



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/00 (2020.02); G01N 33/53 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019143847, 23.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.12.2019

Дата регистрации:
09.09.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.12.2019

(45) Опубликовано: 09.09.2020 Бюл. № 25

Адрес для переписки:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Ижбульдина Гульнара Ильдусовна (RU),
Новикова Лилия Бареевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: С. Lei et al. Association between
hemoglobin A1C levels and clinical outcome in
ischemic stroke patients with or without diabetes
/ Journal of Clinical Neuroscience, 2015, 22, pages
498-503. Y. Zhang et al. Glycosylated Hemoglobin
in Relationship to Cardiovascular Outcomes and
Death in Patients with Type 2 Diabetes: A
Systematic Review and (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно неврологии, и может быть использовано для прогноза исхода острого периода ишемического инсульта у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта (ИИ) у больных сахарным диабетом 2 типа включает определение в первые трое суток заболевания содержания гликолизированного гемоглобина

HbA1c и при уровне HbA1c более 6,0% прогнозируют благоприятный исход ИИ в остром периоде, при уровне HbA1c 6,0% и менее - летальный исход ИИ в остром периоде. Изобретение обеспечивает упрощение и сокращение трудоемкости способа прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа. 4 пр.

(56) (продолжение):

Meta-Analysis / PLoS One, 2012, vol. 7, is. 8, e42551, 11 pages. RU 2363372 C2, 10.08.2009. RU 2535039 C1, 10.12.2014.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/00 (2020.02); G01N 33/53 (2020.02)(21)(22) Application: **2019143847, 23.12.2019**(24) Effective date for property rights:
23.12.2019Registration date:
09.09.2020

Priority:

(22) Date of filing: **23.12.2019**(45) Date of publication: **09.09.2020 Bull. № 25**

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Izbuldina Gulnara Ildusovna (RU),
Novikova Liliya Bareevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTING THE OUTCOME OF AN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely neurology, and can be used to predict the outcome of an acute period of ischemic stroke in patients suffering type 2 diabetes mellitus. Method for predicting the outcome of an acute period of ischemic stroke (IS) in patients with type 2 diabetes mellitus involves determining in the first three days a disease of glycolised HbA1c hemoglobin and the HbA1c level of

more than 6.0 % shows the favorable outcome of the IS in the acute period, the HbA1c level of 6.0 % and the less – lethal outcome of IS in the acute period.

EFFECT: invention provides simplifying and reducing labor intensity of a method for predicting the outcome of an acute period of ischemic stroke in patients suffering type 2 diabetes mellitus.

1 cl, 4 ex

RU 2 731 911 C1

RU 2 731 911 C1

Изобретение относится к медицине, а именно неврологии, и может быть использовано для прогноза исхода острого периода ишемического инсульта у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

5 Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения как в нашей стране, так и в мире в целом. В России регистрируется около 450000 случаев инсульта в год, из них 35-38% заканчивается летальным исходом, а более чем у 80% пациентов инсульт приводит к инвалидизации со стойким неврологическим дефицитом [Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. - М.: МЕДпресс-информ, 2016].

10 В настоящее время среди причин, увеличивающих риск развития инсульта, тяжесть его течения и исход, особое место отводят нарушениям углеводного обмена. У больных сахарным диабетом 2 типа риск развития ишемического инсульта в 2,0-2,5 раза выше, чем у лиц без диабета [Дедов И.И., Шестакова М.В. Сосудистые поражения головного мозга при сахарном диабете: решенные и нерешенные вопросы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 8: 79-82]. Ишемический инсульт, возникший в условиях сахарного диабета 2 типа, имеет более выраженные клинические неврологические симптомы в острейшем периоде заболевания и характеризуется усилением неврологических нарушений и более медленным регрессом клинической

15 симптоматики в динамике, если сравнивать больных с тем же патогенезом и локализацией инсульта без диабета [Гудкова В.В., Усанова Е.В., Стаховская Л.В. Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению. Лечебное дело. 2013;4:83-89].

20 Способность точно прогнозировать исход инсульта в ранние сроки имеет решающее значение для оптимизации стратегии лечения, постановки реалистичных терапевтических целей; планирования реабилитационных мероприятий. Ранние краткосрочные предикторы исхода и течения ишемического инсульта необходимы для планирования терапевтических стратегий в течение первых нескольких дней от начала заболевания.

Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом путем выделения у больного прогностически значимых признаков: пол, возраст, трудоспособность, сезонность, предшествующие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), вариант развития ОНМК, длительность догоспитального периода, степень тяжести инсульта, состояние сознания, длительность коматозного периода, длительность сахарного диабета (СД), степень тяжести СД,

25 состояние компенсации СД, внецеребральные осложнения СД, легочные осложнения, гипертоническая болезнь / симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, реология крови, обширность инфаркта головного мозга, состояние интракраниальных артерий, осложненные формы атеросклероза. Прогностические признаки оценивают в баллах по таблице «Балльная оценка признаков у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета». Полученные баллы суммируют и при сумме баллов 47 и выше прогнозируют высокую вероятность летального исхода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом [Патент RU №2363372, 2009 г.].

Известен также способ прогнозирования исхода кардиоцеребральной патологии у больных сахарным диабетом, при котором тяжесть состояния больного с инфарктом головного мозга, развившегося на фоне хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета, вычисляют путем суммирования баллов по карте для прогнозирования исхода ишемического инсульта на фоне хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета, при сумме 61 балл и выше прогнозируют высокую

вероятность летального исхода [Патент RU №2420227, 2011 г.].

Перечисленные способы дают высокую точность прогноза, однако их недостатком является то, что они не позволяют прогнозировать течение инсульта в первые сутки заболевания.

5 Известно, что наличие сахарного диабета 2 типа ассоциируется с неблагоприятным прогнозом острого нарушения мозгового кровообращения. При этом плохим прогностическим знаком у больных диабетом является не транзиторное изменение уровня гликемии, а предшествующая инсульту длительная декомпенсация углеводного обмена [Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз
10 у больных сахарным диабетом 2 типа / Антонова К.В., Танащян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. // Ожирение и метаболизм. 2016;13(2):20-25]. Известен способ контроля углеводного обмена путем определения в остром периоде инсульта уровня гликолизированного гемоглобина в крови больного [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. / И.И. Дедов, М.В.
15 Шестакова, А.Ю. Майорова (ред.) // Сахарный диабет 2017. 20(1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8].

В качестве прототипа предлагаемого изобретения выбран способ прогнозирования клинического течения ишемического инсульта у больных сахарным диабетом, заключающийся в цитофлюориметрическом исследовании в динамике венозной крови
20 на наличие маркеров эндотелиальной дисфункции - растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1. При значении уровней экспрессии молекул адгезии sICAM-1 591,9 нг/мл и более и sVCAM-1 632 нг/мл и более в первые дни острейшего периода ишемического инсульта с последующим сохранением в динамике данных уровней или их повышением относительно исходных уровней прогнозируют неблагоприятное
25 течение ишемического инсульта [Патент RU №2535039, 2014 г.].

Применение способа обеспечивает высокую чувствительность, специфичность и точность прогноза в первые дни острейшего периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом. Однако данный способ малодоступен, требует неоднократного мониторинга показателей и не позволяет прогнозировать течение инсульта после
30 первого измерения.

Задачей предлагаемого изобретения является определение прогноза исхода острого периода ишемического инсульта в ранние сроки его развития, а также расширение арсенала средств прогнозирования.

Технический результат, достигаемый при решении поставленной задачи, заключается
35 в упрощении и сокращении трудоемкости способа.

Предлагаемый способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа осуществляется следующим образом. В острейший период заболевания (первые трое суток от начала заболевания) у больного определяют содержание в венозной крови гликолизированного гемоглобина HbA1c, и
40 при уровне HbA1c более 6,0% прогнозируют благоприятный исход ишемического инсульта в остром периоде, при уровне HbA1c 6,0% и менее - летальный исход ишемического инсульта в остром периоде.

Для подтверждения эффективности способа были проведены исследования в условиях отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения городской
45 клинической больницы №18 г. Уфы (ГАУЗ РБ ГKB №18). Обследованы 36 больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа (мужчин и женщин), поступивших в стационар в течение первых 12 часов после развития очаговой неврологической симптоматики. В зависимости от содержания в венозной крови гликолизированного

гемоглобина HbA1c были сформированы две группы - с уровнем HbA1c 6,0% и менее (n=10) и уровне HbA1c более 6,0% (n=26). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, сопоставимых с группами больных по полу и возрасту. Содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c в венозной крови исследовали иммунолюминесцентным методом на анализаторе «Immulite1000» («Diagnostic Products Corporation», США) с использованием коммерческих наборов в первые трое суток от начала заболевания.

В группе контроля содержание HbA1c было равно $4,6 \pm 0,82\%$. В группе больных с уровнем HbA1c 6,0% и ниже встречаемость летального исхода составила 40,0% (4 человека), в группе больных с уровнем HbA1c более 6,0% - 7,7% (2 человека), что достоверно ниже, чем в первой группе пациентов ($\chi^2=5,43$; $p=0,020$). При оценке относительного риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа, отличающихся по уровню гликолизированного гемоглобина HbA1c, установлено, что уровень HbA1c 6,0% и ниже существенно увеличивает риск летального исхода инсульта в остром периоде - в 5,20 раза ($p<0,05$).

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта путем определения уровня гликолизированного гемоглобина HbA1c в венозной крови в первые сутки развития ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа имеет прогностическую значимость и большую точность и может быть использован в клинической практике при определении стратегии ведения пациентов с ишемическим инсультом, страдающих сахарным диабетом.

Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1. Больная И., 81 год. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга кардиоэмболический подтип, в системе левой средней мозговой артерии, впервые возникший. Ведущий неврологический синдром: правосторонний умеренный гемипарез, правосторонняя гемигипестезия, сенсорно-моторная афазия, острейший период. Фон: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. ИБС, фибрилляция предсердий, тахиформа, ХСН 2 а, ФК 3. Сахарный диабет 2 типа, средне-тяжелое течение, декомпенсация.

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Сенсорно-моторная афазия. Асимметрия лица - паралич нижней группы мышц справа. Язык с девиацией вправо. Правосторонний гемипарез до 2 баллов в руке, до 3 баллов в ноге. Правосторонняя гемигипестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 16.

Содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c на 1 сутки 5,2%, что позволило прогнозировать негативный исход инсульта в остром периоде.

Несмотря на проведение интенсивных терапевтических мероприятий, у больной наблюдалось углубление неврологического дефицита, угнетение сознания. В дальнейшем на 21 сутки наступил летальный исход.

Пример 2. Больная Б., 78 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии, неуточненный подтип, с левосторонним глубоким гемипарезом, дизартрией, острейший период. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов. Сахарный диабет 2 типа, средне-тяжелое течение, декомпенсация.

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании, ориентирована. Речь нарушена по типу дизартрии. Асимметрия лица - паралич нижней группы мышц слева. Язык с девиацией влево. Левосторонний гемипарез до 2 баллов в руке, до 3 баллов в ноге. Левосторонняя гемигипестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического

дефицита Национального института здоровья - 18.

Содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c на 1 сутки 6,0%, что позволило прогнозировать негативный исход инсульта в остром периоде.

5 Больной в связи с прогнозом неблагоприятного течения ишемического инсульта назначена комплексная интенсивная терапия. Однако состояние больной в последующие дни заболевания оставалось тяжелым, нарастал неврологический дефицит. В дальнейшем на 21 сутки наступил летальный исход.

10 Пример 3. Больная Б., 68 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии, атеротромботический подтип, с левосторонним умеренным гемипарезом, дизартрией, острейший период. Фон: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов. Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести, декомпенсация.

15 При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании, ориентирована. Речь нарушена по типу дизартрии. Асимметрия лица - паралич нижней группы мышц слева. Язык девирует влево. Левосторонний гемипарез до 3 баллов в руке, до 4 баллов в ноге. Левосторонняя гемигипестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 16.

Содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c на 2 сутки 6,9%, что позволило прогнозировать позитивный исход инсульта в остром периоде.

20 Больной назначена комплексная интенсивная терапия инсульта. Состояние больной в последующие дни заболевания оставалось тяжелым, но неврологический дефицит не углубился. В дальнейшем на 21 сутки наступило улучшение состояния. Пациентка была выписана с регрессом неврологического дефицита на долечивание в амбулаторных условиях.

25 Пример 4. Больная А., 70 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, неуточненный подтип, с правосторонним умеренным гемипарезом, частичной моторной афазией, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов. Сахарный диабет 2 типа, средне-тяжелое течение, декомпенсация.

30 При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании, ориентирована. Речь нарушена по типу частичной моторной. Асимметрия лица - паралич нижней группы мышц справа. Язык с девиацией вправо. Правосторонний гемипарез до 3 баллов в руке, до 4 баллов в ноге. Правосторонняя гемигипестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 14.

35 Содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c на 3 сутки 7,2%, что позволило прогнозировать положительный исход инсульта в остром периоде.

Больной назначена комплексная интенсивная терапия инсульта. Состояние стабилизировалось, затем на 21 сутки наступило улучшение состояния, больная была выписана на дальнейшее долечивание в отделение реабилитации.

40

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта (ИИ) у больных сахарным диабетом 2 типа, включающий определение в первые трое суток заболевания содержания показателя в венозной крови, отличающийся тем, что в качестве показателя определяют содержание гликолизированного гемоглобина HbA1c и при 45 уровне HbA1c более 6,0% прогнозируют благоприятный исход ИИ в остром периоде, при уровне HbA1c 6,0% и менее - летальный исход ИИ в остром периоде.