



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **81938**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 02182**

(22) Дата подання заявки: **21.02.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Дельва Михайло Юрійович (UA),
Литвиненко Наталія Володимирівна (UA),
Санік Олександр Володимирович (UA)**

(73) Власник(и):

**Дельва Михайло Юрійович,
вул. Чорновола, 2-б, кв. 229, м. Полтава,
36003 (UA),
Литвиненко Наталія Володимирівна,
вул. Сінна, 43, кв. 1, м. Полтава, 36000 (UA),
Санік Олександр Володимирович,
вул. Головка, 18, кв. 88, м. Полтава, 36000
(UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СПРОМОЖНОСТІ ПІСЛЯ ПЕРВИННИХ ІШЕМІЧНИХ ЛАКУНАРНИХ ІНСУЛЬТІВ В ОСІБ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування рівня функціональної спроможності після первинних ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним ожирінням включає клінічне обстеження, проведення магнітної резонансної томографії головного мозку. При значеннях співвідношення "концентрація адипонектину сироватки крові (мкг/мл) в першу добу після інсульту/концентрація лептину сироватки крові (нг/мл) в першу добу після інсульту" менше 2,0 прогнозують розвиток "значимо зниженого" рівня функціональної спроможності (індекс Бартелла менше 85 балів) через 90 діб після захворювання.

UA 81938 U

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до неврології. Він призначений і може бути використаний для прогнозування ступеня відновлення функціонального дефекту після ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним ожирінням.

Згідно з прогнозами Всесвітньої організації інсульту, в найближчі десятиріччя очікується поширення цереброваскулярної патології та збільшення її медико-соціальних наслідків через швидке постаріння населення (Hachinski V., 2002). Згідно з статистикою Міністерства охорони здоров'я України, за останні 10 років розповсюдженість судинних захворювань головного мозку виросла в 2 рази, і щорічно в Україні відбувається від 100 до 120 тисяч нових інсультів (Мищенко Т.С., 2008). Лакунарні інсульти складають біля 25 % усіх ішемічних інсультів. Вони викликаються порушенням кровотоку в пенетруючих церебральних артеріях з розвитком глибоких інфарктів півкуль або стовбуру головного мозку (Sacco S. et al., 2006).

В останні десятиріччя ожиріння стає одним з найпоширеніших патологічних станів, справляючи неабиякий вплив на людське здоров'я в усьому світі. За даними Державного Комітету статистики України біля 14,6 % населення нашої держави страждає на ожиріння.

Асоційовані з абдомінальним ожирінням артеріальна гіпертензія та порушення вуглеводного обміну є найістотнішими факторами ризику розвитку лакунарних інсультів. Крім того, в останні роки було показано, що ожиріння та асоційовані з ним стани можуть значно обтяжувати перебіг ішемічних інсультів, погіршувати процеси відновлення та приводити до поглиблення неврологічного дефіциту. Зокрема, пов'язані з абдомінальним ожирінням зміни включають в себе порушення ендогенної фібринолітичної активності, гіперглікемію, ендотеліальну дисфункцію, прозапальний стан, порушення обміну адипокінів. Кожна з цих патофізіологічних ланок може посилювати ішемічне ушкодження речовини мозку та утруднювати артеріальну реканалізацію (Arenillas J. et al., 2008). Тому, з метою призначення адекватних фармакотерапевтичних та реабілітаційних заходів, є важливим прогнозування рівня функціональної спроможності у повсякденному житті після ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним ожирінням.

Запропоновано досить багато методів прогнозування інтенсивності та ступеня регресування функціонального та неврологічного дефектів після ішемічних інсультів: визначення амплітуди компонентів сомато-сенсорних потенціалів (Гусев и др., 1992), визначення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів периферичної крові (Федин А.И. и др., 1997), реєстрація вмісту N-ацетиласпартату, холіну, креатину та ліпідів в патологічних та незмінених зонах мозку за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (Поздняков А.В. и др., 2002), визначення ступеня гідратації осередку ішемії за даними магнітної резонансної томографії (МРТ) головного мозку (Макомела Н.М., 2003), визначення неоднорідності структури осередку ішемії (Авраменко М.Л. та інш., 2004), визначення співвідношення інтенсивності загальнономозкової симптоматики до інтенсивності вогнищевої симптоматики (Ершов В.И., 2006), дослідження основних субпопуляцій лімфоцитів (Бровченко М.С. та інш., 2006), визначення рівня галію в плазмі крові (Безсмертна Г.В., 2006), визначення рівня стронцію в плазмі крові (Безсмертна Г.В., 2006), визначення вмісту ніобію в плазмі крові (Безсмертна Г.В., 2006), визначення концентрації фібриногену та гомоцистеїну в сироватці крові (Устьянцева И.М. и др., 2007), визначення локалізації ішемічного вогнища за даними МРТ головного мозку (Безсмертна Г.В., 2012).

Найбільш близьким аналогом (прототипом) до запропонованого нами методу є метод прогнозування довгострокового функціонального дефекту, який включає неврологічне обстеження пацієнта, проведення МРТ головного мозку, визначення концентрації гранулоцит-стимулюючого фактора в плазмі крові (Пат. US 2011/0129858, МПК G01N 33/53. Prognosis biomarker for evaluating the cure level of stroke patients and method thereof / Chin-San L.(TW); патентовласник: Changhua Christian Hospital. - № 12/626.805. Опубл. 02.06.2012).

Основні недоліки цього способу: не враховується підтип ішемічного інсульту та об'єм ішемічного ураження паренхіми мозку; не враховуються специфічні нейроендокринні зміни, які розвиваються в гострому періоді інсультів саме в осіб з абдомінальним ожирінням. Все це досить істотно знижує точність результатів прогнозування розвитку постінсультного дефекту у цієї категорії пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлено задачу усунути недоліки вищезазначеного способу прогнозування довгострокового постінсультного функціонального дефекту. Задача виконується шляхом створення способу прогнозування рівня функціональної спроможності після ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним ожирінням, що включає клінічне обстеження, проведення МРТ головного мозку, який відрізняється тим, що при значеннях співвідношення "концентрація лептину сироватки крові (мкг/мл)/концентрація адипонектину сироватки крові (нг/мл)" менше 2,0 в першу добу після ішемічного інсульту, прогнозують "значимо знижений" рівень функціональної спроможності в повсякденному житті через 90 діб після інсульту.

В основу корисної моделі покладені сучасні дані про те, що жирова тканина є активним секреторним органом з паракринними, аутокринними та ендокринними властивостями. Адипоцити секретують більше 50 специфічних адипоцитокінів (адипокінів): адипонектин, лептин тощо (Kershaw E.E. et al., 2004). Деякі адипокіни можуть грати важливу роль в розвитку та особливостях перебігу гострого ішемічного інсульту. Адипонектин - колагеноподібний білок, що складає біля 0,01 % усіх протеїнів плазми крові (Arita Y. et al., 1999). Рівень адипонектину значно знижений у людей з ожирінням: існує зворотний зв'язок між його концентрацією в плазмі крові та загальною кількістю жирової тканини (Zhu W. et al., 2008). Вважається, що адипонектин має антиатерогенні, протизапальні та вазопротективні властивості (Arita Y. et al., 1999; Chen H. et al., 2003). В останній час з'явилися повідомлення про зміни рівня адипонектину плазми крові при ішемічних інсультах. Зокрема, знайдений достовірний зворотний зв'язок між концентрацією адипонектину плазми крові протягом 24 годин після ішемічного інсульту (з врахуванням віку) з тяжкістю інсульту при госпіталізації та з об'ємом церебрального інфаркту; з цього зроблено висновки, що плазматична концентрація адипонектину при інсульті може служити опосередкованим маркером ступеня ушкодження тканини мозку (Efsthathiou S. et al., 2005). В експериментах показано, що при ішемічних інсультах адипонектин має нейропротективний ефект, опосередкований через його властивість активувати фосфорилування ендотеліальної синтази оксиду азоту та, відповідно, збільшувати церебральний кровотік, тим самими зменшуючи об'єм ішемічного ураження (Nishimura M. et al., 2008). Крім того, в експерименті у мишей при ішемічному інсульті внутрішньовенне введення адипонектину приводило до зниження в плазмі крові рівня прозапальних цитокінів, як маркерів постішемічного церебрального запалення (Chen B. et al., 2009). Лептин - адипокін, що пригнічує апетит та збільшує енергетичні витрати через взаємодію з рецепторами центру голоду та насичення. Рівень циркулюючого лептину відповідає кількості жирової тканини в організмі (Hajjar R. et al., 2009). Лептин, крім основної дії, має і інші фізіологічні ефекти: модулює імунну відповідь, збільшує продукцію прозапальних цитокінів, активує симпатичну нервову систему та підвищує артеріальний тиск, збільшує агрегаційні властивості тромбоцитів тощо (Hajjar R. et al., 2009; Loffreda S. et al., 1998).

Запропонований метод виконується наступним чином. Маса тіла пацієнтів вимірюється механічними вагами одразу при госпіталізації. За допомогою сантиметрової стрічки вимірюється окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховуються наступні показники: індекс маси тіла - співвідношення ваги тіла в кілограмах до квадрата зросту пацієнта в метрах. Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначається індексом "об'єм талії/об'єм стегон". Ожиріння фіксується при індексі маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$, абдомінальний тип ожиріння діагностується при умові, якщо індекс "об'єм талії/об'єм стегон" $>0,9$ у чоловіків та $>0,85$ у жінок (WHO, 1998).

Лакунарний тип інсульту визначається згідно з критеріями TOAST (Adams J., 1993). У пацієнтів діагностуються класичні клінічні лакунарні синдроми (виключно моторний геміпарез, виключно сенсорний синдром, сенсо-моторний синдром, атактичний геміпарез, синдром "дизартрія-незграбна рука") (Besson G. et al., 1993). Крім того, у пацієнтів не повинно бути фібриляції передсердь ні при госпіталізації, ні в анамнезі (згідно з медичною документацією), а дані нейровізуалізації повинні заперечувати вогнищеве ураження мозкової тканини або фіксувати стовбурові та субкортикальні ішемічні вогнища з діаметром не більше 1,5 см.

Дослідження концентрації адипонектину та лептину сироватки крові проводиться під час госпіталізації. Для цього з кубітальної вени забирається 5 мл крові. Зразки цільної крові центрифугуються при 3000 об./хв. протягом 5 хв., відбирається сироватка крові, яка заморожується і зберігається до аналізу при температурі -30°C . Дослідження концентрації адипонектину та лептину в сироватці крові проводиться за допомогою імуноферментного аналізу. Вимірювання рівня адипонектину проводиться з використанням тест-систем "AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit" (фірма "AssayPro" США), рівня лептину - з використанням тест-системи "DRG® Leptin ELISA" (фірма "DRG International, Inc." (США)) згідно з доданими інструкціями.

Рівень функціональної спроможності як "значимо знижений" розцінюється у випадках обмеження повсякденної життєдіяльності, що відповідає значенням індексу Бартелла менше 85 балів (пацієнти потребують сторонньої допомоги при прийомі їжі, при персональній гігієні, при одяганні, при ходьбі по сходах тощо) (Kay R., et al., 1997).

У пацієнтів з абдомінальним типом ожирінням, при значеннях співвідношення "концентрація адипонектину сироватки крові (мкг/мл)/концентрація лептину сироватки крові (нг/мл)" менше 2,0 прогнозують "значимо знижений" рівень функціональної спроможності згідно з індексом Бартелла через 90 діб після інсульту.

Застосування запропонованого способу прогнозування рівня функціональної спроможності після ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним типом ожиріння апробовано у неврологічному відділенні 1-ї МКЛ м. Полтави. Нами обстежено 9 пацієнтів обох статей віком від 54 до 65 років, що були госпіталізовані протягом першої доби від початку лакунарного інсульту.

Таблиця

Розподіл пацієнтів згідно з індексом Бартелла через 90 діб після інсульту

| Співвідношення "адипонектин / лептин» | Індекс Бартелла | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------|
| | ≥85 балів | <85 балів |
| >2,0 | 4 | 1 |
| <2,0 | - | 4 |
| Всього | 4 | 5 |

Таблиця демонструє, в осіб з абдомінальним ожирінням при значеннях співвідношення "адипонектин / лептин" менше 2,0 є дуже висока ймовірність розвитку "значимо зниженої" функціональної спроможності через 90 діб після лакунарного інсульту.

Таким чином, використання запропонованого способу дозволяє удосконалити критерії прогнозування рівня функціональної спроможності після лакунарних інсультів у пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння і може використовуватись з метою підвищення наукової обґрунтованості щодо оптимізації лікувальної тактики та реабілітаційних заходів у даного контингенту хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування рівня функціональної спроможності після первинних ішемічних лакунарних інсультів в осіб з абдомінальним ожирінням, що включає клінічне обстеження, проведення магнітної резонансної томографії головного мозку, який **відрізняється** тим, що при значеннях співвідношення "концентрація адипонектину сироватки крові (мкг/мл) в першу добу після інсульту/концентрація лептину сироватки крові (нг/мл) в першу добу після інсульту" менше 2,0 прогнозують розвиток "значимо зниженого" рівня функціональної спроможності (індекс Бартелла менше 85 балів) через 90 діб після захворювання.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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