



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61B 5/165 (2021.02); G01N 33/6896 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020139168, 30.11.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.11.2020

Дата регистрации:
28.05.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.11.2020

(45) Опубликовано: 28.05.2021 Бюл. № 16

Адрес для переписки:
634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ФГБОУ
ВО СибГМУ Минздрава России

(72) Автор(ы):

Королева Екатерина Сергеевна (RU),
Алифинова Валентина Михайловна (RU),
Казаков Станислав Дмитриевич (RU),
Бразовская Наталия Георгиевна (RU),
Иванова Светлана Александровна (RU),
Левчук Людмила Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2731177 C1, 31.08.2020. RU
2517471 C1, 27.05.2014. RU 2466396 C1,
10.11.2012. RU 2336825 C1, 27.10.2008. RU
2324941 C1, 20.05.2008. RU 2217754 C1,
27.11.2003. RU 2585139 C1, 27.05.2016. ВУ 13494
C1, 30.08.2010. СОРОКИНА Е.Г. и др. Белок
S100В и аутоантитела к нему в диагностике
повреждений мозга при черепно-мозговых
травмах у детей. Журнал (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования вероятности летального исхода в 14-дневный период острого ишемического инсульта головного мозга

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может быть использовано для прогнозирования вероятности летального исхода в 14-дневный период острого ишемического инсульта головного мозга. Проводят определение в венозной крови сывороточной концентрации нейронспецифического белка S100-β на 2-е сутки ишемического инсульта и оценку уровня сознания пациента по шкале комы Глазго (GCS). Вероятный прогноз летального исхода рассчитывают по формуле $Y = 1/(1 + e^{-(16,703 - 1,395 * GCS + 0,123 * S100-β)})$, где Y - вероятность летального исхода; e - математическая константа, равная 2,71828; GCS - уровень сознания пациента по шкале комы Глазго, баллы; S100-β -

сывороточная концентрация нейронспецифического белка, мкг/л. При значении Y, равном или больше 0,1, прогнозируют высокую вероятность летального исхода и неблагоприятный для жизни прогноз. При значении Y меньше 0,1 - низкую вероятность летального исхода и благоприятный для жизни прогноз. Способ обеспечивает возможность повышения точности прогноза благоприятного и/или неблагоприятного для жизни исхода в первые 14 дней острого периода ишемического инсульта за счет определения клинических и лабораторных маркеров повреждения ткани мозга: сывороточной концентрации нейронспецифического белка S100-β и оценки уровня сознания пациента по шкале комы Глазго

(GCS), создания логистической регрессионной модели - новой простой и высокоинформативной математической прогностической модели,

позволяющей стратифицировать пациентов в группу с высоким риском летального исхода в указанный временной период. 2 ил., 3 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

Неврологии и психиатрии. 2010, 8, стр.30-35.

R U 2 7 4 8 6 8 5 C 1

R U 2 7 4 8 6 8 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 5/165 (2021.02); *G01N 33/6896* (2021.02)(21)(22) Application: **2020139168, 30.11.2020**(24) Effective date for property rights:
30.11.2020Registration date:
28.05.2021

Priority:

(22) Date of filing: **30.11.2020**(45) Date of publication: **28.05.2021** Bull. № 16

Mail address:

**634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, FGBOU
VO SibGMU Minzdrava Rossii**

(72) Inventor(s):

**Koroleva Ekaterina Sergeevna (RU),
Alifirova Valentina Mikhailovna (RU),
Kazakov Stanislav Dmitrievich (RU),
Brazovskaia Nataliia Georgievna (RU),
Ivanova Svetlana Aleksandrovna (RU),
Levchuk Liudmila Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

FGBOU VO SibGMU Minzdrava Rossii (RU)(54) **METHOD FOR PREDICTING THE PROBABILITY OF FATAL OUTCOME IN 14-DAY PERIOD OF ACUTE ISCHEMIC STROKE OF THE BRAIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; neurology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to neurology, it can be used to predict the probability of a fatal outcome in the 14-day period of an acute ischemic stroke of the brain. The serum concentration of the neuron-specific protein S100-β in the venous blood is determined on the 2nd day of ischemic stroke and the level of patient's consciousness is evaluated according to the Glasgow coma scale (hereinafter – GCS). The probable prognosis of a fatal outcome is calculated by the formula $Y = 1/(1 + e^{- (16,703-1,395 \cdot GCS + 0,123 \cdot S100-\beta)})$, where Y is the probability of a fatal outcome; e is a mathematical constant equal to 2.71828; GCS is the level of patient's consciousness on the Glasgow coma scale, points; S100-β is serum concentration of neuron-specific protein, mcg/l. If the Y value is equal to or greater than 0.1, a

high probability of a fatal outcome and an unfavorable prognosis for life are predicted. If the Y value is less than 0.1, it means a low probability of a fatal outcome and a favorable prognosis for life.

EFFECT: method makes it possible to increase the accuracy of predicting a favorable and/or unfavorable outcome for life in the first 14 days of the acute period of ischemic stroke by determining clinical and laboratory markers of brain tissue damage: serum concentration of the neuron-specific protein S100-β and assessing the level of patient's consciousness on the Glasgow coma scale (GCS), creating a logistic regression model – a new simple and highly informative mathematical prognostic model that allows stratifying patients into a group with a high risk of a fatal outcome in the specified time period.

1 cl, 2 dwg, 3 tbl, 2 ex

RU 2 748 685 C1

RU 2 748 685 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к неврологии, и касается прогнозирования исхода (летального или благоприятного для жизни) в первые 14 дней острого ишемического инсульта путем определения сывороточной концентрации нейронспецифического белка S100-β на 2-е сутки ишемического инсульта и оценки уровня сознания пациента по шкале комы Глазго.

Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта по определению в периферической венозной крови среднего уровня CD95-лимфоцитов в % на 1-й и 21-й день от начала ишемического инсульта. При значении уровня CD95-лимфоцитов на 1-й день более $7,2 \pm 2,8\%$ и возврате к норме на 21-й день прогнозируют благоприятный исход. В случаях, когда уровень CD95-лимфоцитов выше $7,2 \pm 2,8\%$ и сохранении среднего уровня показателя на 21-й день прогнозируют благоприятный прогноз для жизни и неблагоприятный для восстановления неврологического дефицита. При значении среднего показателя CD95-лимфоцитов выше $29,12 \pm 3,1\%$ прогнозируют неблагоприятный прогноз для жизни [RU 2236685]. Недостатками аналога, имеющими отношение к решаемой технической задаче, являются технически сложное его выполнение и потребность в высококвалифицированном специалисте, что снижает возможность широкого использования метода, а также то, что методика позволяет прогнозировать исход церебральной ишемии уже в конце острого периода (после 21-го дня), тогда как с клинической точки зрения наиболее актуально определить вероятность летальности в острейший период инсульта (первые 2-4 суток) для выбора тактики лечения и ранней реабилитации пациента сразу после дебюта заболевания.

Известен также способ прогнозирования исхода ишемического инсульта по оценке пациента по шкале NIH и данных КТ-перфузии [RU 2585139]. Проводят оценку общего балла по шкале инсульта NIH и осуществляют КТ-перфузию головного мозга в первые сутки острого периода заболевания. При проведении КТ-перфузии определяют общую площадь ишемии, состоящую из площади инфаркта и площади пенумбры, а также мозговой кровоток в области пенумбры. При получении общего балла по шкале инсульта NIH более 12, общей площади ишемии более 3170 мм^2 и уровня снижения мозгового кровотока (CBF) в пенумбре менее $24,3 \text{ мл/100 г/мин}$ прогнозируют тяжелый функциональный исход острого ишемического инсульта. Недостатком данного метода является малая его информативность относительно пациентов, у которых площадь ишемии будет менее 3170 мм^2 , а уровень снижения мозгового кровотока (CBF) в пенумбре более $24,3 \text{ мл/100 г/мин}$. Несомненно площадь ишемии и уровень снижения мозгового кровотока (CBF) в пенумбре ассоциированы с тяжестью ишемического инсульта, но не менее важна локализация очага поражения. Например, пациенты с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне и относительно небольшим очагом ишемии в области ствола головного мозга зачастую имеют неблагоприятный прогноз.

Наиболее близким к заявляемому техническому решению по технической сущности и достигаемому техническому результату является способ прогнозирования исхода ишемического инсульта путем определения в сыворотке крови пациента уровня лиганда растворимого члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (sFasL) и растворимого рецептора Fas (sFas) (sFasL/sFas). При соотношении концентраций sFasL/sFas, меньшем или равном $2,41 \pm 0,26$, прогнозируют благоприятный исход ишемического инсульта, при большем $2,67$ – неблагоприятный исход [RU 2517471]. Описанный способ принят за прототип изобретения. Недостатки способа: приведенные биомаркеры (sFasL/sFas) не отражают специфического поражения ткани головного мозга и повышаются при развитии других патологических состояний, в частности, при ряде онкологических

заболеваний, инфаркте миокарда и любом системном воспалительном процессе. В предложенном нами способе прогнозирования исхода (летального или благоприятного для жизни) острого ишемического инсульта в качестве лабораторного биомаркера используется нейронспецифический белок S100-β. Это не только глиальный биомаркер, но и маркер генерализованного повреждения гематоэнцефалического барьера и поражения ткани мозга, наиболее изученный и вошедший в лабораторную диагностику благодаря своей нейроспецифичности. Содержание белка S100-β в сыворотке крови в норме составляет менее 0,2 мкг/л. О развитии у пациента церебральной ишемии свидетельствует его содержание более 0,5 мкг/л. Данные мировых исследований подтверждают, что сывороточный белок S100-β является биомаркером для дифференциальной диагностики ишемического инсульта. При этом чувствительность S100β для выявления инсульта составила 94,4%, специфичность – 31,8% [Purrucker JC et al (2014)]. После инсульта рост концентрации S100-β начинается в период первых 8 часов и ее повышение сохраняется в течение 72 часов, при этом концентрация S100-β коррелирует с объемом повреждения и неврологическими последствиями инсульта [Ahmad et al., 2012. Sarhad J. Agric., 28 (1): 69-74]. Наиболее выраженная корреляция с отдаленным функциональным исходом и объемом очага наблюдается для концентрации, полученной в интервале 48–72 часов от начала симптомов. Поэтому в предложенном нами способе, уровень биомаркера в периферической крови определяется на 2-е сутки инсульта. Кроме того, сывороточная концентрация S100-β не зависит от возраста и пола, не изменяется при передозировке алкоголя, умеренной почечной дисфункции или гемолизе. Еще одним недостатком прототипа является то, что при прогнозировании не учитываются данные клинической тяжести пациента, такие как уровень сознания, отражающий степень повреждения при снижении перфузии кислорода в тканях головного мозга при инсульте. Таким образом, предложенный способ прогнозирования устраняет недостатки прототипа.

Технической задачей изобретения является создание новой простой и высокоинформативной математической прогностической модели, способной повысить точность прогноза благоприятного и/или неблагоприятного для жизни исхода в первые 14 дней острого периода ишемического инсульта, позволяющей стратифицировать пациентов в группу с высоким риском летального исхода в указанный временной период.

Поставленная задача решена путем определения клинических и лабораторных маркеров повреждения ткани мозга, к которым относятся сывороточная концентрация нейронспецифического белка S100-β в периферической венозной крови на 2-е сутки ишемического инсульта и оценка уровня сознания пациента по шкале комы Глазго (GCS).

С целью прогнозирования благоприятного и/или неблагоприятного для жизни исхода в первые 14 дней острого ишемического инсульта проведено статистическое моделирование при помощи логистического регрессионного анализа. Предварительный отбор предикторов модели проводился при помощи ROC-анализа, для построения модели применялись признаки, для которых значение AUC (площадь под ROC-кривой) было значимо выше 0,5.

При построении модели рассматривались данные 105 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступившие в стационар в течение первых 24 часов от начала острого нарушения мозгового кровообращения. Из них 25 пациентов с летальным исходом до 14-го дня инсульта и 80 пациентов, выживших в 14-ти дневный период. Пациентам не проводился системный тромболизис или тромбоэкстракция.

Набор предикторов для построения модели включал следующие характеристики, описываемые на 2-е сутки инсульта:

- оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта национального института здоровья NIHSS (баллы),
- 5 - оценка уровня сознания по шкале комы Глазго GCS (баллы),
- концентрация мозгового нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови (пг/мл),
- концентрация фактора роста нервов NGF в сыворотке крови (пг/мл),
- концентрация нейрон-специфической енолазы NSE (мк/гл) в сыворотке крови,
- 10 - концентрация белка S100-β (пг/мл) в сыворотке крови,
- концентрация основного белка миелина MBP (пг/мл) в сыворотке крови,
- концентрация глиального фибриллярного кислого белка GFAP (нг/мл) в сыворотке крови.

Кроме того, в числе потенциальных предикторов рассматривались данные анамнеза:

- 15 - пол,
- возраст,
- длительность гипертонической болезни (лет),
- наличие ишемической болезни сердца,
- перенесенный инфаркт миокарда,
- 20 - фибрилляция предсердий,
- стентирование и искусственные клапаны сердца,
- патология системы гомеостаза,
- степень ожирения,
- дислипидемия,
- 25 - сахарный диабет
- длительность сахарного диабета (лет).

Взаимосвязь отобранных характеристик с летальным исходом оценена при помощи ROC-анализа (таб. 1) - в качестве потенциальных предикторов для построения модели прогнозирования летального исхода были отобраны те характеристики, для которых площадь под ROC-кривой была значимо выше 0,5: длительность гипертонической болезни, фибрилляция предсердий, дислипидемия, оценка уровня сознания по шкале комы Глазго GCS (баллы), оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта национального института здоровья NIHSS (баллы), концентрация мозгового нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови (пг/мл), концентрация нейрон-специфической енолазы NSE (мк/гл) в сыворотке крови, концентрация белка S100-β (пг/мл) в сыворотке крови, концентрация глиального фибриллярного кислого белка GFAP (нг/мл) в сыворотке крови.

На основании набора выбранных предикторов методом пошагового отбора переменных в модель выполнен логистический регрессионный анализ, позволивший построить статистически значимую модель ($\chi^2=64,9$, $p<0,001$), коэффициент R^2 Найджелкерка которой равен 0,69, что свидетельствует о достаточно высоком качестве подгонки модели.

В процессе пошагового отбора переменных логистической регрессионной модели были признаны статистически не значимыми для прогнозирования исхода и не были включены в модель следующие из отобранных признаков: длительность гипертонической болезни, фибрилляция предсердий, дислипидемия, оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта национального института здоровья NIHSS (баллы), концентрация мозгового нейротрофического фактора BDNF в сыворотке

крови (пг/мл), концентрация основного белка миелина МВР (пг/мл) в сыворотке крови, концентрация глиального фибриллярного кислого белка GFAP (нг/мл) в сыворотке крови (таб. 2).

Значимо связанными с исходом оказались предикторы GCS ($p < 0,001$) и S100- β ($p = 0,005$). При этом увеличение количества баллов по шкале комы Глазго GCS ассоциировано с уменьшением шансов летального исхода (ОШ 0,248, 95% ДИ ОШ 0,128; 0,478), а увеличение сывороточной концентрации белка S100- β в периферической крови – с повышением шансов летального исхода (ОШ 1,131, 95% ДИ ОШ 1,039; 1,231) (таб. 3).

Уравнение (решающее правило) модели выглядит следующим образом:

$$\text{Вероятность летального исхода (Y)} = 1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * \text{GCS} + 0,123 * \text{S100-}\beta)}) \quad (1).$$

Летальный исход прогнозируется при значениях вероятности, больших или равных величине 0,5, благоприятный прогноз – при значениях вероятности, меньших 0,5.

Построенная модель продемонстрировала удовлетворительное качество классификации: чувствительность 72,0%, специфичность 93,8%.

При помощи ROC-анализа выполнена корректировка значения точки отсечения рассчитанного значения вероятности летального исхода. Это позволило улучшить результаты классификации: новому значению точки отсечения вероятности летального исхода, равному 0,1, соответствуют чувствительность 92% и специфичность 83%.

Графическое изображение качества бинарного классификатора, построенного на основе логистической регрессионной модели представлено на рис.1.

Способ прогнозирования исхода в 14-дневный период острого ишемического инсульта головного мозга заключается в следующем:

– Забор биологического материала (венозной крови из локтевой вены в пробирки типа Vacuette с активатором образования сгустка - SiO₂) у пациента с острым ишемическим инсультом, поступившего стационар не ранее 48 часов и не позднее 72 часов от начала заболевания (2-е сутки).

– В качестве исследуемого материала используется сыворотка крови, получаемая по стандартной методике отделением эритроцитов центрифугированием, без следов гемолиза.

– Определение концентрации нейронспецифического белка S100- β проводят «Сэндвич» - методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DY1820-05 Human S100B DuoSet ELISA производства «R&D Systems» (США). Удаление несвязавшихся компонентов реакционной смеси осуществляется с помощью автоматического микропланшетного промывателя WellWash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Результаты ИФА оцениваются на автоматическом микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek Instruments, США) при длине волны 450 нм. Конечные результаты выражаются в пг/мл - единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества.

– Уровень сознания у пациента с острым ишемическим инсультом оцениваем по шкале комы Глазго (GCS) в баллах.

– Прогнозирование вероятности летального исхода перенесенного инсульта в 14-дневный период выполняется при помощи решающего правила, полученного методом логистического регрессионного анализа.

– Расчет вероятности летального исхода проводится по формуле (1), при этом в формулу должны быть подставлены значения характеристик уровня сознания пациента по шкале комы Глазго (GCS) в баллах и концентрации нейронспецифического белка

S100-β, измеренные на 2-е сутки инсульта:

- Вероятность летального исхода (Y) = $1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * GCS + 0,123 * S100-\beta)})$.
- Рассчитанное значение сравнивается с точкой отсечения.

5 Сущность предложенного изобретения поясняется рис. 2, где изображены области значений функции вероятности летального исхода для классов «летальный исход» и «благоприятный исход». При этом 0,1 - точка разделения классов. Область значений выше 0,1 соответствует классу «летальный исход», ниже 0,1 - «благоприятный исход». Прогнозирование исхода перенесенного инсульта в 14-дневный период выполняется

10 путем нанесения рассчитанного для пациента значения вероятности на область значения функции вероятности и определения принадлежности к соответствующему классу.

Клинический пример 1.

15 Пациент К., пол мужской, возраст 56 лет, поступил в стационар с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии слева, атеротромботический подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного мозга. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний у данного пациента: гипертоническая болезни 3 риск 4 в течение 5-ти лет; ожирение 1 степени; дислипидемия. Тяжесть неврологических нарушений оценивалась как легкая. В неврологическом статусе при поступлении: гемипарез справа, моторная

20 афазия. Оценка по клиническим и функциональным шкалам: NIHSS = 3 балла; mRs= 3 балла.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

GCS - количество баллов по шкале комы Глазго при поступлении в стационар равно 15;

25 S100-β - уровень нейронспецифического белка в сыворотке крови при поступлении в стационар составил 1,638.

Рассчитываем вероятность летального исхода при помощи логистической регрессионной модели, подставив значения предикторов в уравнение:

30
$$\text{Вероятность летального исхода } (Y) = 1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * GCS + 0,123 * S100-\beta)}) = 1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * 15 + 0,123 * 1,638)}) = 0,01764$$

Вероятность летального исхода = 0,01764 меньше значения точки отсечения (0,1) – следовательно, по модели прогноз выживания данного пациента благоприятный. В реальности пациент выжил.

Клинический пример 2.

35 Пациент А, пол женский, возраст 62 года, поступил в стационар с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии справа, атеротромботический подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного мозга. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний у данного пациента: гипертоническая болезни 3 риск 4 в течение 15-ти лет; ожирение 1 степени; дислипидемия; сахарный диабет 2 типа в течение 10-ти лет.

40 Состояние пациента оценивалось как тяжелое. В неврологическом статусе при поступлении: гемипарез слева, дизартрия. Оценка по клиническим и функциональным шкалам: NIHSS = 18 баллов; mRs= 5 баллов.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

45 - количество баллов по шкале комы Глазго при поступлении в стационар (GCS) равно 12;

- уровень белка S100-β в сыворотке крови при поступлении в стационар составил 28,8.

Рассчитываем вероятность летального исхода при помощи логистической регрессионной модели, подставив значения предикторов в уравнение:

$$Y = 1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * GCS + 0,123 * S100-\beta)}) = 1 / (1 + e^{-(16,703 - 1,395 * 12 + 0,123 * 28,8)}) = 0,97.$$

Сравнивая полученное значение $Y = 0,97$ со значением точки отсечения $0,1$ – так как полученное значение больше, то делаем заключение о высокой вероятности летального исхода для данного пациента. В действительности пациент умер.

Техническим результатом является логистическая регрессионная модель, чувствительность 92,0%, специфичность 83,0%, прогнозирующая летальный исход ишемического инсульта в первые 14 дней при значениях вероятности, больших или равных величине $0,1$, благоприятный для жизни прогноз – при значениях вероятности, меньших $0,1$.

Изобретение характеризуется простотой и высокой информативностью. Его применение позволяет повысить точность прогноза благоприятного и неблагоприятного для жизни исхода ишемического инсульта в первые 14 дней и дает возможность стратифицировать пациентов в группу с высоким риском летального исхода. Соответственно, полученная при использовании изобретения точная оценка дальнейшего прогноза пациента поможет осуществить выбор индивидуальной тактики лечения для каждого пациента в острейшем периоде ишемического инсульта.

Источники информации.

1. –A Lasek-Bal, H Jedrzejowska-Szypulka, S Student, A Warsz-Wianecka, K Zareba, P Puz, W Bal, K Pawletko, J Lewin-Kowalik. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J PhysiolPharmacol* 2019 Apr;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04. Epub 2019 Jul 22.

2. Olena Y Glushakova, Alexander V Glushakov, Emmy R Miller, Alex B Valadka, Ronald L Hayes. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* Jan-Mar 2016;2(1):28-47. doi: 10.4103/2394-8108.178546. Epub 2016 Mar 11.

3. Arkadiusz Weglewski, Danuta Ryglewicz, Anna Mular, Jacek Juryńczyk Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol NeurochirPol.* Jul-Aug 2005;39(4):310-7.

4. Arkadiusz Weglewski, Danuta Ryglewicz, Anna Mular, Jacek Juryńczyk Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol Neurochir Pol.* Jul-Aug 2005;39(4):310-7.

5. Pooja Dassan, Geoffrey Keir, Martin M Brown. Criteria for a clinically informative serum biomarker in acute ischaemic stroke: a review of S100B. *CerebrovascDis.* CerebrovascDis 2009; 27(3):295-302. doi:10.1159/000199468. Epub 2009 Feb 6.

6. Скрипченко Н. В, Широкова А.С Нейронспецифическая енолаза и белок s100 - биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2016;4(50):16-25.

7. А. М. Голубев, М. В. Петрова, А. В. Гречко, В. Е. Захарченко, А. Н. Кузовлев, А. В. Ершов. Молекулярные маркеры ишемического инсульта. *GENERAL REANIMATOLOGY*, 2019, 15; 5. DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-11-22

8. Одинак М.М. Цыган Н.В. Иванов А.М. Камилова Т.А. Никитин В.Ю. Мешкова М.Е. Белок S100β - биомаркер повреждения головного мозга. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии.* 2011;1(33):210-214.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования вероятности летального исхода в 14-дневный период

острого ишемического инсульта головного мозга, заключающийся в определении в венозной крови сывороточной концентрации нейронспецифического белка S100-β на 2-е сутки ишемического инсульта и оценке уровня сознания пациента по шкале комы Глазго (GCS), отличающийся тем, что вероятный прогноз летального исхода

5 рассчитывают по формуле

$$Y = 1/(1 + e^{-(16,703 - 1,395 * GCS + 0,123 * S100-β)}),$$

где Y - вероятность летального исхода;

e - математическая константа, равная 2,71828;

GCS - уровень сознания пациента по шкале комы Глазго, баллы;

10

S100-β - сывороточная концентрация нейронспецифического белка, мкг/л,

при значении Y, равном или больше 0,1, прогнозируют высокую вероятность

летального исхода и неблагоприятный для жизни прогноз, при значении Y меньше 0,1

- низкую вероятность летального исхода и благоприятный для жизни прогноз.

15

20

25

30

35

40

45

Таблица 1. Результаты оценки взаимосвязи потенциальных предикторов с летальным исходом при помощи ROC-анализа.

Таблица 2. Признаки, не включенные в уравнение логистической регрессионной модели.

Таблица 3. Характеристики предикторов в логистической регрессионной модели.

Рисунок 1. Качество бинарного классификатора, построенного на основе логистической регрессионной модели.

Рисунок 2. Области значений функции вероятности летального исхода

Таб.1

| Тестовые переменные | Площадь под ROC-кривой | p | 95% доверительный интервал значения площади под ROC-кривой | |
|--|------------------------|------|--|-----------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| пол | ,515 | ,821 | ,385 | ,645 |
| длительность ГБ (лет) | ,737 | ,000 | ,626 | ,848 |
| инфаркт миокарда в анамнезе | ,578 | ,244 | ,443 | ,712 |
| фибрилляция предсердий в анамнезе | ,668 | ,012 | ,540 | ,795 |
| стентирование и искусственные клапаны сердца | ,548 | ,475 | ,412 | ,683 |
| патология системы гомеостаза | ,575 | ,259 | ,451 | ,699 |
| степень ожирения | ,589 | ,183 | ,721 | ,456 |
| дислипидемия | ,704 | ,002 | ,822 | ,586 |
| сахарный диабет | ,508 | ,910 | ,377 | ,638 |
| длительность СД (лет) | ,520 | ,763 | ,385 | ,655 |
| GCS | ,924 | ,000 | ,984 | ,864 |
| NIHSS | ,930 | ,000 | ,883 | ,977 |
| NIHSS_степень | ,856 | ,000 | ,783 | ,930 |
| BDNF пг/мл | ,686 | ,005 | ,798 | ,575 |
| NGF пг/мл | ,553 | ,427 | ,441 | ,664 |
| MBP пг/мл | ,612 | ,092 | ,466 | ,758 |
| GFAP нг/мл | ,632 | ,046 | ,518 | ,747 |
| NSE мкг/л | ,814 | ,000 | ,725 | ,904 |
| S-100 пг/мл | ,810 | ,000 | ,691 | ,929 |

Таб.2

| Переменные | р |
|-----------------------|------|
| длительность ГБ, лет | ,244 |
| фибриляция предсердий | ,547 |
| дислипидемия | ,084 |
| NIHSS | ,189 |
| BDNF пг /мл | ,931 |
| GFAP нг/мл | ,420 |
| NSE мкг/л | ,374 |

Таб.3

| | Коэффициент уравнения логистической регрессии | р | Отношение шансов | 95% Доверительный интервал отношения шансов | |
|----------------|---|--------|------------------|---|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| GCS | -1,395 | <0,001 | 0,248 | 0,128 | 0,478 |
| S100-β (пг/мл) | ,123 | 0,005 | 1,131 | 1,039 | 1,231 |
| Константа | 16,703 | 0,000 | | | |

Рис.1

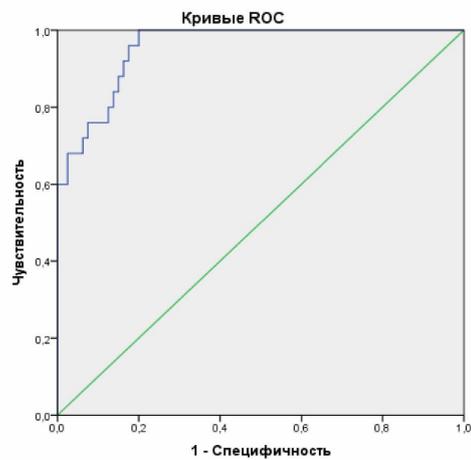


Рис.2

