



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/00 (2019.08); G01N 33/48 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019113198, 29.04.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.04.2019

Дата регистрации:
23.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.04.2019

(45) Опубликовано: 23.01.2020 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 94, ФБУН
"Уфимский НИИ медицины труда и экологии
человека"

(72) Автор(ы):

Гимаева Зульфия Фидаиевна (RU),
Каримова Лилия Казымовна (RU),
Бакиров Ахат Бариевич (RU),
Гимаев Роберт Маратович (RU),
Серебряков Павел Валентинович (RU),
Каримов Денис Олегович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки
"УФИМСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И
ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2572336 C1, 10.01.2016. RU
2012138277 A, 20.03.2014. RU 2557944 C1,
27.07.2015. UZ 5235 C, 30.06.2016. ГАВРИЛОВА
М.С. Математическая модель динамики
систолического артериального давления в
моменты стрессовых ситуаций у здорового
человека. Молодой ученый N 8 2009, с. 6-8.
ZADI A.S. Mathematical Modeling of Arterial
Blood Pressure Using (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УРОВНЯ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и профессиональным заболеваниям, и может использоваться для прогнозирования возникновения артериальной гипертензии у работников химических производств. Определяют возраст работника (Возр), индекс курильщика (ИК), индекс массы тела (ИМТ), концентрацию общего холестерина

(ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Полученные анамнестические данные и результаты обследования подставляют в заявленную математическую модель. Способ позволяет просто прогнозировать среднее систолическое артериальное давление за счет оценки комплекса наиболее значимых показателей. 1 ил., 3 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

PhotoPlethysmography Signal in Breath-hold Maneuver. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2018 Jul;2018:2711-2714.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 5/00 (2019.08); *G01N 33/48* (2019.08)(21)(22) Application: **2019113198, 29.04.2019**(24) Effective date for property rights:
29.04.2019Registration date:
23.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: **29.04.2019**(45) Date of publication: **23.01.2020** Bull. № 3

Mail address:

**450106, g. Ufa, ul. St. Kuvykina, 94, FBUN
"Ufimskij NII meditsiny truda i ekologii
cheloveka"**

(72) Inventor(s):

**Gimaeva Zulfiya Fidaievna (RU),
Karimova Liliya Kazymovna (RU),
Bakirov Akhat Barievich (RU),
Gimaev Robert Maratovich (RU),
Serebryakov Pavel Valentinovich (RU),
Karimov Denis Olegovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki
"UFIMSKIY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKIY
INSTITUT MEDITSINY TRUDA I EKOLOGII
CHELOVEKA" (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTION OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE LEVEL IN CHEMICAL INDUSTRY WORKERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to cardiology and occupational diseases, and can be used for prediction of arterial hypertension in chemical industry workers. Age of the worker (Age), the smoker's index (SI), body weight index (BWI), concentration of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein

(LDLP) in blood serum are determined. Obtained anamnestic data and the examination results are inserted into the declared mathematical model.

EFFECT: method enables simple prediction of the average systolic arterial pressure by evaluating the complex of the most significant indicators.

1 cl, 1 dwg, 3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и профессиональным заболеваниям и может использоваться для прогнозирования возникновения гипертрофии миокарда левого желудочка вследствие артериальной гипертензии у работников химических производств.

5 Артериальная гипертензия (АГ), являясь самостоятельным сердечнососудистым заболеванием (ССЗ), относится к основным факторам риска болезней системы кровообращения, определяющих высокую инвалидизацию и смертность населения индустриально-развитых стран, в том числе трудоспособного возраста [Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №1 (105). - С. 5-92].

10 Распространенность АГ в нашей стране, несмотря на активные действия по внедрению с 2002 г. в России Федеральной Программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», выросла и составляет по последним данным 43,5%, среди мужской части населения - 47,8% [Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю.Е. Ефремова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. - 2017. - Т. 14, №1. - С. 6-11]. Согласно данным ВОЗ, вклад АГ в смертность лиц среднего возраста от болезней системы кровообращения составляет 40%, а в смертность от мозгового инсульта - 70-80% [Global Health Observatory Data Repository. [Electronic resource]: URL: // who.int/gho/data/ (date of access: 08.12.2016)]. У подавляющего числа пациентов ситуация усугубляется частым сочетанием АГ с такими классическими факторами риска ССЗ, как ожирение, дислипидемия, гипергликемия, курение [Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - №4. - С. 4-10].

25 Выраженность артериальной гипертензии имеет особую диагностическую значимость при экспертной оценке состояния сердечнососудистой системы работников различных производств, так как в соответствии с приказом Минздравсоцразвития №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» АГ определенной стадии и степени является противопоказанием к выполнению работ во вредных условиях труда.

Известны следующие способы прогнозирования уровня систолического артериального давления (САД) при артериальной гипертензии.

30 Известна математическая имитационная модель динамики САД, по которой можно пронаблюдать, как изменяется систолическое давление у здорового человека в моменты стрессовых ситуаций [Гаврилова М.С. Математическая модель динамики систолического артериального давления в моменты стрессовых ситуаций у здорового человека // Молодой ученый. - 2009. - №8. - С. 6-8. - URL <https://moluch.ni/archive/8/587/> (дата обращения: 25.03.2019)].

45 Известна математическая модель изменения среднего артериального давления у всех возрастных групп, представляющая физиологические параметры через совокупность детерминированных функций и стохастических шумов, позволяющая строить автоматический краткосрочный и долгосрочный прогнозы текущего состояния пациентов по данным медицинского мониторинга любой временной выборки

[Подладчикова, Т.В. Долгосрочное мониторингирование и математическое моделирование хронобиологических изменений среднего артериального давления у различных возрастных групп/ Т.В. Подладчикова, М.В. Рагульская, С.М. Чибисова, Д.Г. Стрелков //Фундаментальные исследования. - 2009, №5. - с. 82-93].

5 Известна математическая модель, отражающая механизм формирования АГ в зависимости от интенсивности и продолжительности шумовой экспозиции у работников предприятий по добыче калийных солей [Шляпников, Д.М. Гигиеническая оценка риска развития артериальной гипертензии и эффекта профилактических мер по его минимизации у работников предприятий по добыче калийных солей в условиях
10 подземных горных работ: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.02.01 - Пермь, 2016. - 25 с]. Прогнозирование, выполненное с использованием трехмерных математических моделей зависимости «экспозиция-стаж-эффект», показало нарастание риска с увеличением стажа работы в условиях шумовой нагрузки выше допустимого уровня. Прогнозирование риска здоровью машинистов горных выемочных машин (ГВМ),
15 связанного с развитием артериальной гипертензии при воздействии шума выше допустимого уровня, проведенное на основе параметризованных закономерностей с учетом тяжести выявленных донозологических нарушений, позволило установить, что при стаже работы в исследуемых условиях менее 6 лет, уровень риска здоровью будет находиться в пределах приемлемого для профессиональных групп ($1 \cdot 10^{-3}$).

20 Наиболее близким аналогом изобретения является способ прогнозирования уровня артериального давления у больных гипертонической болезнью, заключающийся в том, что проводят анализ генетических полиморфизмов +250A/G LTα и +1663A/G TNFR2, прогнозируют максимальный уровень систолического артериального давления у
25 больных гипертонической болезнью по уравнению множественной регрессии следующего вида: $Y_1 = 95,551 + 1,553x_1 + 5,000x_2 + 5,165x_3 + 12,770x_4 - 3,462x_5$, где x_1 - индекс массы тела, $кг/м^2$; x_2 - регулярность употребления молочной пищи: редко - $x_2 = 1$, умеренно - $x_2 = 2$, часто - $x_2 = 3$; x_3 - прием алкоголя: нет - $x_3 = 1$, да - $x_3 = 2$; x_4 - генетический
30 вариант по локусу +250A/G LTα: AA - $x_4 = 1$, AG - $x_4 = 2$, GG - $x_4 = 3$; x_5 - генетический вариант по локусу +1663A/G TNFR2: AA - $x_5 = 1$, AG - $x_5 = 2$, GG - $x_5 = 3$ [патент RU 2572336, 2016]. Недостатками способа являются его трудоемкость и высокая стоимость проведения генетического исследования.

Задачей изобретения является разработка способа прогнозирования уровня
35 систолического артериального давления у работников химических производств с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением.

Технический результат при использовании изобретения - упрощение способа.

Предлагаемый способ прогнозирования систолического артериального давления у
40 работников химических производств осуществляется следующим образом. У обследуемых работников определяют возраст, индекс курильщика, индекс массы тела, концентрацию общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке венозной крови. Полученные анамнестические данные и результаты обследования подставляют в разработанную математическую модель: $САД = 107,525 + 0,45 \times \text{Возр} + 0,323 \times \text{ИК} - 0,61 \times \text{ИМТ} + 3,376 \times \text{ОХ} + 1,882 \times \text{ЛПНП}$, где:

45 САД - среднее систолическое артериальное давление, мм рт.ст.,

Возр - возраст, лет,

ИК - индекс курильщика, пачка/лет,

ИМТ - индекс массы тела, $кг/м^2$,

ОХ - концентрация общего холестерина в сыворотке крови, ммоль/л,

ЛПНП - концентрация липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии, высокое артериальное давление диагностируется при САД от 140 до 159 мм рт.ст., 2 степень от 160 до 179 мм рт.ст, 3 степень при САД 180 мм рт.ст. и выше.

Изобретение иллюстрируется фигурой, на которой изображен график сравнения реальных значений САД с рассчитанными по математической модели для работников рассмотренной выборки ($n=240$) (работники отсортированы от меньшего прогнозируемого значения САД к большему), где 1 - прогнозируемое САД, 2 - реальное САД. Средние значения фактического и прогнозируемого САД для рассмотренной выборки показаны в таблице 1.

Параметры математической модели:

$F=38,009$, $p<0,001$ - расчетный критерий Фишера (больше табличного значения F , что свидетельствует о значимости модели для всей генеральной совокупности исследуемых показателей САД и непроизводственных факторов);

$R=0,669$ - коэффициент множественной корреляции (характеризует тесноту связи зависимой переменной САД с совокупностью независимых переменных, значение $R=0,669$ свидетельствует о том, что между результативным признаком САД и предикторами существует сильная связь). В таблице 2 приведены значения коэффициента корреляции каждого предиктора с ИММЛЖ для рассмотренной выборки.

$R^2=0,448$ - коэффициент детерминации (является одной из основных статистик, показывающей долю общего разброса (относительно выборочного среднего зависимой переменной), которая объясняется построенной регрессией. Значение коэффициента детерминации $R^2=0,448$ говорит о том, что уравнение регрессии хорошо описывает зависимость между эндогенной и экзогенными переменными. Изменение результативного показателя САД на 44,8% обусловлено влиянием вариации исследуемых факторов ИК, уровень ИМТ, ЛПНП;

$p<0,05$ для каждого отдельного предиктора - уровень значимости уравнения множественной регрессии (так как $p<0,05$, то принимается гипотеза о том, что коэффициенты множественной регрессии значимы для всей генеральной совокупности исследуемых показателей).

Сущность изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1. У аппаратчика производства мономеров 48 лет с индексом курильщика 14 п/л, индекс массы тела составил - $34,3 \text{ кг/м}^2$, общий холестерин 5,9 ммоль/л, ЛПНП 3,8 ммоль/л, прогнозируемое значение САД (145,8 мм рт.ст.) сопоставимо с реальным значением САД данного работника (145 мм рт.ст.).

Пример 2: Слесарь-ремонтник производства синтетических каучуков 55 лет с индексом курильщика 16 п/л имеет индекс массы тела - $22,7 \text{ кг/м}^2$, общий холестерин 6,4 ммоль/л, ЛПНП 6,2 ммоль/л, прогнозируемое значение САД (156,6 мм рт.ст.), что сопоставимо с реальным значением САД данного работника (156 мм рт.ст.).

Пример 3: У работника производства непрерывного стекловолокна 42 лет с индексом курильщика 14 п/л, индекс массы тела составил - $27,2 \text{ кг/м}^2$, общий холестерин 6,7 ммоль/л, ЛПНП 4,3 ммоль/л, прогнозируемое значение САД (149,4 мм рт.ст.) сопоставимо с реальным значением САД данного работника (150 мм рт.ст.).

Методика сбора информации

Исследование проводилось на 9 различных производствах химического комплекса,

расположенных на территории Приволжского Федерального округа. В группы наблюдения были включены работники основных профессий производств мономеров, синтетических каучуков, непрерывного стекловолокна, условия труда которых соответствовали вредному 3 классу. Группы сравнения составили работники тех же производств, с допустимыми условиями труда аналогичные по возрасту и стажу.

I этап исследования заключался в оценке факторов рабочей среды и трудового процесса на 550 рабочих местах, измерении фактических значений физических, химических факторов, тяжести и напряженности труда, определении класса условий труда.

На втором этапе в рамках периодических медицинских осмотров было проведено скринирующее обследование 4,5 тыс. работников изученных производств с расчетом суммарного сердечно-сосудистого риска (по шкале SCORE).

С целью выявления дополнительных факторов риска на III этапе было проведено анкетирование (более 1,5 тысяч) работников с применением специально разработанного опросника, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы самооценки психосоциального стресса по вопроснику Reeder L. Для повышения объективности исследования ответы оценивали по профессиональным группам с аналогичными условиями труда. На основании полученных данных проводилось определение общего сердечно-сосудистого риска, и формирование группы работников, имеющих АГ и нормальное высокое АД, (n=240) для более детального обследования в условиях стационара.

Целью IV этапа было обнаружение поражений органов-мишеней, верификация вторичных форм артериальной гипертензии, исключение других болезней системы кровообращения у 240 работников с использованием биохимических, клинко-функциональных, лучевых методов исследования и последующим определением общего ССР согласно Европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии.

Физикальное исследование включало в себя клинический осмотр, аускультацию сердца, сонных, почечных и бедренных артерий, определение антропометрических параметров (измерение веса, роста, окружности талии) с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Измерение окружности талии проводилось с целью выявления абдоминального типа ожирения.

Артериальное давление измеряли по стандартной методике (метод Короткова Н.С.), наличие АГ, стадию, степень, уровень риска оценивали в соответствии с рекомендациями. Стаж АГ выяснялся при сборе анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации.

Клинко-лабораторное исследование включало в себя проведение общего клинческого анализа крови, биохимического анализа крови, включающего определение липидного профиля, углеводного обмена, концентрации мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации, коагулограмму, определение уровня гомоцистеина и С-реактивного белка в крови, общего анализа мочи с определением альбуминурии.

В план углубленного обследования входили функциональные методы исследования (суточное мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), при подозрении на наличие ишемии миокарда тест с физической нагрузкой - велоэргометрия (ВЭМ)). С целью выявления поражения органов мишеней для определения степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений использовались такие дополнительные методы исследования, как ЭХО-КГ, дуплексное сканирование брахицефальных артерий (УЗДС МАГ) с определением толщины

комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий, наличия атеросклеротических бляшек, определение лодыжечно-плечевого индекса систолического давления (ЛПИ).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на аппаратно-компьютерном комплексе «BDLab МнСДП» (г. Н.Новгород) по стандартной схеме. Индекс времени гипертонии определялся процентом времени, в течение которого значения АД превышали критический уровень 135/85 мм рт. ст. за сутки, 140/90 мм рт. ст. в дневные часы и 120/80 мм. рт. ст. в ночные часы. Суточный ритм АД анализировался по степени снижения САД и ДАД в ночное время, как разница средних значений АД в дневные и в ночные часы, отнесенную к средним значениям АД в дневное время (%).

Согласно полученным данным обследуемые распределялись следующим образом: адекватное снижение АД (диппер) - 10-20%, недостаточное снижение АД (нондиппер) - менее 10%, чрезмерное снижение (овердиппер) - более 25%, повышение АД в ночные часы (найтпикер) - отрицательное значение и более высокий уровень АД ночью, относительно дневного уровня АД. Вариабельность АД оценивалась среднеквадратичными отклонениями САД и ДАД от средних значений.

Для проведения сравнительной оценки комплекса факторов, влияющих на состояние сердечно-сосудистой системы работников конкретных химических производств, были применены адекватные для медико-биологических исследований статистические методики, с включением корреляционного, регрессионного многофакторного анализа и разработкой клинико-гемодинамической модели прогнозирования риска здоровью.

На основании результатов корреляционного анализа, показавшего наличие значимых зависимостей гемодинамических изменений и поражения органов-мишеней от непроеизводственных факторов риска (табл.3), с помощью многофакторного регрессионного анализа были построены математические модели множественной регрессии, которые можно использовать для прогнозирования таких показателей, как ИММЛЖ, САД, ТКИМ. Предложенная математическая модель множественной регрессии позволяет прогнозировать уровень САД в зависимости от возраста, индекса курильщика, индекса массы тела, концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Используя результаты прогнозирования можно выявлять работников с высокой вероятностью развития АГ II-III степени.

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что объектом особого внимания должны быть работники, имеющие высокие показатели САД, индекса курильщика, признаки дислипидемии, ожирения, высокий и очень высокий риск смерти от ССЗ по шкале SCORE и общий ССР.

Заключительным этапом являлась разработка и внедрение программы профилактических мероприятий на основании полученных результатов обследования, включающей мониторинг и оценку эффективности проводимых мероприятий через 3 года.

Таким образом, на основании данных анализа факторов риска, физикального, лабораторного обследования работников химического комплекса с артериальной гипертонией, а также комплексного статистического анализа были разработана методика, позволяющая оценить и спрогнозировать уровень САД у работников различных производств.

Таблица 1

Среднее значение реального САД и спрогнозированного для данной выборки ($M \pm m$)

САД факт ($M \pm m$)	САД расч ($M \pm m$)
142,08 $\pm$ 12,86	142,09 $\pm$ 8,61

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена для предикторов с САД

Фактор риска (предиктор)	Коэф. корр-ции с САД (мм.рт.ст.), r	Значимость, p
Возраст, лет	0,456	<0,01
Индекс курильщика, пачка/лет	0,386 (0,568)	<0,01
ИМТ	0,227	<0,01
ОХ, ммоль/л	0,48	<0,01
ЛПНП, ммоль/л	0,495	<0,01

Таблица 3

Корреляция факторов кардиоваскулярного риска и САД у работников химических производств (r)

Фактор риска	Показатель	
	САД	Степень АГ
Возраст	0,456*	0,431*
ИК (среди всех)	0,386*	0,392*
ИК (среди курящих)	0,568*	0,497*
Уровень стресса	0,627*	0,605*
Уровень тревожности	0,296*	0,422*
Уровень депрессии	-	-
ОХ	0,48*	0,45*
ЛПНП	0,495*	0,456*
ИМТ	0,227*	0,217*
ОТ	0,203*	0,182*

* - статистическая значимость выявленной связи $p < 0,01$,

«-» - коэффициент корреляции близок к нулю

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования среднего систолического артериального давления (САД), включающий определение индекса массы тела, наличия вредной привычки и исследование венозной крови, расчет САД по математической модели, отличающийся тем, что дополнительно в сыворотке крови определяют концентрацию общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, в качестве вредной привычки определяют индекс курильщика, а расчет САД проводят по формуле: $САД = 107,525 + 0,45 \times \text{Возр} + 0,323 \times \text{ИК} - 0,61 \times \text{ИМТ} + 3,376 \times \text{ОХ} + 1,882 \times \text{ЛПНП}$, где:

САД - среднее систолическое артериальное давление, мм рт.ст.,

Возр - возраст, лет,

ИК - индекс курильщика, пачка/лет,

ИМТ - индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$,

ОХ - концентрация общего холестерина в сыворотке крови, ммоль/л,

ЛПНП - концентрация липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л.

