

Изобретение относится к медицине, а именно к лечению неотложных состояний и может быть использовано для оценки состояний больных ишемическим инсультом головного мозга и профилактики или предупреждения различных осложнений у таких больных.

Исследование, выбранное нами в качестве прототипа, предлагает один из специфических диагностических тестов для оценки риска развития недостаточности кровоснабжения мозга при атеросклерозе определять липопропротеиды в плазме крови определенных классов в сравнении с нормой.

Недостаток известного решения состоит в том, что нет количественных данных по качественным показателям липидов и липопропротеидов. Способ не предусматривает определение количественных взаимоотношений качественных показателей. Главный недостаток известного способа заключается в том, что нет качественного анализа типов атерогенных факторов в соответствии с патогенетическими вариантами атерогенеза нарушений мозгового кровообращения.

В основу изобретения положено решение задачи оценки риска развития тромботических осложнений при ишемическом инсульте головного мозга.

Поставленная в изобретении задача решается тем, что в известном способе оценки риска развития тромботических осложнений при ишемическом инсульте головного мозга, включающем определение липидов и липопропротеидов различных классов в плазме крови и сравнение полученных показателей с нормой, согласно изобретения, определяют общий холестерин, холестерин липопропротеидов низкой плотности, холестерин липопропротеидов высокой плотности, триглицериды и коэффициент атерогенности и при увеличении уровня общего холестерина на 24% и более, холестерина липопропротеидов низкой плотности на 70% и более, коэффициента атерогенности на 150% и более при одновременном уменьшении триглицеридов на 60% и ниже, холестерина липопропротеидов высокой плотности на 70% и ниже и холестерина липопропротеидов очень низкой плотности на 60% и ниже у больных ишемическим инсультом головного мозга наблюдают развитие тромботических осложнений, причем

ХС ЛПОНП определяют по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \frac{\text{ТГ}}{5},$$

а **КА** по формуле:

$$\text{КА} = \frac{\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}},$$

где **ХС** - общий холестерин;

ТГ - триглицериды;

ХС ЛПНП - холестерин липопропротеидов низкой плотности;

ХС ЛПОНП - холестерин липопропротеидов очень низкой плотности;

ХС ЛПВП - холестерин липопропротеидов высокой плотности;

КА - коэффициент атерогенности.

Известно, что **ЛПВП** играют ведущую роль в удалении **ХС** из периферических тканей и транспорте его в печень для выведения из организма и препятствия отложения **ХС** в тканях.

Имеются сведения, что **ХС ЛПВП** может быть показателем атеросклероза и ишемической болезни сердца, причем, считается, что он в 8 раз чувствительнее, чем **ХС ЛПНП**.

Имеются сведения, что в качестве "предсказателя" атеросклероза и ишемической болезни сердца используют коэффициент атерогенности **КА**, представляющий собой соотношение суммы **ХС ЛПНП** и **ХС ЛПОНП** к **ХС ЛПВП**, или, иными словами, соотношение **ХС атерогенных ЛП** к **ХС антиатерогенных ЛП**.

Так, чем выше этот коэффициент, тем больше опасность развития или наличия ИБС (ишемической болезни сердца). Коэффициент атерогенности является еще более чувствительным показателем опасности развития ИБС, чем **ХС ЛПВП**.

Анализ вышеприведенных и других известных решений задач и позволил нам выделить совокупность качественных показателей липидов и липопропротеидов специфических для оценки риска развития тромботических осложнений при ишемическом инсульте головного мозга при решении поставленной в данном изобретении задачи.

Определены количественные данные по каждому из них и установлена взаимосвязь между количественными изменениями составляющих эту совокупность.

Заявляемый способ осуществляется следующим образом: у всех больных с церебральным ишемическим инсультом (с осложнениями и без них) и у 30 здоровых лиц в возрасте 50 - 75 лет, которые составили контрольную группу, изучают состояние липидного обмена в плазме крови. Для установления нарушений липидного обмена используют следующие показатели и расчетные данные: общий холестерин (**ХС**) плазмы крови, триглицериды (**ТГ**), холестерин липопропротеидов низкой плотности (**ХС ЛПНП**), холестерин липопропротеидов очень низкой плотности (**ХС ЛПОНП**), холестерин липопропротеидов высокой плотности (**ХС ЛПВП**) плазмы крови и коэффициент атерогенности.

При увеличении уровня общего **ХС** на 24% и более, **ХС ЛПНП** на 70% и более, коэффициента атерогенности на 150% и более при одновременном уменьшении **ТГ** на 60% и ниже, **ХС ЛПВП** на 70% и ниже и **ХС ЛПОНП** на 60% и ниже у больных ишемическим инсультом головного мозга наблюдалось развитие тромботических осложнений, причем, **ХС ЛПОНП** определяют по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \frac{\text{ТГ}}{5},$$

а холестериновый коэффициент атерогенности рассчитывают по формуле:

$$\text{КА} = \frac{\text{ХС ЛПНП} + \text{ХС ЛПОНП}}{\text{ХС ЛПВП}},$$

где **ХС** - общий холестерин;

ТГ - триглицериды;

ХС ЛПНП - холестерин липопропротеидов низкой плотности;

ТГ - триглицериды;

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности;

ХС ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности;

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности;

КА - коэффициент атерогенности.

Содержание **ХС, ТГ** и **ХС ЛПНП** определяют в плазме крови больных на автоанализаторе "Согона" (LKB, Швеция) с использованием ферментативных наборов "Boehrtinger Mann kelm" (ФРГ).

Заявляемый способ иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1. Больная А., и.б. №21555 в возрасте 61 года поступила в неврологическое отделение БСМП г.Харькова с жалобами на головокружение "системного" характера в виде вращения предметов по часовой стрелке, тошноту, рвоту, шаткость при ходьбе.

Анамнез болезни: заболела остро, в день поступления, когда почувствовала утром после сна вышеперечисленные жалобы. Ранее подобные явления не наблюдались.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное, нормостеник. Сердце - деятельность ритмичная, тоны звучные. Пульс - ЧСС - 68 удар. в 1 мин. АД - 150/85 мм рт.ст. Над легкими - везикулярное дыхание, живот мягкий, безболезненный, отеков нет, физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Отмечается мелкоразмашистый нистагм по горизонтали в обе стороны, ограничение взора вверх и в стороны, больше влево, положительный симптом Манна, окуловестибулярный феномен, Лицо симметрично, мышечная сила, тонус, все виды чувствительности не нарушены. Сухожильные рефлексы **Д-С**, промах при выполнении пальце-носовой и колено-пяточной пробы с двух сторон, адиадохокинез, больше слева.

Дополнительные данные: ЭКГ- синусовая брадикардия. Клинический анализ крови: НВ - 153 г/л, эритроциты - $5,165 \times 10^{12}/л$. Л - $7,2 \times 10^9/л$, СОЗ - 5 мм/час. Сахар крови - 3,14 ммоль/л. Анализ мочи клинический в пределах нормы. Биохимическое исследование крови: общий белок - 74 г/л, мочевины - 6,84 ммоль/л, креатинин - 0,07 мкм/л, билирубин - 15,36 мкм/л (общий), АлТ - 0,10, АсТ - 0,45, Показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови: протромбиновый индекс - 87%, фибриноген А - 5,55 г/л, фибриноген В ++, тромботест - в норме. Толерантность плазмы к гепарину - 15 мин. Рентгеноскопия ОГК - легкие и сердце в пределах нормы, Рентгенограмма черепа: обызвествление твердой мозговой оболочки в лобной области.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: обызвествление задней продольной связки в сегменте **С3-С4**, спондилоартроз **С4-С5**. Офтальмолог: зрачки **Д-С**, горизонтальный нистагм. На глазном дне: диски зрительных нервов четкие, умеренно расширены вены.

Диагноз: Ишемический инсульт в вертебрально-базилярном бассейне с вестибуло-атактическим синдромом и ликворно-венозной

дисциркуляцией. Церебральный атеросклероз. Деформирующий спондилез в шейном отделе позвоночника. Больной назначен традиционный курс лечения, эуфиллин, бромистый натрий, никотиновая кислота, кавинтон, сермион, трентал, витамин В₆, аминалон.

На фоне проводимой терапии через 7 дней состояние больной улучшилось: регрессировал нистагм, уменьшился вестибуло-атактический синдром, практически не отмечалось головокружения. Больную постепенно активизировали - начала присаживаться в постели, при этом ухудшения в самочувствии не отмечалось.

На 10 день от начала заболевания состояние больной резко ухудшилось: внезапно утром после сна у нее ослабели правые конечности, нарушилась речь. При объективном осмотре: состояние средней ст. тяжести, соматический статус без изменения. АД = 150/90 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС - пульс - 72 удара в 1 мин.

Неврологический статус: элементы моторной афафзии, менингеальных знаков нет. Нистагма нет. Парез нижнелицевой мускулатуры по центральному типу справа, девиация языка вправо, правосторонняя гемипарезия, мышечный тонус справа снижен. Сухожильные рефлексы **Д < С**, мышечная сила справа снижена: в руке до 2,5 - 3 баллов, в ноге - до 3 - 3,5 баллов. Брюшные рефлексы ниже справа, патологические стопные знаки справа, псевдобульбарный синдром.

Состояние липидного обмена: **ХС** - 305 мг/дл, или 8,01 ммоль/л - увеличен на 59%; **ТГ** - 97 мг/дл, или 1,04 ммоль/л - уменьшен на 46%; **ХС ЛПВП** - 31 мг/дл, или 0,99 ммоль/л - уменьшен на 38%, **ХС ЛПНП** - 251 мг/дл, или 6,53 ммоль/л - увеличен на 158%, **ХС ЛПОНП** - 19 мг/дл, или 0,49 ммоль/л - уменьшен на 49%, **КА** - 7 - увеличен на 318%.

Больной выставлен диагноз: повторный ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонним гемипарезом и элементами моторной афафзии и в вертебрально-базилярном бассейне с умеренным вестибуло-атактическим синдромом, ликворно-венозной дисциркуляцией. Церебральный атеросклероз. Деформирующий спондилез в шейном отделе позвоночника. В комплексе проводимой терапии: гепарин, липостабил, реоглюман.

Через 7 дней от повторного острого ишемического инсульта состояние больной улучшилось; выросла сила в правых конечностях и улучшилась речь. На 31 день от момента поступления в стационар в удовлетворительном состоянии больная выписана для продолжения лечения по месту жительства с хорошим восстановлением двигательной и речевой функций.

Пример 2. Больной Б., и.б. № 7994 поступил в неврологическое отделение БСМП г.Харькова в тяжелом состоянии. Жалоб высказать не удалось из-за отсутствия речи и понимания обращенной речи - явлений сенсомоторной афафзии. Анамнез болезни собран врачом СМП у соседей; заболел остро, в день поступления, когда внезапно, в день поступления развились слабость в правых конечностях, нарушилась речь на фоне повышенного АД до 190/110 мм рт.ст.

Объективно: состояние больного тяжелое. Сознание нарушено по продуктивному типу - периодически отмечается психомоторное возбуждение. Кожные покровы и видимые слизистые слегка иктеричны. В легких - жесткое дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы. Сердце - деятельность аритмична, тоны приглушены. Пульс = ЧСС - 78 ударов в мин. АД = 180/100 мм рт.ст. Печень увеличена на 2 попер. пальца. Пастозность голеней. Деятельность сфинктеров контролирует непостоянно.

Неврологический статус: сенсомоторная афазия. Поворот головы и глаз влево. Глазные щели $D = S$, фотореакции вялые, снижен роговичный рефлекс справа. Парез нижней лицевой мускулатуры справа. Девиация языка вправо. Правосторонняя гемиплегия со снижением мышечного тонуса, сухожильных рефлексов справа, правосторонняя гемигипестезия, брюшные рефлексы справа отсутствуют. Положительные симптомы Бабинского и Оппенгейма справа.

ЭХО-ЭС: смещения М-эха не обнаружено.

Люмбальная пункция: получен чистый, прозрачный, ликвор. При микроскопии - белок и цитоз в пределах нормы.

Был выставлен диагноз: Обширный ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонней гемиплегией и сенсомоторной афазией. Гипертоническая болезнь III ст. Церебральный атеросклероз. Дисциркуляторная энцефалопатия III ст. ИБС. Коронарокардиосклероз, мерцательная аритмия. НК IIA - Б степени. Помимо традиционной сосудистой терапии, больному назначен гепарин, антибактериальные препараты, сердечные гликозиды. Однако, в течение пяти дней от момента поступления в стационар состояние больного постепенно ухудшилось по соматическому статусу: стала нарастать дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность. По всему телу стали появляться обширные гематомы. При параклиническом исследовании стал нарастать билирубин до 85,5 мкм/л, мочевины - до 13,34 ммоль/л, нарушился гематокрит до 0,28, повысился сахар крови до 12,32 ммоль/л. При микроскопии мочевого осадка - появились эритроциты, цилиндры. Стала нарастать анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево - палочкоядерных лейкоцитов - 20%. ЭКГ: блокада правой ножки пучка Гиса, глубокий зубец S в I отведении, высокие зубцы R во II и III отведениях, выраженный зубец Q в III отведении, отрицательный зубец T в III отведении.

Состояние липидного обмена у больного были: **ХС** плазмы крови - 276 мг/дл, или 7,18 ммоль/л - увеличен на 42%, **ТГ** - 123 мг/дл, или 1,46 ммоль/л - уменьшен на 29%, **ХС ЛПВП** - 21 мг/дл, или 0,55 ммоль/л, увеличен на 66%, **ХС ЛПНП** - 229 мг/дл, или 5,95 ммоль/л, увеличен на 135%, **ХС ЛПОНП** - 25 мг/дл, или 0,65 ммоль/л - уменьшен на 32%, **КА** - 12, увеличен на 445%.

Клинико-параклиническая характеристика позволила заподозрить у больного развитие ДВС-синдрома с тромбозом легочной артерии.

Пример 3. Больной Н., и.б. №550, поступил в неврологическое отделение БСМП с явлениями сенсомоторной афазии, из-за которой контакт с больным затруднен. Со слов врача СМП заболел остро, в день поступления, когда на фоне АД

140/80, дискомфорта в области сердца появились отсутствие речи и не понимание обращенной речи.

Объективно: состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Над легкими - бронхиальное дыхание. АД = 140/80 мм рт.ст. Пульс - 80 ударов в 1 мин. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Деятельность сфинктеров контролирует.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет, Сенсомоторная афазия, Парез лицевой мускулатуры справа по центральному типу. Язык по средней линии. Умеренно выраженный правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы в правой руке до 4 баллов, в правой ноге - до 4,5 баллов и легким снижением мышечного тонуса справа, незначительной анизорефлексией, $D > S$, легкой гемигипестезией справа и намеком на симптом Бабинского справа. Брюшные рефлексы справа ниже, чем слева.

Диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с сенсомоторной афазией и умеренным правосторонним гемипарезом. Церебральный атеросклероз. ИБС. Стабильная стенокардия II ф.к. Кардиосклероз. Мерцательная нормосистолия.

Данные дополнительных исследований: рентгеноскопия ОГК - в пределах нормы. ЭКГ: мерцательная аритмия, мерцание предсердий. Анализ крови клинический и анализ мочи клинический в пределах нормы. Сахар крови - 5,6 ммоль/л. Биохимическое исследование крови: общий белок - 76, мочевины - 6,0 ммоль/л, креатинина - 0,052 мкм/л. Показатели свертывающей системы крови: Протромбиновый индекс - 85%, фибриноген А - 3,55. АВР - 47,5.

Показатели липидного обмена плазмы крови: **ХС** - 262 мг/дл, или 6,81 ммоль/л - увеличен на 35%, **ТГ** - 95 мг/дл, или 1,08 ммоль/л - уменьшен на 47%, **ХС ЛПВП** - 37 мг/дл, или 0,96 ммоль/л - уменьшен на 39%, **ХС ЛПНП** - 206 мг/дл, или 5,36 ммоль/л - увеличен на 111%, **ХС ЛПОНП** - 19 мг/дл (0,49 ммоль/л) - уменьшен на 48%, **КА** - 6,1 - увеличен на 177%.

На 15 день заболевания у больного появились интенсивные боли в правой ноге. При осмотре сосудистым хирургом выявлено, что правая нога побелела, стала холодной на ощупь, отмечается резкое снижение пульса на правой бедренной артерии, отсутствие пульса на подколенной артерии и на артериях стопы. Выставлен диагноз: Эмболия правой бедренной артерии. Острая ишемия II степени. Назначены фибринолитические препараты, прямые антикоагулянты, препараты, улучшающие микроциркуляцию, реологию крови, сосудистые препараты, липостабил, витамин Е. После проведенного консервативного лечения состояние улучшилось, исчезла ишемия. С регрессом очаговой неврологической симптоматики и острой сосудистой патологии больной в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

Анализ полученных изменений **ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП** в плазме крови у доноров и у больных с ишемическим инсультом головного мозга, у которых развились

тромботические осложнения, а также данные КА представлены нами в табл.1. В табл.2 приведены данные изменения липидного обмена в плазме у больных ишемическим инсультом без тромботических осложнений и у доноров (контрольная группа).

В табл.3 приведено сравнение изменений содержания липидов (ХС, ТГ), холестерина липопротеидов (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) и КА в % у больных с ишемическим инсультом головного мозга без тромботических осложнений и у больных с церебральным ишемическим инсультом с тромботическими осложнениями.

При пересчете единицы системы МКСА (мг/дл) в систему СИ (ммоль/л): (ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП) $\times 0,026$, а ТГ $\times 0,0114$ (Хлялевский Ю.В., Усятенко С.К. - К.: Здоров'я, 1984. - С.120 (конкретно с.108 - 113).

Как видно из табл.1, при тромботических осложнениях у больных с ишемическим инсультом выявлены существенные нарушения в липидном и липопротеидном составе плазмы крови ($P < 0,01$), характеризующиеся увеличением уровня ХС на 24% - 83%, ХС ЛПНП на 70 - 201% и КА на 150% - 450% при одновременном уменьшении содержания ТГ на 28% - 61%, ХС ЛПВП - на 28 - 70% и ХС ЛПОНП на 32 - 62%.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что наряду с увеличением в содержании в плазме крови у больных с тромботическими осложнениями при ишемическом церебральном инсульте атерогенных липидов и ЛП, у них отмечается уменьшение антиатерогенных ЛПВП и, особенно увеличение ХС ЛПНП (на 70 - 201%) и соотношение ХС атерогенных ЛП к ХС антиатерогенных ЛП (увеличение КА на 150 - 450%).

Таким образом, полученная характеристика изменений липидов и липопротеидов в плазме крови у больных с тромботическими осложнениями высоко информативна и может быть использована в качестве надежного метода определения риска развития тромботических осложнений у больных с ишемическим инсультом головного мозга.

Помимо этого, определение комплекса липидов и содержания ХС липопротеидов различных классов имеет важное лечебно-профилактическое значение, так как включение вышеописанного метода исследования в комплекс традиционных параклинических исследований больных с церебральным ишемическим инсультом, позволит существенно улучшить диагностику риска развития тромботических осложнений и предотвратить, в ряде случаев, их развитие путем включения а комплекс сосудистых мероприятий адекватную дозу прямых антикоагулянтов, венотоников, дезагрегантов, тромболитиков, препаратов, улучшающих микроциркуляцию и стабилизирующих липидный обмен, как с профилактической, так и с лечебной целью.

Это в значительной степени способствует уменьшению тромботических осложнений, летальности при них и уменьшения

инвалидизации больных с ишемическим инсультом головного мозга.

Изменение липидного обмена у больных с ишемическим инсультом без тромботических осложнений

Плазма крови	Контрольная группа в ед. МКСА (мг/дл)	Контрольная группа в системе СИ (ммоль/л)	Б-ные с тромботическими осложнениями (мг/дл)
ХС	194,2 \pm 4,0	5,05 \pm 0,10	240-355
ТГ	179,6 \pm 8,8	2,05 \pm 0,10	129-70
ХС ЛПВП	61,1 \pm 1,8	1,58 \pm 0,05	44-18
ХС ЛПОНП	36,8 \pm 2,3	0,96 \pm 0,06	25-14
ХС ЛПНП	97,5 \pm 4,1	2,54 \pm 0,11	166-293
КА	2,2 \pm 0,12	2,2 \pm 0,12	5,5-12

Изменение липидного обмена у больных с ишемическим инсультом с тромботическими осложнениями

Плазма крови	Контроль в системе СИ мг/дл	Контроль в системе СИ (ммоль/л)	Б-ные с ишемическим инсультом (мг/дл)
ХС	194,2 \pm 4,0	5,05 \pm 0,10	221-238
ТГ	179,6 \pm 8,8	2,05 \pm 0,10	134-170
ХС ЛПВП	61,1 \pm 1,8	1,58 \pm 0,05	46-56
ХС ЛПОНП	36,8 \pm 2,3	0,96 \pm 0,06	27-34
ХС ЛПНП	97,5 \pm 4,1	2,54 \pm 0,11	145-162
КА	2,2 \pm 0,12	2,2 \pm 0,12	3,9-4,1

Т а б л и ц а 3

Сравнение изменений содержания липидов, холестерина, липопротеидов и КА в % у больных с ишемическим инсультом головного мозга с тромботическими осложнениями и у больных с церебральным ишемическим инсультом без тромботических осложнений по сравнению с контрольной группой

Плазма крови	Изменения липидов и ХС ЛП у больных с тромботическими осложнениями при ИИ головного мозга	Изменения липидов и ХС ЛП у больных без тромботических осложнений при ИИ головного мозга в %
ХС ТГ ХС ЛПВП ХС ЛПОНП ХС ЛПНП КА	увелич. на 24%-83% уменьш. на 28%-61% уменьш. на 28%-70% уменьш. на 32%-62% уменьш. на 70%-201% увелич. на 150%-450%	увелич. на 14%-23% уменьш. на 5%-26% уменьш. на 9%-25% уменьш. на 7%-27% уменьш. на 49%-66% увелич. на 75%-123%