РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 731 177**(13) **C1**

(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/53 (2020.02)

(21)(22) Заявка: **2019143848, 23.12.2019**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.12.2019

Дата регистрации:
31.08.2020

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **23.12.2019**

(45) Опубликовано: **31.08.2020** Бюл. № **25**

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

(72) Автор(ы):
Ижбульдина Гульнара Ильдусовна (RU),
Новикова Лилия Бареевна (RU),
Тимербаева Диана Ахатовна (RU),
Шарипова Элина Витальевна (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: **Г.И. ИЖБУЛЬДИНА и др. Метаболические аспекты острого периода ишемического инсульта //Пермский медицинский журнал, том.35, N1, 2018, стр.5-10, материал поступил в редакцию 28.11.2017. НОВИКОВА Л.Б. и др. Особенности углеводородного обмена в остом периоде ишемического инсульта у больных сахарным диабетом //Клиническая неврология, N2, 2015,**
(см. прод.)

(54) Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно неврологии, и может быть использовано для прогнозирования исхода в остром периоде ишемического инсульта у больных, не страдающих сахарным диабетом 2 типа. Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, включающий определение на 1-й день заболевания в венозной крови пациента содержания двух показателей и их соотношения, при этом, в качестве показателей определяют концентрации С-пептида в нмоль/л и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкМЕ/мл, и при соотношении концентраций С-пептид/ИРИ менее 0,130 прогнозируют благоприятный исход, при их соотношении 0,130 и более - летальный исход. Вышеописанный способ является эффективным способом прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа. 5 пр.

RU 2731177 C1

RU 2731177 C1

(56) (продолжение):
стр.12-16. RU 2517471 C1, 27.05.2014. RU 2217754 C1, 27.11.2003.

RU 2731177 C1

RU 2731177 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 731 177**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G01N 33/53 (2020.02)

(21)(22) Application: **2019143848, 23.12.2019**

(24) Effective date for property rights:
23.12.2019

Registration date:
31.08.2020

Priority:
(22) Date of filing: **23.12.2019**

(45) Date of publication: **31.08.2020** Bull. № **25**

Mail address:
450008, g. Ufa, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel

(72) Inventor(s):
Izhbuldina Gulnara Ildusovna (RU),
Novikova Liliya Bareevna (RU),
Timerbaeva Diana Akhatovna (RU),
Sharipova Elina Vitalevna (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 PATIENTS NOT SUFFERING TYPE 2 DIABETES MELLITUS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely neurology, and can be used for prediction of the clinical outcome in the acute period of ischemic stroke in the patients not suffering type 2 diabetes mellitus. Method for predicting the outcome of an acute period of ischemic stroke in patients not suffering type 2 diabetes mellitus, comprising determining on the first day of the disease in the patient's venous blood the content of two indicators and ratio thereof, wherein the indices are determined by concentration of C-peptide in nmol/l and immunoreactive insulin (IRI) in mcME/ml, and if the C-peptide/IRI concentration ratio is less than 0.130, a favorable outcome is predicted, with ratio of 0.130 and more – a lethal outcome.

EFFECT: above described method is an effective method of predicting the outcome of an acute period of ischemic stroke in the patients not suffering type 2 diabetes mellitus.

1 cl, 5 ex

RU 2731177 C1

RU 2731177 C1

Изобретение относится к медицине, а именно неврологии, и может быть использовано для прогнозирования исхода в остром периоде ишемического инсульта у больных, не страдающих сахарным диабетом 2 типа.

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].

Для эффективного лечения острого нарушения мозгового кровообращения необходимо быстрое и точное установление диагноза, оценка состояния больного и прогноз вероятного исхода. Большое значение для прогнозирования исхода ишемического инсульта имеет оценка состояния углеводного обмена, поскольку нарушение гормонально-метаболического профиля способствует формированию заболеваний, связанных с атеросклерозом, и становится патологической основой для возникновения мозгового инсульта, определяя тяжесть и неблагоприятный клинический исход [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, Liang J, Liu Wl, Sun J, Gu X, Ma Q, Tong W. Analysis of the risk factors for the short-term prognosis of acute ischemic stroke. Int J Clin Exp Med 2015; 8(11): 21915-24].

Известен способ прогнозирования течения ишемического инсульта, включающий исследование крови, при этом в сыворотке крови определяют уровень анти-ДНК на 1-й и 21-й день заболевания в иммуноферментном анализе по оптической плотности и при уровне анти-ДНК на 1-й день выше нормы и возврате его к норме на 21-й день прогнозируют благоприятный исход, при уровне анти-ДНК на 1-й день выше нормы и к 21-му дню показатель держится на том же уровне -прогнозируют благоприятный для жизни и неблагоприятный для восстановления неврологического дефицита, а при уровне анти-ДНК выше 0,601 оптической единицы прогнозируют неблагоприятный исход для жизни [Патент РФ №2195672, 2002 г.].

Способ дает высокую точность прогноза, однако не является простым в использовании, так как основан на проведении двукратного дорогостоящего иммунологического анализа и позволяет прогнозировать исход ишемического инсульта лишь на 21 сутки, т.е. по завершении острого периода.

Известен способ прогнозирования клинического течения ишемического инсульта, характеризующийся тем, что венозную кровь больного исследуют на предмет выявления таких параметров гемостатической активации, как продукты деградации фибриногена D-димер, растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ), а также агрегационную активность тромбоцитов (АТ). Измерения производят в течение всего острейшего и острого периодов ишемического инсульта. В случае даже однократного увеличения концентрации D-димера более 1 мкг/мл и/или концентрации РКФМ более 50 мг/% в сочетании со значительным снижением АТ до 10-15% по сравнению со значениями АТ в начале острейшего периода прогнозируют вероятность летального исхода течения ишемического инсульта [Патент РФ №2217754, 2003 г.].

Недостатком этого способа является то, что он требует постоянного мониторинга биохимических показателей и не позволяет прогнозировать течение инсульта после первого измерения.

В качестве прототипа предлагаемого изобретения выбран способ прогнозирования течения ишемического инсульта, заключающийся в определении в венозной крови на 1-й день ишемического инсульта соотношения содержания лиганда растворимого 6 члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (sFasL) и растворимого рецептора Fas (sFas) (sFasL/sFas), и при соотношении концентраций sFasL/sFas, меньшем или равном 2,41±0,26, прогнозируют благоприятный исход, при большем 2,67 - неблагоприятный исход [Патент РФ №2517471, 2014 г.].

Использование приведенного способа позволяет прогнозировать исход ишемического инсульта в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения, однако недостатком этого способа является малодоступность и дороговизна приборов и тест-систем.

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 в упрощении и сокращении трудоемкости способа.

Предлагаемый способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, осуществляется следующим образом. На 1-й день ишемического инсульта в венозной крови пациента определяют концентрации С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ), и при соотношении концентраций С-пептид/ИРИ менее 0,130 прогнозируют благоприятный исход, при их соотношении 0,130 и более - летальный исход.

Для подтверждения эффективности способа были проведены исследования в условиях отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения городской клинической больницы №18 г. Уфы (ГАУЗ РБ ГКБ №18). Обследованы 108 больных ишемическим инсультом (мужчин и женщин), поступивших в стационар в течение первых 12 часов после развития очаговой неврологической симптоматики. В зависимости от величины соотношения концентраций С-пептид/ИРИ в острейшем периоде инсульта были сформированы 2 группы - со значением С-пептид/ИРИ меньше 0,130 (n=62) и значением С-пептид/ИРИ 0,130 и более (n=46). Изменение состояния больных расценивалось как улучшение при регрессе неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS на фоне положительной динамики лабораторных показателей. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев без патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, сопоставимых с группами больных по полу и возрасту. Содержание иммунореактивного инсулина и С-пептида в венозной крови исследовали иммунолюминесцентным методом на анализаторе «Immulitel000» («Diagnostic Products Corporation)), США) с использованием коммерческих наборов в первые сутки от начала заболевания.

В группе контроля соотношение С-пептид/ИРИ было равно 0,038±0,010. В группе больных со значением С-пептид/ИРИ меньше 0,130 встречаемость летального исхода составила 7,9% (4 человека), в группе больных со значением С-пептид/ИРИ 0,130 и более - 21,7% (10 человек), что достоверно выше, чем в первой группе пациентов (χ^2=4,27; p=0,039). При оценке относительного риска летального исхода у больных без сахарного диабета 2 типа, отличающихся по уровню соотношения концентраций С-пептид/ИРИ, установлено, что величина данного соотношения 0,130 и более существенно увеличивает риск летального исхода инсульта в остром периоде - в 3,37 раза (p<0,05).

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, путем

определения соотношения уровней С-пептид/ИРИ в венозной крови в первые сутки развития ишемического инсульта, имеет прогностическую значимость и большую точность, и может быть использован в клинической практике при определении стратегии ведения пациентов с ишемическим инсультом, не страдающих сахарным диабетом.

Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1: Больная А., 76 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт в левой средней мозговой артерии головного мозга, кардиоэмболический подтип, с правосторонним глубоким гемипарезом, сенсорно-моторная афазия, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. ИБС, нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий, тахиформа. ХСН 2 а, ФК 3.

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Сенсорно-моторная афазия. Асимметрия лица справа - паралич нижней группы мышц. 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 - 22.

На 1 сутки соотношение С-пептид/ИРИ=0,72 нмоль/л /4,88 мкМЕ/мл=0,147, что позволило прогнозировать неблагоприятный исход.

Состояние на 21 сутки пребывания в стационаре: Состояние тяжелое. В сознании. Сенсо-моторная афазия. Асимметрия лица - паралич нижней группы мышц. Язык с девиацией вправо. Правосторонняя гемиплегия. Правосторонняя гемигипестезия. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 29. В дальнейшем на 21 сутки наступил летальный исход.

Пример 2: Больной Б., 66 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в системе артерий вертебробазилярного бассейна, атеротромботический подтип, с вестибулоатактическим синдромом, бульбарным синдромом, дизартрией, глубоким правосторонним гемипарезом, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Парез взора влево. Речь нарушена по типу дизартрии. Язык с девиацией вправо. Правосторонняя гемиатаксия, правосторонняя гемигипестезия, правосторонний гемипарез: 1 балл в руке, 2 балла в ноге. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 18.

На 1 сутки соотношение С-пептид/ИРИ=0,73 нмоль/л /2,73 мкМЕ/мл=0,267, что позволило прогнозировать неблагоприятный исход.

Состояние на 21 сутки пребывания в стационаре: Состояние тяжелое. В сознании, ориентирован. Пареза взора. Речь нарушена по типу дизартрии. Гемипарез справа, гемиатаксия. Бульбарный синдром. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 26 (неблагоприятный исход), в последующем на 21 сутки больной скончался.

Пример 3: Больная Н., 69 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в системе артерий вертебробазилярного бассейна, атеротромботический подтип, с бульбарным синдромом, мозжечковой атаксией, дизартрией, глубоким правосторонним гемипарезом, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов.

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Билатеральный горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом. Речь нарушена по типу дизартрии. Язык с девиацией вправо. Правосторонняя гемиатаксия, правосторонняя гемигипестезия, правосторонний гемипарез: 2 балла в руке, 2 балла в ноге. Балл по шкале оценки тяжести

неврологического дефицита Национального института здоровья - 18.

На 1 сутки соотношение С-пептид/ИРИ=1,02 нмоль/л /7,80 мкМЕ/мл=0,130, что позволило прогнозировать неблагоприятный исход.

Состояние на 21 сутки пребывания в стационаре: Состояние тяжелое. В сознании, ориентирована. Объем движений глазных яблок полный. Речь нарушена по типу дизартрии. Гемиплегия справа, гемиатаксия. Бульбарный синдром значительно выражен. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 26. В последующем на 21 сутки наступил летальный исход.

Пример 4: Больной Н., 63 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в системе правой средней мозговой артерии, атеротромботический подтип, с вестибулоатактическим синдромом, дизартрией, умеренным левосторонним гемипарезом, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Парез отводящего нерва влево. Речь нарушена по типу дизартрии. Язык с девиацией вправо. Левосторонняя гемиатаксия, левосторонняя гемигипестезия, левосторонний гемипарез: 3 балла в руке, 3 балла в ноге. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 18.

На 1 сутки соотношение С-пептид/ИРИ=1,68 нмоль/л /13,41 мкМЕ/мл=0,125, что позволило прогнозировать благоприятный исход.

Состояние на 21 сутки пребывания в стационаре: Состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован. Объем движений глазных яблок полный. Речь нарушена по типу дизартрии. Гемипарез слева достиг легкого, гемиатаксия уменьшилась. Бульбарный синдром значительно регрессировал. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 10. В последующем больной выписан с улучшением.

Пример 5: Больная М., 60 лет. Диагноз: ЦВЗ. Ишемический инсульт головного мозга в системе артерий вертебробазилярного бассейна, кардиоэмболический подтип, с вестибулоатактическим синдромом, глубоким правосторонним гемипарезом, острейший период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст., риск 4. Атеросклероз пре- и церебральных сосудов. ИБС, нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий, тахиформа. ХСН 2 а.

При поступлении: Состояние тяжелое. В сознании. Билатеральный горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом. Речь нарушена по типу дизартрии. Язык с девиацией вправо. Правосторонняя гемиатаксия, правосторонний гемипарез: 2 балла в руке, 2 балла в ноге. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 18.

На 1 сутки соотношение С-пептид/ИРИ=1,02 нмоль/л /7,94 мкМЕ/мл=0,128, что позволило прогнозировать благоприятный исход.

Состояние на 21 сутки пребывания в стационаре: Состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирована. Объем движений глазных яблок полный. Речь нарушена по типу дизартрии. Гемипарез справа, гемиатаксия. Вестибулоатактический синдром значительно регрессировал. Балл по шкале оценки тяжести неврологического дефицита Национального института здоровья - 14, в последующем больная выписана на дальнейшее реабилитационное лечение.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у

пациентов, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, включающий определение на 1-й день заболевания в венозной крови пациента содержания двух показателей и их соотношения, отличающийся тем, что в качестве показателей определяют концентрации С-пептида в нмоль/л и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкМЕ/мл, и при соотношении концентраций С-пептид/ИРИ менее 0,130 прогнозируют благоприятный исход, при их соотношении 0,130 и более - летальный исход.