



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46994** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61B 5/15
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ТЛІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗА НАЯВНОСТІ АНТИФОСФОЛІДНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) u200908116

(22) 03.08.2009

(24) 11.01.2010

(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.

(72) ВІРСТЮК ОЛЕГ АНТОНОВИЧ

(73) ВІРСТЮК ОЛЕГ АНТОНОВИЧ

(57) Спосіб прогнозування перебігу гострого ішемічного інсульту на тлі інсулінорезистентності за наявності антифосфоліпідного синдрому, що включає клінічне обстеження, проведення доплерографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної

томографії для оцінки неврологічного дефіциту, визначення показників коагуляції, ліпідного спектра крові, пероксидації ліпідів, індексу інсулінорезистентності НОМА-IR, який **відрізняється** тим, що всім хворим на гострий ішемічний інсульт на тлі інсулінорезистентності на ранніх стадіях захворювання додатково визначають наявність і титри антифосфоліпідних антитіл IgG та IgM у крові імуноферментним методом за методикою фірми-виробника.

Корисна модель належить до медицини, зокрема, до способу прогнозування перебігу гострого ішемічного інсульту за наявності антифосфоліпідного синдрому і може бути використана для своєчасного призначення адекватної терапії.

У сучасному світі інсульт є однією з основних причин смерті населення земної кулі. У розвинених країнах світу смертність від інсульту в структурі загальної смертності займає третє місце. За даними ВООЗ щорічно від мозкових інсультів помирає 5 млн. осіб, що складає 10 % усіх причин смертності населення. Смертність від мозкового інсульту в Україні коливається від 70 до 78 випадків на 100 тис. населення, що майже в 1,5 разу вище, ніж у розвинених країнах світу. Наслідком цього є величезні економічні втрати [3,4].

На сьогоднішній день порушення толерантності до вуглеводів, інсулінорезистентність віднесено до потужних факторів ризику серцево-судинних ускладнень, зокрема кардіоваскулярних та цереброваскулярних порушень [6]. Згідно з даними ВООЗ (2003), майже 1,7 млрд. мешканців планети мають надмірну масу тіла. За прогнозами до 2025 року від ожиріння потерпають майже 40 % чоловіків та 50 % жінок. Зростання індексу маси тіла (ІМТ) за абдомінальним типом, що характерно для метаболічного синдрому (МС), асоціюється з

гіперкоагуляцією й порушенням фібринолізу [10, 11]. В останні роки доведено, що в основі розвитку метаболічного синдрому лежать фундаментальні імунологічні та генетичні порушення, що призводить до генералізованого неспецифічного запалення [6, 10].

Антифосфоліпідний синдром (АФС) вперше описаний англійським ревматологом Хьюзом. Це - клініко-імунологічний симптомокомплекс, який включає рецидивуючий тромбоз, первинне не виношування вагітності, різноманітні ураження нервової системи, тромбоцитопенію, шкірні прояви тощо [7]. В основі розвитку АФС лежить автоімунний процес з виробленням автоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран і мітохондрій - фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, фосфатидилгліцерину, фосфатидилінозиту, кардіоліпіну та інших [1]. Антифосфоліпідні антитіла (АФЛА) представлені неоднорідною групою автоантитіл, які включають фосфоліпідпротейнові комплекси чи протеїни, такі як β_2 -глікопротеїн I, протромбін, протеїни С і S, кініноген, тромбомодулін, анексин V [2]. В останні роки доведена патогенетична роль АФС при системному червоному вовчаку з розвитком серцево-судинної патології, атеросклерозі та первинному ішемічному інсульті [5, 8, 12]. Проте, взаємозв'язок між розвитком АФС та інсулінорезистентністю у хворих на гострий ішемічний інсульт (ГІІ)

(13) **U**

(11) **46994**

(19) **UA**

залишається не визначеною, тоді як наявність АФС може визначати тактику ведення таких пацієнтів [1,9].

Аналогами корисної моделі є спосіб прогнозування розвитку серцево-судинної патології у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) за наявності АФС [5] та вивчення ролі антифосфоліпідних антитіл, як фактору ризику першого епізоду ішемічного інсульту [12].

Недоліками аналогів є те, що в першому випадку вивчалися тільки частота розвитку транзиторних ішемічних атак та гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на СЧВ за наявності АФС і не вивчався характер перебігу ГП без СЧВ; у другому випадку не вивчалися клініко-патогенетичні особливості перебігу ГП, не враховувалась наявність інсулінорезистентності у хворих на ГП за наявності АФС.

Суть корисної моделі: хворим на ГП з діагностованою інсулінорезистентністю рекомендується визначати наявність і титри АФЛА IgG та IgM у крові з метою прогнозування перебігу захворювання, своєчасного призначення адекватної терапії для підвищення ефективності лікування, попередження повторних інсультів та летальності.

В основу корисної моделі поставлено задачу ранньої діагностики АФС у хворих на ГП на тлі інсулінорезистентності для прогнозування характеру перебігу захворювання з метою своєчасного призначення адекватної терапії.

Було обстежено 44 хворих на ГП (18 чоловіків та 26 жінок) віком $(68,3 \pm 11,9)$ років з ІМТ $25-40 \text{ кг/м}^2$. Контрольну групу склали 10 здорових відповідного віку. Хворі на ГП були госпіталізовані в перші 24 години після його виникнення. Діагноз ГП встановлювали за даними неврологічного обстеження, спіральної комп'ютерної томографії. Критеріями включення пацієнтів до груп дослідження були дані нейровізуалізації, що підтверджували діагноз; вихідний рівень неврологічного дефіциту ≥ 8 і ≤ 22 балів за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США). Основною причиною захворювання була артеріальна гіпертензія в поєднанні з атеросклерозом судин. Ступінь порушення неврологічних функцій визначали в балах за шкалами: оригінальною шкалою (Гусев С.І., Скворцова В.І., 1991), NIHSS (Adams H.P., Biller J., 1989), Orgogozo J., 1986, Бартел; ступінь інвалідизації - за модифікованою шкалою Ренкіна; ступінь порушення когнітивних функцій - за шкалою MMSE.

Всі хворі були розділені на 2 групи: I група включала 28 хворих на ГП з ознаками інсулінорезистентності, II група - 16 хворих на ГП без ознак інсулінорезистентності; групи були рандомізовані за віком і статтю. МС діагностували згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005). Проводили визначення антропометричних характеристик з оцінкою індексу маси тіла (ІМТ). Для з'ясування типу ожиріння розраховували співвідношення окружність талії до об'єму стегон. У II групу включали хворих на ГП з ожирінням ($\text{IMM} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$) за абдомінальним типом. Для контролю вуглеводного обміну натще

визначали концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом, проводили глюкозотолерантний тест (ГТТ). Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням реактивів "DRG Diagnostics" (Германія). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою $\text{HOMA-IR} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}] \div 22,5$.

Рівень циркулюючих АФЛА IgG та IgM, включаючи анти-бета2-глікопротеїн I, був детермінований імуноферментним методом з використанням реактивів "ORGENTEC Diagnostika GmbH" (Німеччина).

Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПТВГ) з використанням стандартних тест-систем фірми "Вітал Diagnostik СПб" (Росія) ферментативним методом на автоаналізаторі. Точність визначення була перевірена та підтверджена за допомогою контрольних сироваток (Roche Diagnostics, Germany). Вміст ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) і дуже низької густини (ЛПДНГ) розраховували послідовно за формулою W.T.Friedeald.

Для оцінки тромбоцитарної ланки гемостазу здійснювати підрахунок загальної кількості кров'яних пластинок, вивчали функціональний стан тромбоцитів шляхом оцінки адгезії на приладі "Picoscel-PS-4" виробництва фірми "Medicor" (Угорщина), агрегаційної здатності, ретракції кров'яного згустка та агрегоскрин - тесту.

Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом в сироватці крові малонового альдегіду (МА) і дієнових кон'югатів (ДК), які визначали спектрофотометричним методом. Рівень метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП). Вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за методикою Габріелян Н.І.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 6.1 for Windows". Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Також проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона - r.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ГП АФЛА IgG та IgM у крові в титрі > 40 спостерігалися у 10 (22,7 %) з 44 обстежених пацієнтів. Серед них переважали жінки, яких було 8 (80,0 %) проти 2 (20,0 %) чоловіків. ІМТ хворих з наявними АФЛА складав $32,85 \pm 3,07 \text{ кг/м}^2$ і у них всіх був виявлений МС.

У обстежених хворих на ГП з виявленими АФЛА транзиторні ішемічні атаки відзначалися в анамнезі у 30,0 % випадках, повторний інсульт - у 60,0 %, мігреноподібний головний біль - у 60,0 %, артеріальна гіпертензія - у 90,0 %, виявлені енцефалопатія - у 90,0 %, тромбоз глибоких вен - у 70,0 %, пролапс мітрального клапана, потовщення створок клапанів серця - у 70,0 %, зміни з боку нирок - у 30,0 %, зміни на шкірі у вигляді сітчастого ліведо - у 30,0 % випадках.

Аналіз результатів дослідження дозволив встановити, що у хворих на ГІІ І групи з інсулінорезистентністю АФЛА були виявлені у 9 (32,1 %) хворих, зокрема - АФЛА IgG у крові в титрі > 40 були виявлені у 6 (21,4 %) хворих, АФЛА IgM в титрі > 40 - у 3 (10,7 %) хворих. Тоді як у хворих на ГІІ ІІ групи без інсулінорезистентності АФЛА IgG не перевищували титр > 40 ні в одного хворого, а АФЛА IgM в титрі > 40 виявлені у 1 (6,3 %) хворого. Отже, АФС в основному розвивався у жінок з ожирінням, хворих на ГІІ за наявності у них інсулінорезистентності.

Перебіг ГІІ був важчим у хворих на ГІІ з інсулінорезистентністю І групи порівняно з хвори-

ми ІІ групи. Так, за шкалою NIHSS неврологічні порушення легкого ступеня відзначалися у 2 (7,1 %) і 4 (25,0 %) хворих, середнього - у 16 (57,1 %) і 9 (56,3 %), тяжкого - у 8 (28,6 %) і 7 (18,7 %), крайньо тяжкого - у 2 (7,1 %) хворого І групи і не було у хворих ІІ групи відповідно. У пацієнтів І групи відзначалося більш виражене порушення рухових, чутливих, координаційних, мовних та психічних функцій (табл.1). У хворих на ГІІ з АФС вираженість порушень неврологічних функцій за шкалою Сковцова В.І., Гусева С.І. була більшою на 12,2 % ($p<0,05$), за шкалою NIHSS - на 14,0 % ($p<0,05$), за шкалою Orgogozo - на 13,3 % ($p<0,05$), ніж у хворих на ГІІ без діагностованого АФС.

Таблиця 1

Оцінка неврологічного статусу та когнітивних функцій у хворих на гострий ішемічний інсульт в залежності від наявності інсулінорезистентності, ($M\pm m$)

Шкали	I група, n=28	II група, n=16
Сковцова В.І., Гусева Є.І., бали	31,2 \pm 1,9	36,5 \pm 1,7•
NIHSS, бали	12,8 \pm 1,0	11,3 \pm 0,8•
Orgogozo, бали	58,4 \pm 3,8	67,2 \pm 3,5•
Бартел, бали	62,5 \pm 4,2	70,5 \pm 3,6•
MMSE, бали	16,3 \pm 1,5	18,7 \pm 1,5•

Примітки: • - вірогідність відмінності від показників у хворих І і ІІ груп, $p<0,05$

За результатами парного кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язок між величиною титрів АФЛА і показником НОМА-IR ($r=+0,55$; $p<0,001$), що може бути свідченням інсулінорезистентності, як фактора ризику АФС у хворих на ГІІ. Виявлені також позитивні кореляції між величиною титрів АФЛА та ступенем дисліпідемії за рівнем тригліцеридів у крові ($r=+0,38$; $p<0,02$), рівнем активації ПОЛ за показником вмісту МА у крові ($r=+0,40$; $p<0,02$), ступенем порушення тромбоцитарної ланки гемостазу за показником агрегації тромбоцитів ($r=+0,47$; $p<0,02$), що вказує на багатофакторність розвитку АФС у хворих на ГІІ. У хворих на ГІІ І групи з діагностованим АФС встановлено більш високий рівень метаболічної інтоксикації порівняно з хворими цієї ж групи без проявів АФС і наявних у крові АФЛА: вміст СМПз54У крові складали (0,326 \pm 0,029)ум.од. і (0,269 \pm 0,020)ум.од. відповідно ($p<0,05$), СМП280 - (0,358 \pm 0,031)ум.од. і (0,329 \pm 0,027)ум.од. відповідно ($p<0,05$), що вказує на взаємообумовленість різних ланок патологічного процесу у хворих на ГІІ за наявності АФС.

Висновки

1. АФС у хворих на ГІІ на тлі інсулінорезистентності розвивається у 32,1 % випадків, без інсулінорезистентності - у 10,7 % випадків, з переважним виявленням у крові АФЛА IgG та супроводжується більш важким перебігом захворювання.

2. Інсулінорезистентність у хворих на ГІІ може виступати предиктором розвитку АФС. Виявлений взаємозв'язок між наявністю АФЛА і показником НОМА-IR, ступенем дисліпідемії, активації ПОЛ,

агрегації тромбоцитів, рівнем метаболічної інтоксикації, що вказує на багатофакторність розвитку АФС у хворих на ГІІ і підтверджує доцільність визначення АФЛА у хворих на ГІІ на тлі інсулінорезистентності.

Джерела інформації:

1. Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Евтушенко И.С., Москаленко М.А. Диагностика антифосфолипидного синдрома в неврологии //Український медичний часопис. - 2004. - №2 (42). - С.3 5-39.
2. Коваленко А.Н., Афанасьев Д.Е., Талько В.В. Антифосфолипидный синдром и его клинические последствия //Новые медицинские технологии. -2004.- №5.-С.15-19.
3. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрології. - 2005. - Т. 13, вип.1(42). - С.23-27.
4. Мищенко Т.С. Лечение ишемического инсульта //Медицина неотложных состояний. - 2006. - №4. - С.-7-16.
5. Шевчук С.В. Антифосфолипидный синдром у хворих на СЧВ та його зв'язок із серцево-судинною патологією //Укр. ревм. журн. - 2007.- № 4 (30). - с.77-80.
6. Development and progression of atherosclerotic disease in relation to insulin resistance and hyperinsulinemia /Fujiwara T., Saitoh S., Takagi S. et al. //Hypertens. Res., -2005. - 28(8) - С.665-670.
7. Hughes G.R., Harris N.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome //J.Reumatol - 1986-No 13 (3). -P.486-489.
8. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis //Clin. Rev. AllerRy Immunol- 2007.- No32(2).- PI 72-177.

9. Ng H.J., Crowther M.A. Anticoagulation therapy in the antiphospholipid syndrome: recent advances // *Curr Opin Pulm Med.* - 2005. - №11(5). - С.-368.

10. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint the european association for the study of diabetes // *Diabetes Care.* -2006. -Vol. 29.-P.177.

11. Rosito G.A., D'Agostino R.B., Massaro J. et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study // *Thromb. Haemost.* - 2004. - Vol. 91. - P. 683-689.

12. Saidi S, Mahjoub T, Almawi WY. Lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies as risk factors for a first episode of ischemic stroke II] *Thromb. Haemost.* - 2009. - No24 (Apr.). - P.273-275.