

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 21626

(13) С1

(46) 2018.02.28

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

G 01N 33/48 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ИНФАРКТА МОЗГА

(21) Номер заявки: а 20150502

(22) 2015.10.23

(43) 2017.06.30

(71) Заявители: Тименова Светлана Васильевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Ляликов Сергей Александрович; Кулеш Сергей Демьянович (ВУ)

(72) Авторы: Тименова Светлана Васильевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Ляликов Сергей Александрович; Кулеш Сергей Демьянович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Тименова Светлана Васильевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Ляликов Сергей Александрович; Кулеш Сергей Демьянович (ВУ)

(56) RU 2195671 C1, 2002.
WO 2014/195698 A1.
SU 1596249 A1, 1990.
SU 1686358 A1, 1991.
UA 20618 A, 1998.
KZ 15238 A, 2005.
RU 2287821 C1, 2006.

(57)

Способ дифференциальной диагностики нетравматического внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга, включающий исследование спинномозговой жидкости, **отличающийся** тем, что в спинномозговой жидкости определяют концентрации триптофана K_T и серотонина K_C в нмоль/л, рассчитывают коэффициент K по формуле:

$$K = \frac{K_T}{1000 \cdot K_C},$$

и при значении K , равном 0,59 или более, диагностируют нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, а при значении K менее 0,59 - инфаркт мозга.

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может использоваться для диагностики нетравматического внутримозгового кровоизлияния (ВМК).

Внезапное возникновение очаговых неврологических симптомов предполагает прежде всего их сосудистое происхождение (до установления других причин) и диагноз "мозговой инсульт". ВМК (или геморрагический инсульт) и инфаркт мозга (или ишемический инсульт) являются основными типами мозгового инсульта и составляют около 15 и 80 % (соответственно) среди всех случаев. На основании только клинических данных невозможно точно установить, вызваны симптомы ишемией или кровоизлиянием. Основным методом дифференциальной диагностики является нейрорадиологическое исследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография, КТ/МРТ) [1].

Однако в ряде случаев проведение КТ/МРТ затруднено и используется люмбальная пункция. При отсутствии в спинномозговой жидкости (СМЖ) примеси крови диагностируют ишемический инсульт, при наличии примеси крови - ВМК. Однако в 10-15 % случа-

ев при ВМК примесь крови в СМЖ отсутствует, что может приводить к ошибкам в диагностике и тактике ведения пациента.

Наиболее близким к заявляемому является способ дифференциальной диагностики геморрагического и ишемического инсульта, в котором авторы предлагают проводить дифференциальный диагноз определением соотношения антител к основному белку миелина в ликворе с помощью иммуноферментного анализа по оптической плотности и при среднем значении коэффициента оптической плотности $0,268 \pm 0,45$ оптических единиц диагностируют ишемический инсульт, при среднем значении $0,446 \pm 0,35$ оптических единиц диагностируют геморрагический инсульт [2].

К недостаткам и ограничениям способа относится отсутствие указания на учет общего анализа ликвора (наличие или отсутствие примеси крови), а также недостаточная статистическая обоснованность способа (95 % доверительные интервалы (ДИ) в группах перекрываются, в качестве уровней показателей для принятия диагностического решения указаны средние значения, не рассчитаны чувствительность и специфичность способа).

Задача изобретения - разработать статистически обоснованный доступный способ дифференциальной диагностики ВМК и инфаркта мозга при отсутствии примеси крови в анализе СМЖ.

Поставленная задача решается путем исследования СМЖ пациента с мозговым инсультом, при этом отличием является то, что в СМЖ определяют концентрации триптофана K_t и серотонина K_c в нмоль/л, рассчитывают коэффициент K по формуле:

$$K = \frac{K_t}{1000 \cdot K_c},$$

и при K , равном 0,59 или более, диагностируют нетравматическое внутримозговое кровоизлияние, а при значении K менее 0,59 - инфаркт мозга.

Способ осуществляют следующим образом. В первые 72 ч от начала инсульта у пациента при поясничном проколе забирают пробу СМЖ. В случае отсутствия примеси крови в СМЖ определяют содержание триптофана и серотонина (в нмоль/л) методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по природной флуоресценции [3]. При значении коэффициента $K > 0,59$ диагностируют нетравматическое ВМК, а при значении менее 0,59 - инфаркт мозга.

Способ был разработан на основе анализа результатов исследования 105 пациентов с ВМК, проходивших стационарное лечение в учреждениях здравоохранения г. Гродно в 2009-2011 гг. Диагноз ВМК соответствовал международным критериям и был верифицирован по данным КТ/МРТ/аутопсии. Группу сравнения составили 19 пациентов с инфарктом мозга без признаков геморрагической трансформации по данным КТ/МРТ/аутопсии и без примеси крови в анализе СМЖ. Установлено, что содержание серотонина достоверно ниже, а содержание триптофана и значение коэффициента K достоверно выше при ВМК по сравнению с инфарктом мозга. При этом различия сохранялись при анализе в подгруппе ВМК без примеси крови в СМЖ (таблица).

Содержание триптофана и серотонина в СМЖ пациентов с ВМК[#] и инфарктом мозга

Показатель	Пациенты с ВМК [#]		Пациенты с инфарктом мозга	
	Me	ИКР	Me	ИКР
Триптофан, нмоль/л	4812*	3128-6357	1110	710-2015
Серотонин, нмоль/л	2,08**	1,77-2,44	3,60	2,98-3,99
K	2,38***	1,32-3,25	0,35	0,21-0,48

Примечание [#] - подгруппа пациентов (n = 17) без примеси крови в СМЖ; Me - медиана, ИКР - интерквартильный размах; * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,002$; *** - $p > 0,00001$.

При разработке способа дифференциальной диагностики был выполнен ROC-анализ. Установлено, что при концентрации серотонина в СМЖ $\geq 2,60$ нмоль/л можно диагностировать инфаркт мозга с чувствительностью 94 % и специфичностью 83 %, площадь под ROC-кривой 0,88 (95 % ДИ 0,71-1,00, $p = 0,001$). Также с помощью ROC-анализа установлено, что при концентрации триптофана в СМЖ ≥ 2207 нмоль/л можно диагностировать ВМК с чувствительностью 92 % и специфичностью 89 %, площадь под ROC-кривой 0,90 (95 % ДИ 0,75-1,00, $p < 0,001$). Однако наиболее высокой диагностической значимостью обладает коэффициент К. С помощью ROC-анализа установлено, что при значении коэффициента К в СМЖ $\geq 0,59$ можно диагностировать ВМК с чувствительностью 100 % и специфичностью 89 %, площадь под ROC-кривой 0,99 (95 % ДИ 0,96-1,00, $p < 0,001$) (фигура). ROC-анализ показывает, что при значении К = 0,59 различия групп проявляются с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности.

На фигуре показана характеристическая ROC-кривая для дифференцирования ВМК и инфаркта мозга по значению коэффициента К.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1.

Пациентка Г., 72 года, поступила в стационар 25.01.2011. В неврологическом статусе моторная афазия, угнетение сознания (10 баллов по шкале комы Глазго), правосторонний гемипарез. Произведена люмбальная пункция: ликвор чистый, прозрачный, при микроскопии эритроциты не определяются. Диагноз при поступлении: "инфаркт мозга". Значение коэффициента К = 1,56, что позволяет диагностировать ВМК. После проведения КТ выявлено глубокое латеральное кровоизлияние в левое полушарие головного мозга.

Пример 2.

Пациентка К., 50 лет, поступила в стационар 27.10.2011. В неврологическом статусе моторная афазия, угнетение сознания (10 баллов по шкале комы Глазго), левосторонний гемипарез. Произведена люмбальная пункция: ликвор чистый, прозрачный, при микроскопии эритроциты не определяются. Диагноз при поступлении: "инфаркт мозга". Значение коэффициента К = 0,15, что позволяет подтвердить диагноз "инфаркт мозга". После проведения КТ выявлен инфаркт мозга в правом каротидном бассейне.

Приведенные примеры подтверждают эффективность предлагаемого способа. Преимущества предлагаемого способа по сравнению с прототипом:

- учитывает результат общего анализа СМЖ (отсутствие примеси крови);
- имеется четкий уровень показателя для принятия диагностического решения;
- рассчитаны чувствительность (100 %) и специфичность (89 %) способа, площадь под ROC-кривой (0,99, 95 % ДИ 0,96-1,00, $p < 0,001$).

Таким образом, предлагаемый способ позволяет проводить дифференциальную диагностику нетравматического внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга при отсутствии примеси крови в анализе СМЖ в условиях недоступности выполнения КТ/МРТ, что приводит к возможности выбора оптимальной тактики ведения пациента.

Источники информации:

1. Intracerebral Hemorrhage // Eds. J.R.Carhuapoma, S.A.Mayer, D.F.Hanley. - Cambridge: Cambridge University Press, 2010. - P. 34-35.
2. Патент РФ 2195671, МПК (2002) G 01N 33/535, G 01N 33/53, G 01N 33/52, 2002.
3. Дорошенко Е.М. Формирование фонда биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Институт радиобиологии АН Беларуси. - Минск, 1994. - С. 8-9.

