



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

G01N33/53 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие

Пошлина:

(21), (22) Заявка: 2005105732/15, 01.03.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.03.2005(45) Опубликовано: [20.11.2006](#)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ВИЛЕНСКИЙ Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. - СПб.: ФОЛИАНТ, 2002. RU 2195671 С2, 27.12.2002. SU 1596249 А1, 30.09.1990. ПИРОГОВА Т.Ф. Лабораторные методы дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта. Клиническая лабораторная диагностика. 1993, №1, с.46-50.

(72) Автор(ы):

Карзакова Луиза Михайловна (RU),
Саперов Владимир Николаевич (RU),
Капаева Людмила Николаевна (RU),
Орешников Евгений Витальевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Чувашский государственный
университет им. И.Н. Ульянова" (RU)

Адрес для переписки:
428015, г.Чебоксары, Московский пр., 15, ЧГУ,
ОИС, Н.Б. Шалуновой

(54) СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области лабораторной диагностики и может быть использовано для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта. Сущность изобретения состоит в том, что дополнительно к клинико-anamnestическому обследованию проводят иммуноферментный анализ ликвора на содержание IL-8 и при уровне IL-8, равном 95 пг/мл и выше, диагностируют геморрагический инсульт, а при содержании IL-8 ниже 95 пг/мл диагностируют ишемический инсульт. Техническим результатом является повышение точности комплексной ранней дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсультов в стационарных условиях лечебных учреждений в первые дни инсульта. 2 табл.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и предназначено для дифференциальной

диагностики ишемического и геморрагического инсульта.

Острые церебральные инсульты (ОЦИ) являются важнейшей медико-социальной проблемой. По данным регистра мозгового инсульта заболеваемость составляет не менее 400 случаев на 100000 населения в год. Увеличивается число инвалидов после ОЦИ, достигая 60-80% от числа заболевших. По смертности ОЦИ занимают 2-е место, уступая лишь смертности от заболеваний сердца. В группу церебральных инсультов входят ишемические инсульты, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, составляющие соответственно 75, 20 и 5% случаев. Экстренная диагностика и неотложная помощь при ОЦИ остается одной из наиболее сложных и ответственных задач, нуждающихся в дальнейшем улучшении и усовершенствовании. Особо важным является наиболее ранняя дифференциация ишемического и геморрагического инсульта, которая определяет назначение дифференцированной терапии в первые дни инсульта.

Для диагностики и дифференциальной диагностики инсультов в настоящее время используются методы нейровизуализации - компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография головы (МРТ) и др. По данным J.Toole (1995), КТ дает возможность дифференцировать ишемический инсульт от геморрагического в 95%, а МРТ - в 91-92% случаев. Однако эти методы не доступны во многих лечебных учреждениях и часто бывает невозможно их проведение в первые дни инсульта.

Известны способы дифференциальной диагностики, основанные на лабораторных данных ликвора, например, «Способ дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта» (Авторское свидетельство СССР 1596249), в котором авторы предлагают проводить дифференциальный диагноз с помощью определения соотношения альбумина сыворотки крови к белку ликвора и при значении этого показателя - 60 и менее - диагностируют геморрагический инсульт, а при значении - 110 и более - ишемический инсульт, а также «Способ дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта» (патент RU 219567), в котором авторы предлагают проводить дифференциальный диагноз определением соотношения антител к основному белку миелина в ликворе с помощью иммуноферментного анализа по оптической плотности и при среднем значении коэффициента оптической плотности 0,268 оптических единиц диагностируют ишемический инсульт, при среднем значении 0,44 оптических единиц диагностируют геморрагический инсульт.

В неврологической практике дифференциальную диагностику ишемического и геморрагического инсульта чаще проводят с помощью комплекса клинико-anamnestических данных и исследования ликвора, полученного в результате люмбальной пункции (прототип). Разработаны диагностические критерии различных видов острых нарушений мозгового кровообращения (Б.С.Виленский. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. - 2-е изд., доп. - СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. - 397 с.), которые включают комплекс клинико-anamnestических и лабораторных данных, которые позволяют дифференцировать характер инсульта. Уточнение характера инсульта базируется на комплексном анализе анамnestических данных, сведений о темпе развития инсульта, характере и выраженности неврологической симптоматики. Лабораторные исследования включают проведение люмбальной пункции, при которой ликвор с примесью крови, вытекавший под повышенным давлением, подтверждает геморрагический инсульт, а бесцветный, прозрачный ликвор с нормальным давлением указывают на ишемический инсульт. Однако совершенствование ранней дифференциации ишемического и геморрагического инсульта с помощью доступных средств остается актуальной

задачей.

В последние годы уделяется внимание изучению содержания цитокинов в сыворотке и ликворе при ОЦИ. Эти исследования осуществлялись с целью уточнения роли цитокинов в патогенезе заболевания и возможности их использования при лечении больных ОЦИ. В литературе не обнаружены сведения об использовании данных изучения цитокинового профиля для дифференциальной диагностики характера инсульта.

Заявленное изобретение решает задачу повышения точности комплексной ранней дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсультов.

Для этого в комплексном способе дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта, включающем данные клинико-anamnestических исследований и результаты исследования ликвора, полученного при люмбальной пункции, дополнительно проводят иммуноферментный анализ ликвора на содержание IL-8. При уровне IL-8, равном 95 пг/мл и выше, диагностируют геморрагический инсульт, а при содержании IL-8 ниже 95 пг/мл диагностируют ишемический инсульт.

С целью достоверности дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта были исследованы уровни цитокинов в сыворотке венозной крови и в ликворе при этих двух видах инсультов. Оценка результатов проводилась сравнением медиан и 25 и 75 перцентилей уровней цитокинов в сыворотке венозной крови и ликворе при ишемических и геморрагических инсультах. Объектами исследования были выбраны сыворотка венозной крови и ликвор. Сыворотка крови исследовалась на 3-5 сутки ОЦИ, ликвор забирался при помощи люмбальной пункции на 1-2 день инсульта. Исследовались физические и химические свойства ликвора, проводилось микроскопическое исследование. Количественное определение содержания цитокинов (IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF- α) в сыворотке крови и в ликворе проводили методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем, произведенных ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург), согласно прилагаемой инструкции.

Цитокиновый статус изучен у 58 больных острым церебральным инсультом (32 больных (55%) с ишемическим инсультом и 26 (45%) - с геморрагическим инсультом). В качестве контроля были использованы показатели содержания цитокинов в сыворотке венозной крови здоровых людей (n=21), репрезентативных по полу и возрасту. Цитокиновый статус больных с ишемическим и геморрагическим инсультом характеризовался значительным повышением в сыворотке венозной крови уровней TNF- α , IFN- γ , IL-4 и IL-8 по сравнению с таковыми у здоровых лиц, однако сывороточные уровни исследуемых цитокинов не имели статистически значимых отличий при ишемических и геморрагических инсультах (табл.1). В то же время, в ликворе медиана уровня IL-8 на 1-2 сутки инсульта была достоверно выше у больных с геморрагическим инсультом и составила 125 {80; 1100 и выше} пг/мл против 70 {50 и ниже; 95} пг/мл в группе больных с ишемическим инсультом, $p < 0,05$ (табл.2).

В качестве дифференциальной диагностики характера инсульта брали верхний перцентиль IL-8 при ишемическом инсульте, который равен 95 пг/мл.

Повышение уровня IL-8 в спинно-мозговой жидкости при геморрагическом инсульте вероятно связано с патогенетическими особенностями этого типа ОЦИ, которые, возможно, обусловлены развитием более выраженного локального воспаления при острой церебральной геморрагии, требующего участия большого количества фагоцитирующих клеток и соответственно хемоаттраксанта IL-8.

Пример 1 (ишемический инсульт)

Больной М., 62 года (история болезни №1231) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 18.02.2003 г. по 14.03.2003 г. с диагнозом: ЦВЗ. Ишемический инсульт в левой теменно-височной области с глубоким правосторонним гемипарезом, моторносенсорной афазией. Сопутствующие заболевания: Церебральный атеросклероз. Гипертоническая болезнь II ст. ИБС. СНФК III, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов, Н II «А». При поступлении: состояние оценивалось: по шкале Глазго - 9 баллов, Глазго Питсбург - 19 баллов, скандинавской шкале - 18 баллов, и по системе APACHE II - 16 баллов, что соответствовало тяжелому течению инсульта. Неврологический статус. Состояние больного тяжелое. Сознание ясное. Моторносенсорная афазия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок за счет сглаженности правой. Правосторонний глубокий гемипарез. Вызывался отчетливый симптом Бабинского справа. Соматический статус. Ожирение 1-2 ст. Частота дыхания - 18 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 72 в минуту. АД 180/100 мм рт.ст. Пульс 72 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. При спинно-мозговой пункции получен ликвор без примеси крови. Цитокины в ликворе от 24.01.2003 (2 день инсульта): IL-4 - 7,67 пг/мл, IL-8 - 94,0 пг/мл, IFN- γ - 9,6 пг/мл TNF- α - 14,32 пг/мл. Клинический диагноз подтвержден МРТ, где выявлено ишемическое поражение левой теменно-височной области.

Пример 2 (ишемический инсульт)

Больной И., 64 года (история болезни №7574) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 13.11.2002. по 19.11.2002 с диагнозом: ЦВЗ. Ишемический инсульт в бассейне правой СМА. Сопутствующие заболевания: Церебральный атеросклероз, атеросклероз аорты, коронарных сосудов, Н I. Гипертоническая болезнь III ст. При поступлении: состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго Питсбург - 25 баллов, скандинавской шкале - 39 баллов, и по системе APACHE II - 17 баллов, что соответствовало легкому течению инсульта. Неврологический статус. Состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Дизартрия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок за счет сглаженности левой. Левосторонний умеренный гемипарез. Вызывался симптом Бабинского слева. Соматический статус. Частота дыхания - 16 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 78 в минуту. АД 150/90 мм рт.ст. Пульс 78 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. ЭКГ - неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации в миокарде. УЭГ. Смещения М-эхо структур нет. Глазное дно. Ангиопатия сетчатки. При спинно-мозговой пункции получен ликвор без примеси крови. Цитокины в ликворе (2 день инсульта): IL-4 - 13,4 пг/мл, IL-8 - 50,0 пг/мл, IFN- γ - 182,0 пг/мл TNF- α - 41,2 пг/мл. Клинический диагноз подтвержден магнитно-резонансной томографией головы, где выявлены признаки ишемического

инсульта.

Пример 3 (геморрагический инсульт)

Больной Д., 64 года (история болезни №297) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 15.01.2003 г. по 24.01.2003 г. Диагноз: ЦВЗ. Геморрагический инсульт в левой гемисфере, правосторонний гемипарез, тотальная афазия. Неврологический статус. Состояние больного тяжелое. Оглушение. Моторная афазия. Лицевая асимметрия. Менингеальные симптомы положительные. Правосторонний глубокий гемипарез. Вызывается двусторонний симптом Бабинского. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 8 баллов, Глазго Питсбург - 15 баллов, 5 степень по шкале-Ханта и системе APACHE 11-15 баллов. Что соответствовало тяжелому течению инсульта. Соматический статус. Частота дыхания - 28 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 100 в минуту. АД 180/100 мм рт.ст. Пульс 100 ударов в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. ЭКГ - Гипертрофия левого желудочка с изменениями в миокарде. УЭГ. Смещения М-эхо слева направо на 5 мм. Глазное дно. Ангиопатия сетчатки. При спинно-мозговой пункции получен ликвор с примесью крови. Цитокины в ликворе от 16.01.2003 (2 день инсульта): IL-4 - 17,2 пг/мл, IL-8 - 1292,7 пг/мл, IFN- γ - 22,59 пг/мл, TNF- α - 40,46 пг/мл. На 10 день инсульта наступила смерть больного, и клинический диагноз подтвердился патолого-анатомическим вскрытием. Патолого-анатомический диагноз. Внутримозговое кровоизлияние в левое полушарие головного мозга, правосторонний глубокий гемипарез, моторно-сенсорная афазия. Отек мозга, вклинение в большое затылочное отверстие, отек легких.

Пример 4 (геморрагический инсульт)

Больная В., 56 лет (история болезни №201) находится на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 12.01.2003. по 05.02.2003. Диагноз: ЦВЗ. Геморрагический инсульт в правой гемисфере, левосторонний глубокий гемипарез, дизартрия. Атеросклероз аорты и церебральных, коронарных сосудов. Гипертоническая болезнь 3. Из анамнеза заболевания; заболела остро в троллейбусе, ослабли левые конечности. Неврологический статус. Состояние больной средней степени тяжести. Сознание явное. Дизартрия. Менингеальные симптомы положительные. Левосторонний глубокий гемипарез. Вызывается двусторонний симптом Бабинского. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго Питсбург - 25 баллов, 4 степень по шкале-Ханта и по системе APACHE 11-17 баллов. Что соответствовало инсульту средней степени тяжести. Соматический статус. Частота дыхания - 18 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 72 в минуту. АД 170/80 мм рт.ст. Пульс 78 ударов в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. УЭГ. Смещения М-эхо справа налево на 5 мм. При спинно-мозговой пункции получен ликвор с примесью крови. Цитокины в ликворе от 12.01.2003 (1 день инсульта): IL-4 - 16,8 пг/мл, IL-8 - 310,9 пг/мл, IFN- γ - 99,8 пг/мл, TNF- α 15 пг/мл. Клинический диагноз подтвержден магнитно-резонансной томографией головы, где выявлены признаки геморрагического очага на уровне подкорковых ядер справа.

Из полученных результатов видно, что заявленный способ дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта позволяет более достоверно дифференцировать характер

инсульта. Он не трудоемкий, не требует дорогостоящего оборудования и выполним в стационарных условиях лечебных учреждений в первые дни инсульта.

Таблица 1		
Уровни цитокинов в сыворотке крови у больных ишемическим и геморрагическим инсультом (на 3-6 сутки)		
Цитокины, пг/мл	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт
IL-4	18 {14;37}	16 {15;33}
IL-8	79 {73;114}	88 {76;110}
IFN- γ	43 {22,62}	29 {20;41}
TNF- α	33 {24;71}	28 {23;64}
Примечание. Данные представлены в виде: Me {25%; 75%}, где Me - медиана, 25% - нижний квартиль, 75% - верхний квартиль.		
Таблица 2		
Уровни цитокинов в ликворе у больных ишемическим и геморрагическим инсультом (на 1-2 сутки)		
Цитокины, пг/мл	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт
IL-4	16 {9;25}	15 {10;21}
IL-8	70 {50;95}	125 {80;1100}*
IFN- γ	18 {9;19}	10 {9;19}
TNF- α	38 {14;41}	16 {15;40}
Примечание. Данные представлены в виде: Me {25%; 75%}, где Me - медиана, 25% - нижний квартиль, 75% - верхний квартиль; * - достоверность различий по критерию Манна-Уитни между больными ишемическим и геморрагическим инсультом: *p<0,05.		

Формула изобретения

Способ дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта, включающий клинико-anamnestические исследования и исследования ликвора, полученного при проведении люмбальной пункции, отличающийся тем, что дополнительно проводят иммуноферментный анализ ликвора на содержание IL-8 и при уровне IL-8, равном 95 пг/мл и выше, диагностируют геморрагический инсульт, а при содержании IL-8 ниже 95 пг/мл диагностируют ишемический инсульт.