

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20863**

(13) **С1**

(46) **2017.02.28**

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

G 01N 33/49 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ ИЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ**

(21) Номер заявки: а 20150559

(22) 2015.11.16

(71) Заявители: Стародубцева Мария Николаевна; Галиновская Наталья Викторовна; Воропаев Евгений Викторович; Голубых Надежда Михайловна (ВУ)

(72) Авторы: Стародубцева Мария Николаевна; Галиновская Наталья Викторовна; Воропаев Евгений Викторович; Голубых Надежда Михайловна (ВУ)

(73) Патентообладатели: Стародубцева Мария Николаевна; Галиновская Наталья Викторовна; Воропаев Евгений Викторович; Голубых Надежда Михайловна (ВУ)

(56) MONTANER J. et al. Stroke. - 2008. - V. 39. - P. 2280-2287.

MURALIKRISHNA RAO A. et al. Brain Research. - 1998. - V. 793. - P. 265-270.

ПАРФЕНОВ В.А. и др. Неврологический журнал. - 2011. - Т. 16. - № 2. - С. 23-26.

ПАРФЕНОВ В.А. и др. Неврологический журнал. - 2011. - Т. 16. - № 3. - С. 4-9.

Актуальные проблемы медицины: Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции. - Т. 4. - Гомель: ГомГМУ, 2014. - С. 74-77.

(57)

Способ оценки риска развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения у пациента с транзиторной ишемической атакой или церебральным гипертоническим кризом, заключающийся в том, что на десятые сутки от начала заболевания в плазме крови определяют значение суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов и, если оно составляет более 33 мкмоль/л, судят о высоком риске развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения.

Изобретение относится к медицине, а точнее к неврологии, терапии, кардиологии, и может найти применение при лечении острых преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) - транзиторной ишемической атаки (ТИА) и церебрального гипертонического криза (ЦГК), а также для вторичной профилактики инфаркта мозга (ИМ).

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) - остро возникающий эпизод неврологического дефицита сосудистого генеза, проявляющийся очаговой, общемозговой или смешанной симптоматикой, регрессирующий в течение 24 ч без очевидных признаков ИМ по данным нейровизуализации, включающий ТИА и ЦГК [1, 2]. По статистике у 4-8 % пациентов, перенесших кратковременный неврологический дефицит сосудистого генеза, в течение месяца после первого эпизода развивается ИМ, а в течение 5 лет 30 % заболевших имеют стойкий дефект [3-4].

ТИА - кратковременный эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальной церебральной или ретинальной ишемией, с клинической симптоматикой длительностью не более 24 ч без очевидных признаков острого ИМ [1-3, 5]. На долю ТИА приходится от 13 до 15 % всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 5]. Риск развития ИМ в течение первого года после ТИА повышается в 13-16 раз [6], в течение последующих пяти лет - в 7 раз и составляет от 30 до 46 % [3-6]. Около 60 % лиц, перенесших ТИА, умирают от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 5 лет с момента первого эпизода [2, 7]. Среди пациентов с ИМ частота предшествующего эпизода ТИА колеблется от 7 до 40 % в зависимости от подтипа ИМ (при атеротромботическом подтипе может достигать и 50 %) [2].

Под ЦГК понимают изменение мозгового кровообращения, наступающее в результате внезапного или индивидуального для каждого пациента значительного повышения артериального давления, сопровождающегося появлением или усугублением церебральной симптоматики [2, 8]. Критерии ЦГК выглядят неоднозначно, и в международной классификации болезней десятого пересмотра такая нозологическая единица отсутствует, однако она предусмотрена клинической классификацией сосудистых заболеваний головного мозга, используемой в Республике Беларусь [2]. В связи с наличием при ЦГК нестойкой очаговой неврологической симптоматики предполагается отнесение этой формы к подрубрике "G 45.9 Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная (спазм церебральной артерии, транзиторная церебральная ишемия)" [2, 8].

К известным способам прогнозирования вторичных ОНМК у пациентов с ТИА относят идентификацию риска их возникновения после ТИА с помощью Калифорнийской прогностической шкалы, включающей пять факторов, ассоциирующихся с 90-дневным риском: возраст старше 60 лет - 1 балл; длительность симптомов менее 60 мин - 1 балл, более часа - 2 балла; сахарный диабет - 1 балл; наличие двигательного дефицита - 2 балла; нарушений речи - 1 балл [2, 3]. В шкале 7-дневного риска "ABCD" представлены те же факторы риска, но более детально охарактеризована длительность симптомов и добавлен в качестве прогностического фактора уровень артериального давления: при значениях выше 140/90 мм рт. ст. дополнительно насчитывается 1 балл [9]. Впоследствии эти группы создали единый прогностический инструмент - "ABCD₂", который был использован в работе с целью верификации прогностического риска у пациентов с ТИА [9]. Широкое использование шкалы ABCD₂ для стратификации риска инсульта у пациентов с ТИА улучшило их отбор для вторичной профилактики ИМ [2, 3, 9].

Однако способ содержит некоторые субъективные компоненты, так как основывается на концепции факторов риска, не являющихся сугубо специфичными для ТИА. Для пациентов с ЦГК подобная система не разработана. Оценка риска по шкале ABCD₂ не является информативной для пациентов с ЦГК, так как выраженность и длительность неврологического дефицита при ЦГК меньше, чем при ТИА [8].

В работе [12] была предпринята попытка ранней диагностики ТИА и составления прогноза для ОНМК с помощью определения уровня экспрессии некоторых биомаркеров ИМ [12]. Авторами этой работы использована панель из 100 основных генов биомаркеров ИМ. Диагностическая точность метода достигает 98 %. Недостаток данного способа заключается в его трудоемкости и высокой стоимости.

Близким к предлагаемому способу является способ определения риска повторного ИМ у пациентов с атеротромботическим подтипом, заключающийся в определении С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови в первые сутки после возникновения мозговой катастрофы [10]. Полученную концентрацию подставляют в формулу: $0,013 \times [\text{концентрация СРБ}] + 0,75$. При превышении значения 35,5 мг/л прогнозируют рецидив ИМ с вероятностью 50 % на протяжении последующего года. Недостатком данного способа является низкая чувствительность. Этот способ также не предполагает его использование для пациентов с ТИА и ЦГК.

Наиболее близким к заявленному изобретению является способ диагностики и прогноза ТИА на основе определения концентраций ряда соединений: D-димеров, мозгового натрийуретического пептида, белков S-100, RAGE, SCGN, нейротрофин-3, каспаза-3, химерин, матриксная металлопротеаза-9, СРБ [11]. Предложенная панель была протестирована на 707 пациентах с ИМ и 155 пациентах с ТИА.

Недостатком способа является низкая диагностическая и прогностическая значимость для большинства показателей, исключая натрийуретический пептид при кардиоэмболическом подтипе ИМ.

Задача изобретения состоит в объективизации оценки риска повторного возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения, включающими транзиторную ишемическую атаку или церебральный гипертонический криз.

Задача решается за счет того, что способ оценки риска развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения у пациента с транзиторной ишемической атакой или церебральным гипертоническим кризом, заключающийся в том, что на десятые сутки от начала заболевания в плазме крови определяют значения суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов и, если оно составляет более 33 мкмоль/л, судят о высоком риске развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения.

Способ осуществляют следующим образом. Для исследования используют кровь из периферической (локтевой) вены пациента. Забор крови проводят утром натощак в пробирку, обработанную раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты. Для определения суммарной концентрации нитрит- и нитрат-ионов (NO_x) в плазме крови используют реактив Грисса, состоящий из равных частей раствора I (0,1 %-ный раствор N-(1-нафтил)-этилендиамина в воде) и раствора II (0,35 %-ный раствор 4,4'-диаминодифенилсульфона в 2 н соляной кислоте). Сначала к 150 мкл образца плазмы добавляют 300 мкл этилового спирта (96 %), перемешивают и центрифугируют при 14000 g в течение 2 мин. В лунку 96-луночного планшета с плоским дном вносят 100 мкл надосадочной жидкости, 100 мкл раствора хлорида ванадия и 100 мкл реактива Грисса. Смесь инкубируют в течение 30 мин при 37 °C. Оптическую плотность раствора измеряют на длине волны 540 нм. Суммарную концентрацию NO_x в растворе оценивают с помощью калибровочной кривой, построенной для оптической плотности растворов нитрата натрия известных концентраций, содержащих так же, как и опытные образцы, хлорид ванадия и реактив Грисса [13].

Забор крови у одного пациента осуществляют дважды: при его поступлении в стационар на первые-вторые сутки (или при первом амбулаторном обращении) и на десятые сутки от момента возникновения заболевания. По результатам обследования пациента относят к одной из четырех групп (табл. 1). Рекомендованное значение пороговой концентрации - $[\text{NO}_x]_n = 33$ мкмоль/л [14].

Технический результат изобретения заключается в том, что способ позволяет объективизировать риск возникновения повторного ОНМК у пациентов с ПНМК при обращении в остром периоде заболевания.

Выделение группы пациентов с наибольшим риском повторного ОНМК позволяет проводить дифференцированную вторичную профилактику ИМ у пациентов с ПНМК под контролем изменения показателя $[\text{NO}_x]$.

Применение изобретения поясняется конкретными клиническими примерами, приведенными в табл. 2.

Как следует из табл. 2, пациент А-вич, 77 лет, ПНМК: ТИА в правом каротидном бассейне. Сопутствующая патология была представлена: артериальная гипертензия II, риск 4. ИБС (атеросклеротический кардиосклероз, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, нормосистолический вариант, недостаточность кровоснабжения IIIA). Хроническая венозная недостаточность левой ноги. Балл по шкале ABCD₂ определения риска ИМ при ТИА равнялся 6, что соответствовало высокому риску ИМ. Концентрация $[\text{NO}_x]$ на первые и десятые сутки была ниже порогового значения (17,3 мкМ и 32,3 мкмоль/л соот-

BY 20863 C1 2017.02.28

ветственно), что позволило отнести пациента А-вич к 1 группе с низким риском повторного ОНМК. Катамнестическое наблюдение в течение года повторных ОНМК не выявило.

Таблица 1

Группы пациентов с ПНМК для оценки степени риска повторного возникновения ОНМК в зависимости от концентрации NO_x в плазме крови в острейшем периоде заболевания

Группа	Концентрация NO _x в плазме крови		Характеристика группы
	1-2 сутки	10 сутки	
1	<[NO _x] _n	<[NO _x] _n	Концентрация NO _x не превышает порогового значения и не увеличивается в течение острейшего периода. Группа скомпенсирована по параметрам эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Низкий риск возникновения ИМ.
2	>[NO _x] _n	<[NO _x] _n	Группа компенсированной эндотелиальной дисфункции. Концентрация NO _x превышает пороговое значение при поступлении пациента в стационар, но снижается ниже порогового значения в процессе острейшего периода. Низкий риск возникновения ИМ.
3	<[NO _x] _n	>[NO _x] _n	Концентрация NO _x не превышает пороговое значение при поступлении пациента в стационар, но увеличивается и достигает (или превышает) порогового значения в течение острейшего периода. Группа нарастания воспалительных изменений. Высокий риск возникновения ИМ.
4	>[NO _x] _n	>[NO _x] _n	Концентрация NO _x стабильно высокая (выше порогового значения) в начале и в конце острейшего периода, что свидетельствует об асептическом воспалительном процессе. Высокий риск возникновения ИМ

Вторая пациентка К-ва, 56 лет, ПНМК: ЦГК. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС (атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения III_A). Балл по шкале ABCD₂ равнялся 2, что соответствовало низкому риску. Концентрация [NO_x] при поступлении (43,5 мкМ) превышала пороговое значение, однако на десятые сутки была ниже порогового значения, что характерно для пациентов с низкой степенью риска ОНМК. Катамнестическое наблюдение в течение года повторных нарушений мозгового кровообращения не выявило.

Третий пациент Сы-ко (ж), 50 лет, ПНМК: ЦГК. Из сопутствующей патологии было выявлено: артериальная гипертензия III, риск 4. Балл по шкале ABCD₂ - 3, риск ИМ - низкий. Концентрация [NO_x] при поступлении (29,3 мкМ) была ниже порогового значения, однако на десятые сутки стала выше порогового значения (48,8 мкМ), что позволило отнести пациентку к третьей группе с высокой степенью риска повторного ОНМК. В процессе катамнестического наблюдения у пациентки в течение трехмесячного периода произошел повторный ИМ, что послужило причиной смерти.

Четвертый пациент К-ко (м), 89 лет, ПНМК: ТИА в левом каротидном бассейне. Последствия ИМ в левом каротидном бассейне. Легкий правосторонний гемипарез. Из сопутствующей патологии было выявлено: артериальная гипертензия III, риск 4. Ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз, наджелудочковая экстрасистолия, недостаточность кровообращения III_A). По данным нейровизуализации: при поступлении - признаки перенесенного ранее ИМ в области переднего рога правого бокового желудочка. Контроль нейровизуализации на третьи сутки ПНМК - картина без изменений. Балл по

BY 20863 C1 2017.02.28

шкале ABCD₂ составил 6 баллов, что соответствует высокому риску ИМ. Концентрация [NO_x] в начале острейшего периода существенно превышала пороговое значение. На пятые сутки течения заболевания на фоне полностью редуцировавшегося за 24 ч неврологического дефицита развился ИМ в правом каротидном бассейне с выраженным левосторонним гемипарезом. Повторное измерение [NO_x] на десятые сутки выявило сохраняющееся превышение порогового значения, в связи с чем пациент был отнесен к четвертой группе высокого риска возникновения ОНМК.

Таблица 2

Примеры использования способа

Пациент	А-вич (м)	К-ва (ж)	Сы-ко (ж)	К-ко (м)
	1	2	3	4
Возраст	77 лет	56 лет	50 лет	89 лет
Профессия	инженер	оператор	диспетчер	пенсионер
Диагноз	ПНМК: ТИА в правом каротидном бассейне	ПНМК: ЦГК	ПНМК: ЦГК	ПНМК: ТИА в левом каротидном бассейне
Неврологический дефицит при поступлении	легкий левосторонний гемипарез; асимметрия носогубных складок слева; симптом Бабинского справа; глубокие рефлексы D>S; правосторонняя гемигипестезия	асимметрия носогубных складок справа; умеренные статокинетические нарушения	асимметрия носогубных складок справа; симптом Бабинского справа; глубокие рефлексы D>S; легкие статокинетические нарушения	асимметрия носогубных складок справа; девиация языка вправо; умеренный правосторонний гемипарез; симптом Бабинского справа; глубокие рефлексы D>S; правосторонняя гемигипестезия
Балл по шкале (ABCD ₂)	6 баллов, высокий риск ИМ	2 балла, низкий риск ИМ	3 балла, низкий риск ИМ	6 баллов, высокий риск ИМ
Сопутствующая патология	артериальная гипертензия II, риск 4. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, нормосистолический вариант, недостаточность кровоснабжения НИА. Хроническая венозная недостаточность левой	артериальная гипертензия III, риск 4. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения НИА	артериальная гипертензия III, риск 4	артериальная гипертензия III, риск 4; ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, наджелудочковая экстрасистолия, ПА; последствия ИМ в правом каротидном бассейне
[NO _x], мкмоль/л на 1-2 сутки от начала	17,3	43,5	29,3	53,2

Пациент	А-вич (м)	К-ва (ж)	Сы-ко (ж)	К-ко (м)
	1	2	3	4
[NO _x], мкмоль/л на 10 сутки от начала	32,3	18	48,8	33,1
Группа по предложен- ной клас- сификации	1	2	3	4
Катамнез (3 месяца)	нет повтора	нет повтора	смерть по причине ИМ	ИМ в левом каро- тидном бассейне на 5 сутки
Катамнез (12 меся- цев)	нет повтора	нет повтора	-	нет повтора
Степень риска ИМ по предло- женному методу	низкая	низкая	высокая	высокая

Таким образом, приведенные примеры наглядно демонстрируют прогностическую значимость повторного определения [NO_x] в крови пациентов, перенесших ПНМК в течение острого периода, что позволит более четко формировать группы вторичной профилактики повторного ОНМК.

Источники информации:

1. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Белявский Н.Н. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика // Мед. Новости. - 2003. - № 10. - С. 31-37.
2. Easton J.D., Jeffrey L.S., Albers G.W. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack // Stroke. - 2009. - V. 40. - P. 2276-2293.
3. Парфенов А.В., Рагимов С.К. Прогноз при транзиторных ишемических атаках по результатам годичного наблюдения // Неврологический журнал. -2011. - № 2. - С. 23-26.
4. Rothwell P.M. et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack // Lancet. - 2005. - Vol. 366. - P. 29-36.
5. Keman W.N. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/American Stroke Association // Stroke. - 2014. - Vol. 45. - P.2160-2236.
6. Purroy F. et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores // Cerebrovasc. Dis. - 2012. - Vol. 33. - P. 182-189.
7. Elkins J.S. et al. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack // Arch. Neurol. - 2002. - Vol. 59. - P. 1437-1441.
8. Парфенов В.А., Замерград М.В. Что скрывается за диагнозом "гипертонический церебральный криз" // Неврологический журнал. - 1998. - № 5. - С. 41-52.

BY 20863 C1 2017.02.28

9. Giles M.F. et al. Early stroke risk and ABCD₂ score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study // *Neurology*. - 2011. - Vol. 27. - P. 1222-1228.
10. Патент Украины 54590, МПК (2009) G 01N 33/48, 2010.
11. Montaner J. et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 2280-2287.
12. Патент США 044023, CA2804763 A1, PCT/US2011/044023, 2012.
13. Стародубцева М.Н. и др. Распределение концентрации нитрит- и нитрат-ионов в крови жителей Гомельской области в зависимости от концентрации онкомаркеров (про-стат-специфического антигена, ракового антигена 19-9, раково-эмбрионального антигена и альфа-фетопротеина) // *Проблемы здоровья и экологии*. - 2014. - № 4. - С. 102-107.
14. Starodubtseva M.N. et al. Nitric oxide and interleukin-6 production in patients with transient cerebral microcirculatory disturbances // *Am. J. Clin. Neurol. Neurosurg*. - 2015. - Vol. 1. - No. 2. - P. 86-91.