



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

*G01N33/53* (2006.01)*G01N33/48* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие

Пошлина:

(21), (22) Заявка: 2007100413/15, 09.01.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия  
патента:  
09.01.2007

(45) Опубликовано: [27.06.2008](#)

(72) Автор(ы):

Кашаева Людмила Николаевна (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о  
поиске: RU 2195672 C2, 27.12.2002. RU 2079287  
C1, 20.05.1997. SU 1640651 A1, 07.04.1991. Li  
HL, Kostulas N et. al "IL-17 and IFN-gamma  
mRNA expression is increased in the brain and  
systemically after permanent middle cerebral artery  
occlusion in the rat", J Neuroimmunol, 2001 May 1;  
116(1):5-14.

(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 ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может быть использовано в неврологических отделениях лечебных учреждений для прогнозирования течения острого нарушения мозгового кровообращения. Изобретение представляет собой способ, включающий проведение в 1-4 сутки иммуноферментного анализа сыворотки крови на определение уровня цитокинов, а именно IL-4 и TNF- $\alpha$ . Изобретение обеспечивает повышение точности прогнозирования течения и вероятности исхода острого мозгового кровообращения, 1 табл.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются ведущей проблемой клинической неврологии, так как вызывают высокую смертность и тяжелую инвалидизацию населения, занимают первое место среди всех причин

стойкой утраты трудоспособности. Третью часть перенесших ОНМК составляют лица трудоспособного возраста, лишь каждый пятый больной возвращается к труду. Показатель смертности за последние 15 лет повысился на 18,2%. Из этого следует, что прогнозирование течения ОНМК имеет большое значение в практической неврологии, так как оно позволяет своевременно вносить коррекцию в лечение заболевания с целью уменьшения количества случаев выхода на инвалидность, уменьшения количества летальных случаев.

Известны различные способы прогнозирования течения острого нарушения мозгового кровообращения. Известен способ прогнозирования и исхода ишемического инсульта методом RR-кардиоинтервалометрии (патент RU №2234852 МПК А61В 5/0452). Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта посредством магнитно-резонансной томографии головного мозга (патент RU №2233116, МПК А61В 6/00). Известны способы прогнозирования исхода мозгового инсульта по данным исследования венозной крови (патент RU №2217754, МПК G01 33/49, 33/49, патент RU №2079287 МПК А61 5/00). Известен способ прогнозирования течения ишемического инсульта путем сравнения в 1-й и 21-й день заболевания уровней анти-ДНК сыворотки крови здорового человека и больного, определяемые по оптической плотности в иммуноферментном анализе (патент RU №2195672, МПК G01N 33/535, G01N 33/53, G01N 33/52(5)). Также известен способ прогнозирования течения геморрагического инсульта путем сравнения оптической плотности в иммуноферментном анализе анти-ДНК в ликворе и сыворотке крови (патент RU №2195667, МПК, G01N 33/53, G01N 33/48).

Заявляемое изобретение решает задачу создания способа более раннего прогнозирования течения острого нарушения мозгового кровообращения (ишемического и геморрагического инсультов).

Техническим результатом является повышение точности прогнозирования течения и вероятного исхода острого нарушения мозгового кровообращения.

Для этого в способе прогнозирования течения острого нарушения мозгового кровообращения, включающем данные клиничко-anamnestических исследований и результаты исследования крови, на 1-4 сутки ОНМК проводят иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения уровней цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-4, и при сывороточном уровне IL-4 выше 20 пг/мл и - TNF- $\alpha$  выше 30 пг/мл прогнозируют неблагоприятное течение инсульта (инвалидизацию или смертельный исход), а при уровне IL-4 ниже 20 пг/мл и TNF- $\alpha$  ниже 30 пг/мл прогнозируют хороший регресс утраченных неврологических функций. Количественное определение содержания цитокинов в сыворотке венозной крови проводят методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем, произведенных ООО «Цитокин» (г.Санкт-Петербург).

#### Пример 1

Больной П., 62 года (история болезни №8620) находился на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 21.12.02 г. по 10.01.03 Диагноз: ЦВЗ. Геморрагический инсульт в правой гемисфере с левосторонним умеренным гемипарезом. Гипертоническая болезнь III ст.Н II «А». ИБС. СНФК III, атеросклероз аорты, коронарных, церебральных сосудов. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным

сохранен. Сознание ясное. Жалобы на выраженную головную боль в затылочной области. Дизартрия. Менингеальные симптомы положительные. Левосторонний умеренный гемипарез. Вызывается двусторонний симптом Бабинского. При поступлении состояние оценивается: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов, 4 степень по шкале Ханта, и системе APACHE II-21 баллов. Эти показатели соответствуют тяжелому течению инсульта. Соматический статус. Частота дыхания - 18 в минуту. В легких везикулярное дыхание. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 58 в минуту. АД 150/100 мм рт.ст. Пульс 68 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. При спинномозговой пункции получен ликвор с примесью крови. УЭГ. Смещения М-эхо справа налево 2 мм. Глазное дно. Ангионейропатия, ангиосклероз сетчатки. На иммунограмме на 4 день ОЦИ: депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшение числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2). При оценке цитокинового статуса: TNF- $\alpha$  63,58 пг/мл, ИЛ-8 - 76,22 пг/мл, ИФН- $\gamma$  337,32 пг/мл, IL-4 - 22,58 пг/мл. Назначено лечение: противоотечная терапия (глицерин), нейропротекторы (глицин, актовегин, глютаминовая кислота, феназепам, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, кордафлекс), препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (аскорбиновая кислота, дицинон), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия была начата с 3 дня госпитализации: ампициллин в суточной дозе - 4 г и гентамицин в суточной дозе - 160 мг. С 5 дня стационарного лечения - пациент получал ронколейкин по 500000 МЕ подкожно в наружную поверхность плеча здоровой руки 2 раза с интервалом 2-3 дня. При выписке состояние больного удовлетворительное. Выраженный левосторонний гемипарез. Степень инвалидизации по Рэнкину 3-4.

#### Пример 2

Больной А., 63 года (история болезни №6680). Пребывание в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 12.10.2002 г. по 02.11.2002 г. с диагнозом: ЦВБ. Ишемический инсульт на уровне ствола головного мозга 12.10.02 с левосторонним гемипарезом ИБС. СНФК III. Атеросклероз аорты, церебральных сосудов. Н II «А». Симптоматическая гипертония. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным сохранен. Сознание ясное. Дизартрия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок, за счет сглаженности левой. Легкий левосторонний гемипарез. Вызывается симптом Бабинского слева. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов, скандинавской шкале 24 балла, и системе APACHE II - 18 баллов, что соответствовало течению инсульта. Соматический статус. Ожирение 1. Частота дыхания - 17 в минуту. В легких при аускультации везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 80 в минуту. АД 160/100 мм рт.ст. На МРТ головного мозга - признаки ишемического очага на уровне ствола головного мозга. Умеренная энцефалопатия. По данным иммунологического исследования крови (2 день ОЦИ): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов с уменьшением числа как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов). Отмечено снижение числа клеток, экспрессирующих IL-2-рецепторы. При оценке цитокинового статуса: TNF- $\alpha$  - 74,142 пг/мл, ИЛ-8 - 84,3 пг/мл, ИФН- $\gamma$  426,86 пг/мл, IL-4 - 21,5 пг/мл. Лечение включало: нейропротекторы (глицин, аскорбиновая кислота, реланиум, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивную терапию (эналаприл, клофелин, веропамил,

нифедипин, эднит), дезагреганты (аспирин), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин), гемодилюцию (реополиглюкин), антибактериальную терапию, ЛФК, массаж. При выписке состояние больного удовлетворительное, выраженный левосторонний гемипарез. Степень инвалидизации по Рэнкину 3-4.

### Пример 3

Больной Ш., 63 года (история болезни №4915). Пребывание в ангионеврологическом отделении МУЗ «Городская больница №5» с 21.07.2003 г. по 07.08.2003 г. с диагнозом: ЦВБ. Ишемический инсульт от 21.07.03 в левой гемисфере(на уровне подкорковых ядер) правосторонний умеренный гемипарез. Дисциркуляторная энцефалопатия 3 (гипертоническая, атеросклеротическая) ГБЗ, атеросклероз аорты, церебральных сосудов. Неврологический статус. Состояние больного средней степени тяжести. Контакт с больным сохранен. Сознание ясное. Дизартрия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Асимметрия носогубных складок за счет сглаженности правой. Правосторонний гемипарез. Вызывается симптом Бабинского справа. При поступлении состояние оценивалось: по шкале Глазго - 15 баллов, Глазго-Питсбург - 25 баллов, скандинавской шкале - 23 балла и системе APACHE II - 18 баллов. Соматический статус. Частота дыхания- 16 в минуту. В легких перкуторно - ясный легочный звук, при аускультации - дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены. Тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 70 в минуту. АД 200/100 мм рт. ст. Пульс 70 удара в минуту, симметричный, удовлетворительных свойств. На МРТ головного мозга - признаки ишемического очага на уровне подкорковых ядер левого полушария на фоне сосудистой энцефалопатии. При спинномозговой пункции получен ликвор без примеси крови. По данным иммунологического исследования крови (1 день ОНМК): депрессия Т-клеточного звена иммунного ответа (уменьшение общего числа Т-лимфоцитов за счет сокращения хелперной субпопуляции). Отмечено снижение числа клеток, экспрессирующих рецепторы IL-2. При оценке цитокинового статуса: TNF- $\alpha$  - 28,18 пг/мл, ИЛ-8 - 36,32 пг/мл, ИФН- $\gamma$  267,16 пг/мл, IL-4 - 10,54 пг/мл. Проводилась консервативная терапия: нейропротекторы (глицин, пирацетам, реланиум, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, индапамид, кордафлекс), дезагреганты (аспирин), вазоактивные препараты (эуфиллин), ЛФК, массаж. Антибактериальная терапия не проводилась. Инфекционных осложнений в процессе лечения не отмечалось. При выписке состояние больного удовлетворительное. Легкий правосторонний гемипарез, ходит самостоятельно. Степень инвалидизации по Рэнкину 2.

Показатели цитокинового статуса анализировали в группах больных с ОНМК с различным функциональным исходом. Отдельно проводили анализ в группе больных с благоприятным (n=71) и летальным исходом (n=12). В качестве контроля были использованы показатели содержания цитокинов в периферической крови здоровых людей аналогичного пола и возраста - 21 человек. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи непараметрических методов вариационной статистики. Данные представлены в виде: Me {L; H}, где Me - медиана, L - нижний квартиль (25% квартиль), H - верхний квартиль (75% квартиль). Автоматизированный анализ результатов выполнялся на персональном компьютере "Atlon-XP-1700" в рабочей среде "Windows XP" с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа "Statistica v.6.0".

Заявляемый способ был апробирован при лечении 83 больных, леченных традиционным способом.

Традиционное лечение включало: базисную и дифференцированную терапию. В группе больных с ишемическим инсультом назначали: комплексную консервативную терапию: нейропротекторы (глицин, пирацетам, актовегин, мексидол, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивная терапия (эналаприл, атенолол, веропамил, кордафен, эднит), дезагреганты (аспирин, трентал), антикоагулянты (гепарин), вазоактивные препараты (эуфиллин, кавинтон), гемодилюция (реополиглюкин), антибактериальная терапия, ЛФК, массаж. Больные с геморрагическим инсультом получали противоотечную терапию (глицерин), нейропротекторы (глицин, актовегин, глютаминовая кислота, MgSO<sub>4</sub>), гипотензивную терапию (эналаприл, кордафлекс), препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки (аскорбиновая кислота, дицинон), антибактериальную терапию, ЛФК, массаж. Наблюдение за больными осуществлялось на стационарном этапе. Больные были репрезентативны по форме и тяжести инсульта, тяжести общего состояния при поступлении, наличию сопутствующих заболеваний, времени, прошедшему от момента развития ОНМК, а также по возрасту, полу, выраженности иммунологических нарушений. Цитокиновый статус больных острым церебральным инсультом характеризовался значительным повышением в периферической крови уровней TNF- $\alpha$  и IL-4. При анализе содержания цитокинов в сыворотке крови умерших и выживших больных выявили некоторые особенности. У больных, которые в последствии имели неблагоприятное течение заболевания с летальным исходом показатели уровней цитокинов в сыворотке крови, взятой на 1-4 день заболевания для иммуноферментного анализа, наблюдалось повышение уровня TNF- $\alpha$  (65 {35; 67} пг/мл против 25 {23; 64} пг/мл,  $p_{m-u} < 0,05$ ). Показатели цитокинового статуса анализировали в группах больных с различным функциональным исходом. Функциональный исход (уровень инвалидизации) к концу стационарного лечения оценивали по 5-балльной шкале Рэнкина (Rankin J., 1957) [Неотложные состояния, 2002]. При этом хорошее восстановление утраченных функций соответствовало 1 степени инвалидизации по шкале Рэнкина. Легкие признаки инвалидизации соответствовали 2 степени по шкале Рэнкина и выраженные и очень выраженные признаки инвалидизации - 4-5 степени по шкале по 5-балльной шкале Рэнкина было выделено 3 группы: 1 группа - пациенты с легкими признаками инвалидизации, 2 - группа - с умеренными признаками инвалидизации, 3 группа - с выраженными и очень выраженными признаками инвалидизации и 12 человек с летальным исходом.

Высокие уровни TNF- $\alpha$  и IL-4 оказались предикторами тяжелой степени инвалидизации.

Данные по исследованию групп приведены в таблице.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ОНМК с различным функциональным исходом						
Цитокины на 1-4 сутки заболевания пг/мл	Функциональный исход ОНМК по шкале Рэнкина			Достоверность различий $P_{m-u} <$		
	Легкие признаки инвалидизации (1 степень по шкале Рэнкина)	Умеренные признаки инвалидизации (2 степень по шкале Рэнкина)	Выраженные и очень выраженные признаки инвалидизации (3-4 степень по шкале Рэнкина)			
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
IL-4	14 {10; 16}	22 {16; 37}	30 {18; 40}	0,001	NS	0,01

TNF-a	24 {21; 28}	59 {23; 74}	65 {35; 67}	0,05	NS	0,001
Примечание: $p_{m-u}$ - достоверность различий между группами по критерию Манна-Уитни						

Таким образом, заявленный способ позволяет прогнозировать течение и вероятность исхода острого нарушения мозгового кровообращения уже в первые сутки заболевания, что позволяет выбрать правильную тактику лечения. Технологически способ доступен для лечебных учреждений.

#### Формула изобретения

Способ прогнозирования течения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), включающий данные клинико-anamnestических исследований и результаты исследования крови, отличающийся тем, что на 1-4 сут ОНМК проводят иммуноферментный анализ сыворотки крови на определение уровня цитокинов IL-4 и TNF- $\alpha$ , и при сывороточном уровне IL-4 выше 20 пг/мл, TNF- $\alpha$  выше 30 пг/мл прогнозируют неблагоприятное течение ОНМК, а при уровне IL-4 ниже 20 пг/мл и TNF- $\alpha$  ниже 30 пг/мл прогнозируют хороший регресс утраченных неврологических функций.