



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70569** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 10/00
G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 05194	(72) Винахідник(и): Задорожна Божена Володимирівна (UA), Шевага Володимир Миколайович (UA), Паєнок Анжеліка Володимирівна (UA), Кухленко Ольга Ярославівна (UA), Кухленко Ростислав Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.04.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.06.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.06.2012, Бюл.№ 11	(73) Власник(и): Задорожна Божена Володимирівна, вул. Карпінського, 3/5, м. Львів, 79013 (UA), Шевага Володимир Миколайович, вул. Остроградських, 2/27, м. Львів, 79012 (UA), Паєнок Анжеліка Володимирівна, вул. І. Франка, 50/9, м. Львів, 79005 (UA), Кухленко Ольга Ярославівна, вул. Філатова, 15/8, м. Львів, 79008 (UA), Кухленко Ростислав Володимирович, вул. Філатова, 15/8, м. Львів, 79008 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ПЕРЕНЕСЕНОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики післятравматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною черепно-мозковою травмою включає проведення тестування стану когнітивних функцій за допомогою стандартного опитувальника. Проводять тестування в автоматизованому режимі за допомогою батареї тестів лобної дисфункції та визначають концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

UA 70569 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до неврології, нейрохірургії, та може бути використана в процесі діагностики когнітивних порушень в гострому та віддаленому періодах черепно-мозкової травми.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним з найбільш поширених видів патології: частота ЧМТ в Україні в середньому складає 4-4,2 випадки на 1000 жителів. ЧМТ сьогодні є однією з основних причин смерті та інвалідизації населення не лише в Україні, але й в країнах Західної Європи та США. Згідно з даними зарубіжних дослідників, у 80 % всіх госпіталізованих з ЧМТ спостерігаються легкі ураження, у 10 % - середньої тяжкості, у 10 % - тяжкі. Незважаючи на переважання в структурі цього виду патології легких форм травми, відносно високий відсоток пацієнтів з ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості (за даними різних авторів - від 12,5 % до 80 %) залишаються непрацездатними навіть після тривалої реабілітації. Відомо, що значні витрати на реабілітацію необхідні для корекції психологічних розладів та когнітивних порушень, які є основними причинами погіршення якості життя пацієнтів молодого віку з ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості. Розлади когнітивних функцій в гострому та віддаленому періоді ЧМТ часто спржені з психічними розладами, проте, на відміну від останніх, мають більш несприятливе прогностичне значення відносно віддалених наслідків захворювання і розвитку травматичної хвороби головного мозку [1].

Загальноприйнятим способом діагностики після травматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною ЧМТ є проведення лікарем тестування стану когнітивних функцій за допомогою стандартного опитувальника - короткої шкали дослідження психічного статусу [Mini Mental State Examination-MMSE] [2]. Недоліком цього методу є те, що чутливість цього набору тестів є низькою для виявлення післятравматичних когнітивних розладів. Крім цього, відомо, що на якість виконання ряду завдань психологічного тестування суттєво впливає "людський фактор", який знижує об'єктивність тестування когнітивних функцій.

У основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу діагностики післятравматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною ЧМТ шляхом визначення стану когнітивних функцій людини з використанням набору автоматизованих тестів, чутливих для виявлення післятравматичного когнітивного дефіциту, та додаткових об'єктивних показників (наприклад біохімічних).

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики післятравматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною ЧМТ, що включає проведення тестування стану когнітивних функцій за допомогою стандартного опитувальника, згідно з корисною моделлю, проводять тестування в автоматизованому режимі за допомогою батареї тестів лобної дисфункції та визначають концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

У запропонованій корисній моделі діагностику стану когнітивних функцій у хворих з перенесеною ЧМТ проводять за допомогою набору психологічних тестів, які входять до батареї тестів лобної дисфункції і є автоматизованими, та - додатково - визначають в сироватці крові концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту.

Розвиток травматичного пошкодження тканин головного мозку у хворих після перенесеної ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості супроводжується змінами у балансі компонентів системи оксиду азоту, які характеризуються зростанням сумарної активності NO-синтази та підвищенням вмісту метаболітів оксиду азоту в крові [3]. Визначенням концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові забезпечується об'єктивне визначення стану когнітивних функцій у пацієнтів з черепно-мозковою травмою.

Спосіб діагностики післятравматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною ЧМТ здійснюють таким чином.

Пацієнту з перенесеною ЧМТ проводять набір послідовних тестів, які входять до батареї тестів лобної дисфункції [4] і об'єднані в автоматизованій програмі "Тестування когнітивних функцій людини" [Свідоцтво про реєстрації авторського права на твір № 42796, зареєстроване 19.03.2012 р.]. Цей набір включає тест на запам'ятовування фігур, тест на просторову пам'ять, тест на запам'ятовування 5 слів, тест на здатність до абстрагування, тест на відтворення, тест на обрахунок з врахуванням віку, статі, рівня освіти респондента. Також пацієнту після перенесеної ЧМТ з ліктьової вени забирають 5 мл венозної крові (натще), після чого її гепаринізують (5 МО/мл), далі кров центрифугують та відділяють сироватку крові. В сироватці крові проводять визначення концентрації нітритів та нітратів, які є сумарними продуктами метаболізму оксиду азоту, стандартизованим спектрофотометричним методом на основі кольорової реакції з реактивом Гріса [5].

Для підтвердження ефективності запропонованого способу були проведені дослідження на базі 1-го та 2-го нейрохірургічних відділень комунальної міської лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Групу обстеження склали 16 чоловік в гострому періоді та 12 чоловік у

віддаленому періоді ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб відповідного віку. Загальний стан хворих на момент першого огляду (1-ша доба захворювання) був задовільним або середньої тяжкості. Свідомість при оцінці за шкалою ком Глазго була на рівні 13-14 б. У неврологічному статусі найчастіше виявлялись:

5 легка анізокорія, ністагм, зниження рогівкових рефлексів, слабкість конвергенції, асиметрія сухожилкових рефлексів, зниження черевних рефлексів, м'язова гіпотонія, статична атаксія, слабо виражені менінгеальні симптоми, позитивні симптоми Марінеску-Радовичі та Гуревича-Мана.

10 Стан когнітивних функцій оцінювали за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE-Mini Mental State Examination) [2] та шкалою лобної дисфункції (FAB-Frontal Assessment Battery) [4].

Сумарний вміст метаболітів оксиду азоту визначали в сироватці крові в пацієнтів на 1-ий та 5-ий день перебування в стаціонарі. Концентрацію NO_2^- та NO_3^- визначали в сироватці крові за методом Green L.C. (1982) [5].

15 Тестування пацієнтів з ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості в 1-шу добу захворювання за шкалою MMSE виявляло когнітивні порушення легкого ступеня - середній бал в обстеженій групі становив $24,38 \pm 1,63$. При оцінці когнітивної функції за шкалою FAB на 1-шу добу після отриманої ЧМТ середній бал коливався в межах $14 \pm 2,03$ балів, що відповідає когнітивному дефіциту середнього ступеня тяжкості.

20 Виявлена різниця в оцінці ступеня втрати когнітивної функції обумовлена, насамперед, специфікою вибраних шкал. Шкала MMSE виявляє когнітивну дисфункцію альцгеймерівського типу, батарея лобної дисфункції спрямована на виявлення когнітивного дефіциту, спричиненого ураженням лобних часток. Слід зазначити, що у випадку ЧМТ шкала FAB більш достовірно виявляє розлади когнітивної функції. Ця особливість, насамперед, пов'язана і специфікою

25 ураження різних відділів головного мозку при черепно-мозковій травмі. Скринінгове дослідження MPT-ознак уражень різних відділів головного мозку показало, що найбільш часто післятравматичні мікрогематоми локалізуються у лобових частках, а їх кількість корелює із частотою розвитку післятравматичної деменції у віддаленому періоді ЧМТ [6].

30 Дані, отримані в ході біохімічного обстеження зразків крові пацієнтів на 1-шу добу після розвитку захворювання, показали зростання концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові в 3,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою (подані у таблиці).

35 Концентрація сумарних метаболітів оксиду азоту на рівні $4,55 \pm 0,46$ мкмоль/л була характерною для практично здорових осіб із задовільним станом когнітивних функцій, у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями вона становила, в середньому, $7,31 \pm 0,42$ мкмоль/л, у пацієнтів із помірним когнітивним дефіцитом - $10,35 \pm 0,63$ мкмоль/л, для пацієнтів із когнітивним дефіцитом тяжкого ступеня (післятравматичною деменцією) цей показник склав, в середньому, $16,06 \pm 0,71$ мкмоль/л.

40 Кореляційний аналіз відповідності ступеня тяжкості когнітивної дисфункції в пацієнтів змінам біохімічних показників, які характеризують стан системи оксиду азоту, показав, що між зростанням сумарної концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові пацієнтів та сумарним балом за шкалою FAB існує сильний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,84$). Значущий негативний кореляційний зв'язок відзначався також при порівнянні сумарного балу за шкалою MMSE та сироваткового вмісту метаболітів оксиду азоту, проте сила зв'язку між цими показниками була значно нижчою ($r = -0,30$).

45

Таблиця

Концентрація сумарних метаболітів оксиду азоту
в пацієнтів у гострому та віддаленому періоді ЧМТ

Група	Показник
Контроль (n=10)	Концентрація NOx мкмоль/л сироватки крові
Хворі з ЧМТ, гострий період (n=16)	$4,55 \pm 0,46$
Хворі з ЧМТ, віддалений період (n=12)	$14,63 \pm 0,78^*$
	$16,72 \pm 0,56^*$

*- $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Дані кореляційного аналізу продемонстрували тісний взаємозв'язок розвитку когнітивної дисфункції лобного типу та змін в системі оксиду азоту.

Батарея лобної дисфункції ефективно виявляє когнітивний дефіцит, а шкала короткого дослідження психічного статусу менш чутлива для діагностики когнітивної дисфункції при ЧМТ.

5 Ступінь когнітивного дефіциту, діагностованого за допомогою шкали FAB, корелює з рівнем гіперпродукції оксиду азоту. Цей серологічний маркер може бути використаний в клінічній практиці для більш точної оцінки тяжкості післятравматичного пошкодження когнітивних функцій.

Джерела інформації:

1. Beqaz T., Kyriacou D.N., Seegal J., Bazarian J.J. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury // Jour. Neurotrauma.-2006. - Vol. 23(8). - P. 1201-1210.
- 10 2. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res.-1975. - Vol. 12. - P. 189-198.
3. Cherian L., Hlatky R., Robertson C.S. Nitric oxide in traumatic brain injury //Brain pathology. - 2004. - Vol. 14.-№ 2.-P. 195-201.
- 15 4. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside //Neurology. - 2000. - Vol. 55 - P. 1621-1626.
5. Green L.C., Wagner D.A.et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. - 1982. - Vol. 126. - P. 131-138.
- 20 6. Scheid R., Preul C, Gruber O., Wiggins C, Yves von Cramon D. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: Evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 TAJNR // Am. J. Neuroradiol - 2003. - Vol. 24 - P. 1049-1056.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 25 Спосіб діагностики післятравматичних когнітивних порушень у хворих з перенесеною черепно-мозковою травмою, що включає проведення тестування стану когнітивних функцій за допомогою стандартного опитувальника, який **відрізняється** тим, що проводять тестування в автоматизованому режимі за допомогою батареї тестів лобної дисфункції та визначають концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові.

30

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601