование п лабораторным показателям. В течение 5 -ти лет у 51 из них было зарегистрировано цереброваскулярное заболевание. Модель построена на 2-х подгруппах сравнения: 1 подгруппа – больные с ЦВЗ (n=51, мужчин 25 (49%)) и подгруппа 2 – лица без признаков сосудистой патологии головного мозга (n=99, мужчин 52 (52,5%).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R² Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

У обследованных лиц в анамнезе имелись: Сахарный диабет (39,8%),

Были исследованы лабораторные показатели.

**Таблица**  – Результаты лабораторных исследований больных с ЦВЗ и лиц без ЦВЗ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ЦВЗ, n=51 | Лица без ЦВЗ, n=99 | р |
| АГ, (n,%) | 41 (80,4) | 42 (42,4) | <0,001 |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л | 5,9 [5,4; 7,7] | 5,5 [4,9; 6,2] | <0,001 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,6 [5,1; 7,1] | 4,9 [3,9; 5,2] | <0,001 |
| ХсЛПНП, ммоль/л | 2,35 [1,69; 3,0] | 2,2 [1,0; 2,5] | 0,012 |
| ХсЛПВП (ммоль/л) | 1,79 [1,56 – 2,10] | 2,1 [1,75; 3,0] | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,92 [1,3; 2,9] | 1,22 [0,98; 1,6] | <0,001 |
| ИТГ | 4,82 ± 0,19 | 4,59 ± 0,22 | <0,001 |
| HbA1C (%) | 5,9 [5,4 ;6,9] | 5,7 [5,1 ;6,1] | 0,159 |
| ИМТ | 30,1[26,4; 32,6] | 29,5[25,8; 31,4] | 0,2042 |
| Масса тела | 85 [73;96] | 81 [72;89] | 0,0120 |
| Соотношение окружности талии и бедер | 1,02 ± 0,09 | 0,95 ± 0,08 | < 0,001 |

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

У лиц с развитием ЦВЗ чаще отмечалась АГ в 76 (76,8), тогда как у лиц без развития ЦВЗ у 42 (42,4 %) зафиксирована АГ. Сахарный диабет в анамнезе был отмечен у 32 (62,7%) лиц с развитием ЦВЗ, в подгруппе без ЦВЗ – у 21 (21,2%) человек.

Были проанализированы параметры: пол, возраст, наличие АГ, ИМТ, масса тела, окружность талии, отношение окружности талии и бедер, гликированный гемоглобин, глюкоза, холестерин, ХсЛПНП, ХсЛПВП, триглицериды, ИТГ

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития-ЦВЗ; в зависимости от показателя "АГ ", показателя "Индекс триглицериды/глюкоза", показателя "Соотношение окружности талии и бедер" методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 150. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: P = 1 / (1 + е-z) × 100%, где е - основание натурального логарифма, которое равно 2.7182; z = 84,824-3,590\*Х1-14,540\*Х2-13,441\*Х3, где X1 – наличие артериальной гипертензии (0 – нет АГ, 1 – есть АГ), X2 - индекс триглицериды/глюкоза, X3 - соотношение окружности талии и бедер,

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 75,8% наблюдаемой дисперсии показателя "Гр. 1-ЦВЗ; 2-без ЦВЗ".

При оценке зависимости вероятности показателя 2 от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

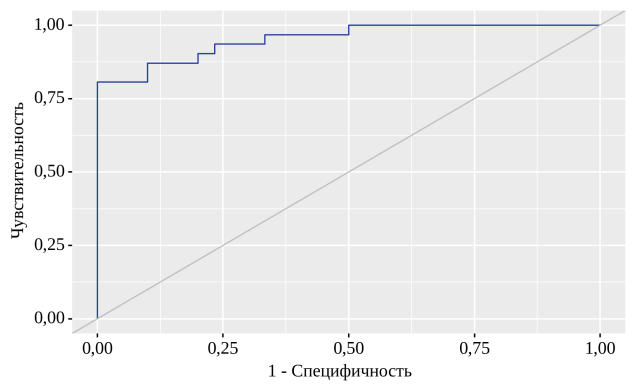


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности "1 -ЦВЗ; 2-без ЦВЗ" от значения логистической функции P

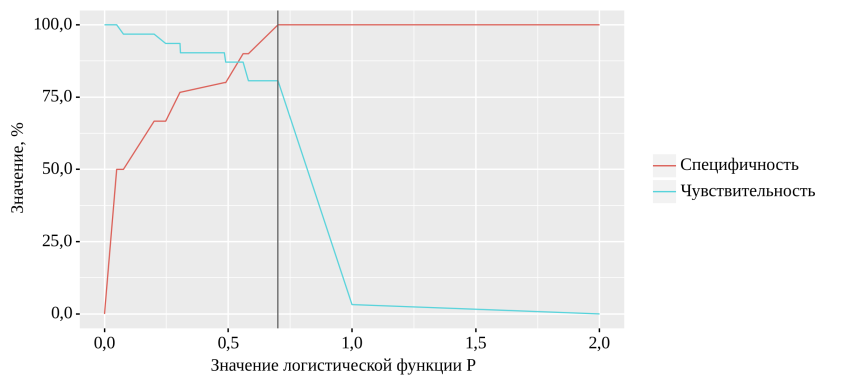


Рисунок 2 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Таблица 3 – Пороговые значения логистической функции P

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
| 0,701 | 80,6 | 100,0 | 100,0 | 83,8 |
| 0,581 | 80,6 | 90,0 | 89,0 | 82,3 |
| **0,560** | **87,1** | **90,0** | **89,7** | **87,5** |
| 0,490 | 87,1 | 80,0 | 81,3 | 86,1 |
| 0,484 | 90,3 | 80,0 | 81,9 | 89,2 |
| 0,307 | 90,3 | 76,7 | 79,5 | 88,8 |
| 0,305 | 93,5 | 76,7 | 80,0 | 92,2 |
| 0,247 | 93,5 | 66,7 | 73,7 | 91,2 |
| 0,201 | 96,8 | 66,7 | 74,4 | 95,4 |
| 0,076 | 96,8 | 50,0 | 65,9 | 93,9 |
| 0,049 | 100,0 | 50,0 | 66,7 | 100,0 |

Площадь под ROC-кривой составила 0,953 ± 0,028 с 95% ДИ: 0,897 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,701. Контроль прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

Примеры конкретного выполнения

Пример 1.

Женщина А. 55 лет, без указаний на сердечно – сосудистые заболевания, обратилась по поводу избыточной массы тела ИМТ 27 кг/м2, без артериальной гипертензии. При обследовании: окружность талии 87 см, бедер 113 см.

Соотношение окружности талии и бедер 0,77. При лабораторных исследованиях: глюкоза 5,2 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л.

Пример 2.

Женщина С 58 лет, с артериальной гипертензией в анамнезе, ИМТ 28,7 кг/м2. У больной имелась избыточная масса тела. В этой связи для оценки риска ЦВЗ выполнены антропометрические измерения и оценка лабораторных данных.

ОТ 107,4 см, ОБ 97,9 см. ОТ/ОБ 1,10. Глюкоза 9,9 ммоль/л, Триглицериды 2,64 ммоль/л.

Пример 3. Е. Женщина 60 лет. ИМТ 31 кг/м2.

АГ в анамнезе. Глюкоза 5,1 ммоль/л, ТГ 1,93 ммоль//л. ОТ 104,1 ОБ 107,1 см. От/ОБ =0,97.

Пример 4. Ч. Мужчина 54 лет, ИМТ 27,4 кг/м2. АГ в анамнезе.

ОТ/ОБ = 0,86 ОТ= 90,8 см ОБ 106,1 см. глюкоза 4,8 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л.

Пример 5. Ермаков Мужчина 56 лет, ИМТ 38,9 кг/м2. АГ. ОТ 135, ОБ 120, ОТ/ОБ 1,13.

Глюкоза 6,6 ммоль/л, ТГ 1,25 ммоль/л.

Пример 6. Федин Артериальная гипертензия в анамнезе, ИМТ 30,4 кг/м2.

ОТ 105, ОБ 106,1 см. ОТ\ОБ 0,99. Глюкоза 5,5 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л.