



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009112153/15, 01.04.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.04.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.04.2009

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2010 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 27.01.2011 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: SU 1117044 A1, 07.10.1984. ГУРЕВИЧ В.С. и др. Изменения уровней антител к окисленным липопротеидам при применении аторвастатина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе, 2005, Изд-во «Медиа Сфера» (Найдено в Интернет). RU 2192643 C1, 10.11.2002. RU 2197180 C1, 27.01.2003. RU 2173853 C2, 20.09.2001. WO 0188547 A2, 22.11.2001. (см. прод.)

Адрес для переписки:

195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр.,
47, ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова,
Павильон 1, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Уразгильдеева Сорейя Асафовна (RU),
Васина Любовь Васильевна (RU),
Титков Александр Юрьевич (RU),
Гуревич Виктор Савельевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Санкт-Петербургская
государственная медицинская академия им.
И.И. Мечникова Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию"
(RU)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ КОРОНАРНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к кардиологии, и касается способа оценки степени коронарной обструкции у больных ишемической болезнью сердца. Сущность способа заключается в том, что в крови пациента определяют уровень антител к окисленным липопротеидам низкой

плотности (АТ к окЛПНП) и при его значении 6,9 Е/мл оценивают легкую степень коронарной обструкции, от 7,0 до 18,9 Е/мл - умеренную, а при значении 19,0 Е/мл и выше - тяжелую. Использование способа позволяет повысить точность оценки степени коронарной обструкции у больных ИБС. 1 ил., 1 табл.

(56) (продолжение):

De RIJKE Y.B. et al. Enhanced susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patients with progression of atherosclerosis // Clin.Chim.Asta, 1995, Dec 29; 243(2): 137-49 PMID: 874790. PARMUS D.V. et al., Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis // Arch.Pathol.Lab.Med, 1990, Apr; 144 (4):383-7. HOLVOET P. et al., Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis //Atherosclerosis, 1998, Apr. 137 Suppl. S33-8. SAWADA S.G. et al.,

Prognostic value of normal exercise echocardiogram // Am.Heart.J., 1990, Jul; 120(1): 49-55. WU R. et al.,
Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction
// Atheroscler. Thromb.Vasc.Biol.1997, Nov; 17(11): 3159-63.

R U 2 4 1 0 6 9 4 C 2

R U 2 4 1 0 6 9 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009112153/15, 01.04.2009**

(24) Effective date for property rights:
01.04.2009

Priority:

(22) Date of filing: **01.04.2009**

(43) Application published: **10.10.2010** Bull. 28

(45) Date of publication: **27.01.2011** Bull. 3

Mail address:

**195067, Sankt-Peterburg, Piskarevskij pr., 47,
GOUVPO SPbGMA im. I.I. Mechnikova, Pavil'on
1, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Urazgil'deeva Sorejja Asafovna (RU),
Vasina Ljubov' Vasil'evna (RU),
Titkov Aleksandr Jur'evich (RU),
Gurevich Viktor Savel'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija "Sankt-
Peterburgskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija im. I.I. Mechnikova Federal'nogo
agentstva po zdravookhraneniu i sotsial'nomu
razvitiju" (RU)**

(54) METHOD OF ESTIMATING DEGREE OF CORONARY OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine, in particular to cardiology, and deals with method of estimating degree of coronary obstruction in patients with ischemic heart disease. Essence of method lies in the following: level of antibodies to oxidised lipoproteids of low density (AB to oxLPLD) in patient's blood is determined and if its value id

6.9 E/ml, light degree of coronary obstruction, if the level of coronary obstruction is from 7.0 to 18.9 U/ml - temperate, and if value is 19.0 E/ml and higher - as severe.

EFFECT: application of claimed method allows increasing accuracy of estimation of coronary obstruction degree in AHD patients.

1 dwg, 1 tbl, 6 ex

RU 2 410 694 C2

RU 2 410 694 C2

Изобретение относится к области медицины, в частности к кардиологии, и может использоваться у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) для оценки степени коронарной обструкции, что необходимо при определении дальнейшей тактики лечения.

5 Аналогами предложенного способа являются методики, позволяющие визуализировать поражение коронарных артерий. Наиболее информативным методом для выявления степени коронарной обструкции является рентгеновская коронарная ангиография (КАГ). Селективная КАГ - это радиографическая визуализация
10 коронарных артерий с помощью интракоронарной инъекции рентгеноконтрастного вещества. КАГ проводится для оценки особенностей коронарной анатомии, выявления степени сужения коронарных артерий и определения возможности оперативного лечения ИБС, а также для дифференциальной диагностики ИБС с другими причинами
15 болей в грудной клетке. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной и нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, именно КАГ служит референтным методом диагностики коронарной обструкции [1, 2]. В соответствии с методикой, предложенной в 1971 г. Fitzgibbon G., по результатам КАГ можно рассчитать интегральный показатель коронарной обструкции -
20 обструкционный индекс (ОИ). При этом стеноз до 25% просвета сосуда оценивается в 1 балл, стеноз до 50% - в 2 балла, стеноз до 75% - в 3 балла, до 99% или субокклюзия - в 4 балла, окклюзия - в 5 баллов. При поражении основного ствола левой коронарной артерии баллы удваиваются. Суммарное поражение всех артерий в баллах составляет ОИ [3].

25 Однако КАГ имеет ряд ограничений: невозможность оценки дистального русла коронарных артерий, влияния экстракоронарных факторов, плохое выявление эксцентрических стенозов, относительные пороговые критерии стенозов. С другой стороны, несмотря на небольшой риск осложнений при выполнении КАГ, эта
30 методика является инвазивной и требует введения рентгеновского контраста, что ограничивает ее применение у некоторых категорий больных. Непереносимость рентгеноконтрастных веществ относится к числу абсолютных противопоказаний к проведению КАГ [1]. Кроме того, учитывая инвазивный характер исследования, ряд пациентов не дает согласия на его выполнение, а в некоторых случаях исследование не
35 может быть проведено по финансовым соображениям, так как является дорогостоящим и не всегда оплачивается фондом ОМС.

Альтернативой проведения КАГ в последние годы стало выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для исследования коронарных
40 артерий. Метод МСКТ применяется в клинической кардиологии с конца прошлого века и используется для оценки состояния коронарных артерий и проходимости венозных и артериальных коронарных шунтов при невозможности выполнения КАГ и шунтографии [4]. Данная методика осуществляется в двух вариантах. Первая
45 предполагает скрининг коронарного кальция для ранней диагностики коронарного атеросклероза и проводится без использования рентгеновского контраста. Однако не все кардиологи и кардиохирурги придерживаются единого мнения относительно высокой диагностической ценности данного метода, так как не всегда отложения кальция определяются в стенке артерии на ранних стадиях коронарного
50 атеросклероза и степень кальциноза артериальной стенки не отражает степени коронарной обструкции. Вторым вариантом МСКТ предполагает введение 100-150 мл контрастного вещества в локтевую вену. Эта методика, безусловно, более точно отражает степень и выраженность изменений в коронарных артериях. В то же время ее

выполнение ограничено при наличии непереносимости или аллергических реакций на контрастное вещество. Противопоказаниями к выполнению обоих вариантов МСКТ являются также общее тяжелое состояние пациента, делающее невозможным сохранение неподвижности и задержку дыхания в течение 15-30 с, а также
5 беременность и избыточная масса тела, превышающая максимально допустимую нагрузку на стол для данной модели томографа [5]. Кроме того, нельзя игнорировать и высокую стоимость данного вида исследования.

Прототипом заявляемого предложенного способа оценки коронарной обструкции является нагрузочная проба с ЭхоКГ контролем или стресс-ЭхоКГ. Этот метод
10 применяется в кардиологии с конца 70-х годов прошлого века и позволяет существенно повысить информативность нагрузочных проб с ЭКГ контролем. Основными преимуществами стресс-ЭхоКГ является возможность визуализации каждого сегмента левого желудочка, и определение нарушений показателей
15 региональной и глобальной сократимости миокарда, что позволяет оценивать степень коронарной обструкции [6,7]. Наиболее часто в клинической практике применяется метод ЭхоКГ с использованием физических нагрузок (велозергометрия или тред-мил-тест). ЭхоКГ выполняется до и в течение 60 с после развития ангинозного приступа, индуцированного физической нагрузкой на велозергометре. Эхокардиографическими признаками ишемии миокарда считаются: снижение подвижности более чем в одном сегменте во время нагрузки, уменьшение утолщения стенки левого желудочка более чем в одном сегменте, компенсаторный гиперкинез в соседних сегментах. По сравнению с другими нагрузками: электрической стимуляцией предсердий,
20 фармакологическими и холодовыми пробами, преимуществами физических нагрузок является их физиологичность, хорошая переносимость пациентами, возможность оценки реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку.

По данным Ryan N. Et al. (1993) чувствительность стресс-ЭхоКГ составляет 91%, а специфичность - 78% [8]. В то же время, Crouse LJ et al. (1991) приводят близкие данные по чувствительности метода (97%), но отмечают более низкую специфичность - 64%. Особенно высока чувствительность метода у пациентов с множественным поражением коронарных артерий (в среднем - до 90%), и существенно ниже при поражении одного сосуда - до 79% [9].

По собственным данным, способ-прототип не обладает достаточной высокой точностью оценки степени коронарной обструкции, особенно в случае однососудистого поражения, что может быть связано, на наш взгляд, с тем, что кровоснабжение этого участка сердечной мышцы осуществляется по коллатералям из
40 других коронарных артерий, а также с субъективным фактором в оценке результатов исследования. Недостатком прототипа является и то, что метод невозможно выполнять у пациентов с плохим качеством визуализации структур сердца, например при ожирении или эмфиземе легких.

Техническим результатом изобретения является повышение точности оценки степени коронарной обструкции у больных ИБС, а также расширение контингента обследуемых.

Технический результат достигается тем, определяют в крови уровень антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (АТ к окЛПНП) и при его значении 6,9 Е/мл оценивают легкую степень коронарной обструкции, от 7,0 до 18,9 Е/мл - умеренную, а при значении 19,0 Е/мл и выше - тяжелую.

Способ осуществляется следующим образом.

Пациенту, у которого по характеру предъявляемых жалоб, данным анамнеза,

результатам исследования ЭКГ в покое и динамической ЭКГ установлен диагноз ИБС и требуется определить степень коронарной обструкции, выполняют забор крови для определения уровня АТ к окЛПНП. Уровень АТ к окЛПНП определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ИМСО Diagnostics» (США) на микропланшетном ридере Universal Microplate Reader ELx 800 фирмы Bio-Tek Instruments, Inc (США). Результаты выражают в условных ферментативных единицах Е/мл. При его значении до 6,9 Е/мл оценивают легкую степень коронарной обструкции, от 7,0 до 18,9 Е/мл - умеренную, а при значении 19,0 Е/мл и выше - тяжелую.

Отличительными существенными признаками заявляемого способа являются:

- определение уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности;
- при значении уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности до 6,9 Е/мл оценивают легкую степень коронарной обструкции, от 7,0 до 18,9 Е/мл - умеренную, а при значении 19,0 Е/мл и выше - тяжелую.

Причинно-следственная связь между отличительными существенными признаками и достигаемым результатом

Окисление ЛПНП и гиперпродукция АТ к окЛПНП способствуют адгезии моноцитов и трансформации макрофагов в пенистые клетки, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, а также агрегацию тромбоцитов и уменьшают вазодилатирующее действие оксида азота [10]. Окисленные ЛПНП (окЛПНП) обнаруживаются в атеросклеротических бляшках при развитии атеросклероза различных локализаций и атеросклеротически измененных аортальных клапанах. Именно окЛПНП поглощаются макрофагами при участии сквенджер-рецепторов, что приводит к трансформации их в пенистые клетки [11]. Однако данные о связи уровня окЛПНП и антител к ним с особенностями морфологических изменений коронарных артерий, а также клинического течения заболевания немногочисленны и неоднозначны. Так, Holvoet P. et al. (1995) было показано, что содержание модифицированных вторичным продуктом нерекисного окисления - малоновым диальдегидом (МДА) ЛПНП увеличивается у больных ИБС с острым инфарктом миокарда, а у больных стабильной стенокардией напряжения достоверных отличий от показателя группы здоровых лиц не получено [12]. В исследовании Maggi E. et al. (1994) у 64 больных ИБС соотношение титра АТ к окЛПНП к нативным ЛПНП было значительно выше, чем в контрольной группе [13]. Кроме того, нельзя игнорировать факт обнаружения прогностического значения АТ к окЛПНП у больных ИБС. Интересные результаты были опубликованы группой исследователей из Финляндии, определявших уровень АТ к окЛПНП у мужчин, принимавших участие в Helsinki Heart Study - 5-летнем исследовании по первичной профилактике ИБС с использованием гемфиброзила. Оказалось, что повышенный уровень АТ к окЛПНП является независимым фактором риска развития острого инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста с гиперлипидемией [14]. Аналогичные данные были получены R.Wu и соавторами, наблюдавших 50-летних мужчин в течение 20 лет и отметивших повышенный риск развития ИМ и связанной с ним смерти у лиц с повышенным уровнем анти-окЛПНП и АКЛ [15]. J.Nilsson и соавт. также опубликовали данные о наличии высоко достоверной положительной корреляции между способностью ЛПНП больных, перенесших ИМ в молодом возрасте к окислительной модификации и выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии [16].

Существование корреляционной связи между уровнем АТ к окЛПНП и степенью

коронарной обструкции у больных ИБС было подтверждено также и результатами наших собственных исследований.

Впервые предложено использовать определение уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности для оценки степени коронарной обструкции у больных ИБС. Количественные значения АТ к окЛПНП для оценки легкой степени (до 6,9 Е/мл), умеренной (от 7,0 до 18,9 Е/мл) и тяжелой (19,0 Е/мл и выше) подобраны в процессе исследования.

Совокупность существенных отличительных признаков является новой и повышает точность оценки степени коронарной обструкции у больных ИБС, а также расширяет контингент обследуемых.

Приводим примеры конкретного выполнения заявляемого способа.

Пример 1. И/б №3/2929. Больной Л., 61 год. На момент обследования предъявлял жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения III функционального класса. С 40 лет отмечал эпизодические повышения АД. В 46 лет, без предшествующей стенокардии, перенес непроникающий инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. С этого времени беспокоят загрудинные боли при физической нагрузке, с постепенным снижением толерантности к нагрузкам, в последние годы - частая желудочковая экстрасистолия. Постоянно принимает атенолол 50 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, изосорбида динитрат 60 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Не курит, наследственность по ИБС неотягощена.

Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 3 (высокий). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса (ФК). Желудочковая экстрасистолия.

Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 75 Вт. Всего выполнено 2 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 3 минуты 23 секунд. На высоте нагрузки зафиксирована ЧСС 76 в мин, АД 170/100 мм рт.ст. Причина прекращения пробы - возникновение типичного ангинозного приступа. Толерантность к нагрузке по результатам пробы - крайне низкая. Реакция АД на физическую нагрузку - гипертензивная.

До нагрузки регистрировалась одиночная предсердная и редкая желудочковая экстрасистолия, частота которой значимо возросла во время ФН, в том числе регистрировалась би- и тригеминия, а также - ранняя желудочковая экстрасистолия (типа «R» на «T»).

Во время пробы наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 1,2 мм, в V₄-V₆ - до 1,6 мм от исходной. Ангинозный приступ прошел после приема нитросорбида на 6 минуте после остановки. Восстановление ЭКГ - на 8 минуте восстановительного периода.

Данные ЭхоКГ: До нагрузки - стенки левого желудочка нормальной толщины с нормальной сократительной способностью.

После нагрузки - появилась акинезия передней, нижней стенок левого желудочка, выраженная гипокинезия боковой стенки с участками акинезии, гипокинезия межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка.

Заключение: Тест положительный по клиническим, ЭКГ, ЭхоКГ данным.

С учетом возникновения ангинозных болей, значимых нарушений ритма сердца,

признаков коронарной недостаточности, появления множественных зон гипо- и акинезии при нагрузке 75 Вт и пороговой ЧСС 76 в мин большой может быть расценен как пациент высокого риска по данным неинвазивного исследования, то есть

5 Уровень АТ к окЛПНП - 26,2 Е/л.

Пациент отнесен к группе тяжелой коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

10 Результат КАГ: тип кровоснабжения - правый. Левая коронарная артерия: ствол - стеноз 80%, передняя межжелудочковая ветвь - субокклюзия после диагональной ветви, антеградно - гипоперфузия, ретроградно - хорошее заполнение из правой коронарной артерии, огибающая ветвь - проксимальный стеноз 75%. Правая коронарная артерия - диффузные изменения, стеноз средней трети - 80%.

15 По данным КАГ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 16, что соответствует тяжелой коронарной обструкции.

20 Пример 2. И/б №3/2975 Больной С., 67 лет. На момент обследования предъявлял жалобы на ангинозные боли при минимальной физической нагрузке и в покое. АД не повышается. Дебют ИБС - с 55 лет, когда перенес острый проникающий ИМ передней стенки левого желудочка. С этого времени беспокоят загрудинные боли при физической нагрузке, с постепенным снижением толерантности к нагрузкам. Перенес повторный ИМ в 58 лет, ангинозные боли при ФН и в покое сохраняются. В 65 лет установлен диагноз синдрома слабости синусового узла (СССУ), синдром тахикардии-брадикардии, проявляющийся пароксизмами мерцательной аритмии (ПМА) на фоне

25 брадикардии. Постоянно принимает нифедипин 60 мг/сут, изосорбида динитрат 60 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

30 Не курит, наследственность по ИБС не отягощена. Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения IV ФК и покоя. Постинфарктный кардиосклероз. СССУ, синдром тахикардии-брадикардии. ПМА. ХСН II ФК.

Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 75 Вт (15 секунд). Всего выполнено 2 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 2 минуты 15 секунд.

35 На высоте нагрузки зафиксирована ЧСС 122 в мин, АД 130/80 мм рт.ст. Причина прекращения пробы - возникновение типичного ангинозного приступа. Толерантность к нагрузке по результатам пробы - крайне низкая. Реакция АД на физическую нагрузку - адекватная.

40 Во время пробы наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVL до 1,4 мм от исходной. На высоте нагрузки и в восстановительном периоде регистрировалась вставочная желудочковая экстрасистолия.

Ангинозный приступ прошел после приема 5 мг нитроглицерина на 6 минуте после остановки. Восстановление ЭКГ - на 1 минуте восстановительного периода.

45 Данные ЭхоКГ: До нагрузки - акинезия нижней стенки ЛЖ, гипокинезия межжелудочковой перегородки, передней, боковой и задней стенки левого желудочка.

После нагрузки - появилась акинезия межжелудочковой перегородки, сохраняется акинезия нижней стенки левого желудочка. Отмечается расширение полости ЛЖ.

50 Заключение: Тест положительный по клиническим, ЭКГ, ЭхоКГ данным.

С учетом крайне низкой толерантности к ФН (75 Вт в течение 15 секунд), возникновения выраженного ангинозного приступа, появления зон акинезии стенок ЛЖ, кровоснабжаемых тремя магистральными артериями, больной может быть

отнесен к группе крайне высокого риска по данным неинвазивного исследования.

Уровень АТ к окЛПНП - 35,7 Е/л.

Пациент отнесен к группе тяжелой коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

5 Результат КАГ: тип кровоснабжения - левый. Левая коронарная артерия: ствол - без изменений, передняя межжелудочковая ветвь - окклюзия в проксимальной трети, коллатеральное антеградное и ретроградное заполнение периферии из правой коронарной артерии, огибающая ветвь - проксимальный стеноз 90%, стеноз устья
10 маргинальной ветви - 60%. Правая коронарная артерия - стеноз проксимальной трети - до субокклюзии.

По данным КАГ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 13, что соответствует тяжелой коронарной обструкции.

15 Пример 3. И/б №5488. Больной О., 56 лет. На момент обследования предъявлял жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения III функционального класса. Повышение АД с юности. Загрудинные боли при физической нагрузке беспокоят около 15 лет, с постепенным снижением
20 толерантности к нагрузкам, в последние годы - одышка при значительной физической нагрузке. Постоянно принимает атенолол 50 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, кислоту 100 мг/сут.

Не курит, наследственность по ИБС не отягощена.

Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК.
Гипертоническая болезнь III ст., риск ССЗ 3 (высокий). ХСН I ФК.

25 Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 75 Вт. Всего выполнено 2 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 2 минуты 20 секунд.

30 На высоте нагрузки зафиксирована ЧСС 118 в мин, АД 170/100 мм рт.ст. Причина прекращения пробы - возникновение типичного ангинозного приступа, динамики сегмента ST.

Толерантность к нагрузке по результатам пробы - крайне низкая. Реакция АД на физическую нагрузку - гипертензивная.

35 Во время пробы наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2,5 мм, в V₄-V₆ - до 2,0 мм от исходной. Ангинозный приступ прошел самостоятельно на 2 минуте после остановки. Восстановление ЭКГ - на 8 минуте восстановительного периода.

40 Данные ЭхоКГ: До нагрузки - стенки левого желудочка нормальной толщины с нормальной сократительной способностью.

После нагрузки - появилась гипокинезия задней стенки, межжелудочковой перегородки и дистальных отделов передней стенки левого желудочка.

Заключение: Тест положительный по клиническим, ЭКГ, ЭхоКГ данным.

Уровень АТ к окЛПНП - 15,0 Е/л.

45 Пациент отнесен к группе умеренной коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

50 Результат КАГ: Левая коронарная артерия: ствол - короткий, без изменений, передняя межжелудочковая ветвь - стеноз 75% в средней трети, огибающая ветвь - без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия - окклюзия в средней трети.

По данным КАГ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 8, что соответствует умеренной коронарной обструкции.

Пример 4. И/б №5378. Больной Ч., 47 лет. На момент обследования предъявлял жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения III функционального класса. Последние 3 года - эпизодические повышения АД. В течение последних полугодия появились загрудинные боли при физической нагрузке, с постепенным снижением толерантности к нагрузкам, при обращении к врачу регистрировалась предсердная экстрасистолия. Постоянно принимает метопролол 100 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, изосорбида мононитрат 80 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 125 мг/сут.

Курит с 18 лет, около 20 сигарет в день, наследственность по ИБС не отягощена.

Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССЗ 3 (высокий). ХСН I ФК. Предсердная экстрасистолия.

Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 100 Вт. Всего выполнено 3 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 5 минут 30 секунд. На высоте нагрузки зафиксирована ЧСС 102 в мин, АД 185/95 мм рт.ст. Причина прекращения пробы - возникновение динамики сегмента ST. Толерантность к нагрузке по результатам пробы - низкая. Реакция АД на физическую нагрузку - гипертензивная.

На высоте физической нагрузки отмечал чувство «изжоги» в груди, как эквивалент стенокардии.

Во время пробы наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях в отведениях V₄-V₆ - до 2,5 мм, косовосходящая депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 1,0 мм от исходной. До и во время нагрузки - редкие предсердные экстрасистолы. В начале восстановительного периода - частые одиночные предсердные и желудочковые экстрасистолы.

Ангинозный приступ прошел самостоятельно на 1 минуте после остановки.

Восстановление ЭКГ - на 5 минуте восстановительного периода.

Данные ЭхоКГ: До нагрузки - стенки левого желудочка нормальной толщины с нормальной сократительной способностью.

После нагрузки - появилась гипокинезия межжелудочковой перегородки, верхушки, боковой и задней стенки левого желудочка.

Заключение: Тест положительный по клиническим, ЭКГ, ЭхоКГ данным.

Уровень АТ к окЛПНП - 14,8 Е/л.

Пациент отнесен к группе умеренной коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

Результат КАГ: Левая коронарная артерия: ствол - без изменений, передняя межжелудочковая ветвь - без гемодинамически значимых стенозов, огибающая ветвь - стеноз в средней трети до 75%. Правая коронарная артерия - окклюзия в средней трети. Периферия заполняется по коллатералиям из огибающей ветви.

По данным КАГ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 8, что соответствует умеренной коронарной обструкции.

Пример 5. И/б №6179. Больной Ж., 38 лет. На момент обследования предъявлял жалобы на ангинозные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения II функционального класса. В течение 2 лет отмечал эпизодические повышения АД. Загрудинные боли при физической нагрузке беспокоят последние полгода, без снижения толерантности к нагрузкам. При обследовании выявлена серьезная комбинированная дислипидемия с гипоальфа-холестеринемией. Постоянно принимает метопролол 50 мг/сут, изосорбида мононитрат 20 мг/сут,

ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, симвастатин 20 мг/сут.

Курит в течение 20 лет, от 10 до 15 сигарет в день, наследственность по ИБС отягощена.

Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая
5 болезнь II ст., риск ССЗ 4 (очень высокий).

Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 125 Вт. Всего выполнено 4 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 6 минут 05 секунд.

10 На высоте нагрузки зафиксирована ЧСС 117 в мин, АД 140/80 мм рт.ст.

Причина прекращения пробы - усталость ног и общая.

Толерантность к нагрузке по результатам пробы - средняя. Реакция АД на физическую нагрузку - адекватная.

Во время пробы не наблюдалось ишемических изменений сегмента ST.

15 Данные ЭхоКГ: До нагрузки - стенки левого желудочка нормальной толщины с нормальной сократительной способностью.

После нагрузки - Изменений сократительной способности стенок левого желудочка не выявлено.

20 Заключение: Клинических, ЭКГ, ЭхоКГ данных за преходящую ишемию миокарда не получено. Тест - отрицательный.

Уровень АТ к окЛПНП - 6,7 Е/л.

Пациент отнесен к группе легкой коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

25 Результат КАГ: тип кровоснабжения - левый. Левая коронарная артерия: ствол - без особенностей, передняя межжелудочковая ветвь - стеноз в средней трети до 90% с вовлечением крупной первой диагональной ветви, огибающая ветвь - диффузные атеросклеротические изменения до 30-40%, гемодинамически значимых стенозов нет.

30 Правая коронарная артерия - гемодинамически значимых стенозов нет.

По данным КАТ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 6, что соответствует легкой коронарной обструкции.

35 Пример 6. И/б №6179. Больная Б., 64 лет. На момент обследования предъявлял жалобы на слабость, ангинозные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения II функционального класса. В течение 10 лет - повышение АД, максимально до 220/110 мм рт.ст., «рабочие» цифры - 140/90 мм рт.ст. Загрудинные боли при физической нагрузке беспокоят около 2 лет, в последние 3 месяца - учащение
40 болей, снижение толерантности к нагрузкам. Постоянно принимает метопролол 50 мг/сут, изосорбида мононитрат 50 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Курила в течение 40 лет, от 10 до 15 сигарет в день, последние 3 года - не курит, наследственность по ИБС не отягощена.

45 Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II ст., риск ССЗ 3 (высокий).

Стресс-ЭхоКГ:

Во время пробы достигнута нагрузка 100 Вт. Всего выполнено 3 ступени нагрузки, продолжительность пробы составила 4 минуты 05 секунд. На высоте нагрузки

50 зафиксирована ЧСС 109 в мин, АД 200/110 мм рт.ст. Причина прекращения пробы - возникновение типичного ангинозного приступа при пороговой ЧСС 100 в мин, динамика сегмента ST. Толерантность к нагрузке по результатам пробы - низкая.

Реакция АД на физическую нагрузку - гипертензивная.

Во время пробы наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF на 1,0 мм от исходной.

Данные ЭхоКГ: До нагрузки - стенки левого желудочка нормальной толщины с нормальной сократительной способностью.

После нагрузки - Появилась выраженная гипокинезия верхушки и дистальных отделов нижней стенки левого желудочка со снижением его сократительной способности.

Заключение: Тест - положительный по клиническим, ЭКГ и ЭхоКГ критериям.

Уровень АТ к окЛПНП - 3,75 Е/л.

Пациентка отнесена к группе легкой коронарной обструкции, что было подтверждено результатами КАГ.

Результат КАГ: тип кровоснабжения - левый. Левая коронарная артерия: ствол - без особенностей, передняя межжелудочковая ветвь, огибающая ветвь - гемодинамически значимых стенозов нет. Правая коронарная артерия - стенозов нет.

По данным КАГ рассчитан обструкционный индекс (ОИ) - 4, что соответствует легкой коронарной обструкции.

Всего было обследовано 78 больных ИБС в возрасте от 36 до 72 лет. Средний возраст обследованных составил $54,33 \pm 2,37$ лет. Среди пациентов было 83% мужчин, 17% женщин. Практически все женщины были в периоде постменопаузы.

Диагноз заболевания устанавливался на основании данных клинического обследования - анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Больным ИБС выполняли стандартную и динамическую ЭКГ (суточное мониторирование), эхокардиографическое исследование, функциональные диагностические пробы, рентгеновское исследование органов грудной клетки.

Среди обследованных преобладали больные со стенокардией напряжения III функционального класса - 56 человек, у 22 регистрировалась стенокардия напряжения II класса. 42 больных перенесли в прошлом острый инфаркт миокарда в сроки от 6 месяцев до 12 лет. Проявления хронической сердечной недостаточности II-III функционального класса по классификации NYHA отмечены у 18 больных. Артериальная гипертензия регистрировалась у 77% больных, все получали антигипертензивное лечение (ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, β -адреноблокаторами, мочегонными в качестве моно- и комбинированной терапии). 80% больных получали в качестве антиангинальной терапии β -адреноблокаторы, 35% - антагонисты кальция. 63% больных принимали постоянно ди- и моонитраты. Большинство больных (94%) получали антиагрегантную терапию аспирином. 38% больных принимали гиполипидемические средства, в основном статины: симвастатин, аторвастатин, правастатин.

60 больным ИБС (49 мужчинам и 11 женщинам) была выполнена селективная КАГ по Judkins. При анализе ангиограмм учитывалось число пораженных артерий, локализация поражения, степень фиксированной обструкции, наличие коллатерального кровообращения. В качестве интегрального показателя выраженности обструктивного поражения рассчитывался обструкционный индекс - ОИ [3]. У всех больных были выявлены локальные стенозы разной степени выраженности. В 32 случаях регистрировалось трех-артериальное поражение, в 13 - атеросклеротические изменения в двух коронарных артериях, в 15 - одной коронарной артерии.

Степень коронарной обструкции оценивалась как легкая при значении ОИ до 8,

средняя - при ОИ от 8 до 12, тяжелая - при ОИ выше 12.

У всех больных было выполнено определение уровня АТ к окЛПНП методом ИФА с использованием тест-системы "ИММО Diagnostics" (США). Выполнение корреляционного анализа методом линейной регрессии позволило установить, что чем выше уровень АТ к окЛПНП, тем выше ОИ, что отражает более выраженные изменения в коронарных артериях ($R=0,6134$; $SD=7,061$; $p=0,007$). Линейная зависимость между уровнем АТ к окЛПНП и ОИ представлена на Фиг.1. В большинстве случаев степень коронарной обструкции, которую можно было предположить после определения уровня АТ к окЛПНП, совпадала с тем, что выявлялось при выполнении КАГ.

Стресс-ЭхоКГ для определения оценки нарушения сократимости миокарда в зоне ишемии и определения степени коронарной обструкции выполнена у 69 больных. В зависимости от того, насколько выраженными были изменения локальной сократимости миокарда, высказывалось предположение о наличии одно-, двух- или трехсосудистого поражения коронарных артерий или соответственно более или менее выраженной коронарной обструкции. В большинстве случаев степень выраженности коронарной обструкции, выявленной при стресс-ЭхоКГ, подтверждалась результатами КАГ. В то же время в ряде случаев степень коронарной обструкции, выявленной при проведении стресс-ЭхоКГ, не соответствовала таковой, полученной при выполнении КАГ. В основном расхождения касались больных с легкой и средней степенью коронарной обструкции. При этом по данным стресс-ЭхоКГ можно было предполагать одно- или двухартериальное поражение, при выполнении же КАГ выявлялось поражение большего числа коронарных артерий.

Сопоставление результатов, полученных при стресс-ЭхоКГ и определении уровня АТ к окЛПНП, а также сопоставление этих данных с результатами КАГ представлены в таблице 1.

По результатам использования способа прототипа у 24 больных была диагностирована легкая степень коронарной обструкции, 19 из них была выполнена КАГ. При этом лишь у 15 больных подтвердилась легкая степень коронарной обструкции или одноартериальное поражение. В этом случае точность диагностики составила 73%. Средняя степень коронарной обструкции выявлена у 14 больных, 11 из них была выполнена КАГ, точность диагностики составила 85%. Тяжелая степень коронарной обструкции диагностирована у 31 больного, 30 из которых выполнена КАГ. Точность диагностики тяжелой степени коронарной обструкции или поражение трех и более коронарных артерий составила 94%.

При использовании заявляемого способа легкая, средняя и тяжелая степени коронарной обструкции диагностированы у 16, 20 и 42 больных, при этом КАГ было выполнено соответственно у 13, 14 и 33 больных. Точность диагностики в этом случае составила 87% для легкой степени коронарной обструкции, 92% для средней степени и 97% - для тяжелой степени коронарной обструкции.

Заявляемый способ позволяет на 14% повысить точность оценки легкой степени, на 7% средней и 3% тяжелой степени коронарной обструкции.

Заявляемый способ повышает точность оценки степени коронарной обструкции у больных ИБС, а также расширяет контингент обследуемых за счет пациентов с плохим качеством визуализации структур сердца, например, при ожирении или эмфиземе легких.

На фиг.1 представлена линейная корреляционная зависимость между уровнем антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (АТ к окЛПНП) и степенью

коронарной обструкции у 60 обследованных больных ИБС.

По оси ординат отложены значения уровня АТ к окЛПНП, выраженные в условных единицах на мл сыворотки (Е/мл).

По оси абсцисс отложены значения величины обструкционного индекса (ОИ), выраженные в баллах по методу Fitzibbon G. ОИ является интегральным показателем и отражает степень стеноза коронарных артерий.

Каждая точка на фиг.1 представляет собой результаты степени стенозирования коронарных артерий и содержания крови АТ к окЛПНП у отдельного больного. Всего эти показатели измерены у 60 больных. Коэффициент корреляции - 0,0068.

Данные, представленные на фиг.1, свидетельствуют о наличии высокодостоверной ($p < 0,007$) положительной корреляционной связи между количественным содержанием в крови антител к окисленным липополипротеидам низкой плотности и величиной обструкционного индекса стенозированных коронарных артерий.

Таблица 1

Точность диагностики степени коронарной обструкции при ЭхоКГ и определении АТ к окЛПНП - совпадение с данными КАГ

Степень коронарной обструкции	Данные стресс-ЭхоКГ		Уровень АТ к окЛПНП	
	Количество больных	Совпадение с данными КАГ (%)	Количество больных	Совпадение с данными КАГ (%)
Легкая	24	94	41	97
Средняя	14	85	20	92
Тяжелая	31	73	16	87

Литература

1. ACC/AHA Coronary Angiography Guidelines. JACC. 1999; 1756-824
- 5 2. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией ACC/AHA. Клиническая фармакология и терапия. 1999; 6: 19-26.
- 10 3. Fitzgibbon G., Burggraf G.W., Groves T.D., Parker J.O. F double Master's two-step test: clinical, angiographic and hemodynamic correlation. Ann. Int. Med. 1971; 74 (4): 509-517.
- 15 4. Колотая Н.В., Синицын В.Е., Терновой С.К. Электронно-лучевая компьютерная томография коронарных артерий – новые возможности диагностики ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза. Тер. Архив. 1999; 71(9): 61-66.
- 20 5. Синицын В.Е. Устюжанин Д.Ю. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий. Болезни сердца и сосудов (актуальные и спорные вопросы). 2006; 1 (1): 20-25.
- 25 6. Sawada S.C., Ryan T., Conley M.J. et al. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. Am. Heart J. 1990; 120: 49-55
- 30 7. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: Executive Summary. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 29: 862-879.
- 35 8. Ryan T., Segar D.S., Berkovitz K.E. et al. Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 1993; 6 (2): 186-197.
- 40 9. Crouse L.J., Harbrecht J.J., Vacek J.L. et al. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. Am. J. Cardiol. 1991; 67 (15): 1213-1218.
- 45 10. Steinbrecher U.P., Lougheed M., Kwan W.C., Dirks M. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apolipoprotein B by products of fatty acid peroxidation. J. Biol. Chem. 1989; 264 (26): 15216-15223.
- 50 11. Vaarala O. Autoantibodies to modified LDLs and other phospholipid-protein complexes as a marker of cardiovascular disease. J. Intern. Med. 2000; 247 (3): 381-384.

12. Holvoet P., Perez G., Zhao Z. et al. Malondialdehyde-modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease J. Clin. Invest. 1995; 95 (6): 2611-2619.
- ⁵ 13. Maggi E., Chiesa R., Melissano G. Et al. LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vivo and in vitro oxidation markers. Arterioscler. Thromb. 1994; 14 (12): 1892-1899.
- ¹⁰ 14. Puuronen M., Manittari M., Manninen V. et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 1994; 154 (22): 2605-2609.
- ¹⁵ 15. Wu R., Nityanand S., Berglund L. et al. Autoantibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17 (11): 3159-3163.
- ²⁰ 16. Nilsson J., Regnstrom J., Frostegard J., Stico A. Lipid oxidation and atherosclerosis. Herz. 1992; 17 (5): 263-269.

Формула изобретения

²⁵ Способ оценки степени коронарной обструкции у больных ишемической болезнью сердца, заключающийся в определении в крови уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности, и при его значении до 6,9 Е/мл оценивают легкую степень коронарной обструкции, от 7,0 до 18,9 Е/мл - умеренную, а при значении 19,0 Е/мл и выше - тяжелую.

³⁰

³⁵

⁴⁰

⁴⁵

⁵⁰

