

# РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИТЕРИЕВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Сенько К.В.\*, Федулов А.С., Логинов В.Г.

*\*УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
кафедра нервных и нейрохирургических болезней  
г. Минск*

Актуальность.

Современной стратегией оказания помощи больным с ишемическим инсультом (ИИ) большое значение придается результатам нейровизуализационного исследования головного мозга (ГМ), помогающим определить тактику ведения больного в первые часы церебральной катастрофы. В первую очередь имеет значение установление диагноза ишемического инсульта, исключив внутримозговое кровоизлияние. (1, 7, 8). Принципиальным является определение показаний для проведения реперфузионной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте с применением тканевого активатора плазминогена (tPA) в период терапевтического окна. Эффективность системной тромболитической терапии при ИИ доказана в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. (2, 7).

Тактически значимыми являются четкое определение сосудистого бассейна, размер территории, вовлеченной в формирование очага ишемии, давность инсульта. Соответственно исход инсульта значительно лучше в случаях малого или невидимого при нейровизуализации инфаркта мозга. Ранняя достоверная диагностика инсульта помимо проведения тромболитической терапии позволяет организовать адекватную терапию согласно современной концепции «Время-мозг».

В ряде случаев системный тромболизис сопряжен с риском летального исхода (по данным разных источников до 15,5%), основной причиной которого является появление осложнений ТЛТ. (5, 7). Главными обстоятельствами развития осложнений являются: некорректная оценка степени значимости критериев протокола обследования и оказания экстренной помощи инсультным больным, а так же отсутствие персонального подхода в стратификации степени риска неблагоприятного исхода системного тромболизиса.

Цель исследования. Оценка прогностической значимости клинических симптомов, ранних КТ признаков ишемического повреждения ГМ, а также ряда

лабораторных маркеров для оценки эффективности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на этапе подготовки пациента к проведению ТЛТ.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выявить корреляционную зависимость исхода проводимой ТЛТ от клинических, лабораторных и КТ-данных.

2. Определить ранг корреляции Спирмена для уточнения приоритета влияния предикторов на исход тромболизиса.

3. На основании корреляционной зависимости исхода ТЛТ при ИИ от выявленных предикторов, разработать математическую систему прогнозирования исходов тромболизиса.

Материал и методы.

Проанализировано 35 историй болезней пациентов с ИИ, находившихся на лечении в неврологических отделениях УЗ «9-я городская клиническая больница» и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска за период с февраля 2008 года по октябрь 2013 года. Перед проведением ТЛТ тщательно собирался анамнез жизни и заболевания, определялась выраженность неврологических и общесоматических нарушений, оценивались данные клинико-лабораторных исследований. В качестве критериев оценки неврологического статуса при поступлении и после проведения системной ТЛТ использовалась шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). КТ-исследование проводилось перед проведением тромболизиса, через сутки и на 7-10 день. Приоритетными задачами нейровизуализации являлись: определить наличие/отсутствие внутримозгового кровоизлияния, очага(ов) пониженной плотности с определением его/их площади и локализации, изоденсивность базальных ганглиев, исчезновение дифференциации между кортикальным серым и субкортикальным белым веществом ГМ, компримирование ликворных пространств ГМ, сглаженность борозд и извилин, гиперденсивность крупного сосудистого ствола. (3, 4, 8).

Пациентам проводился системный тромболизис с использованием tPA (Актилизе) из расчета 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг). (2, 5).

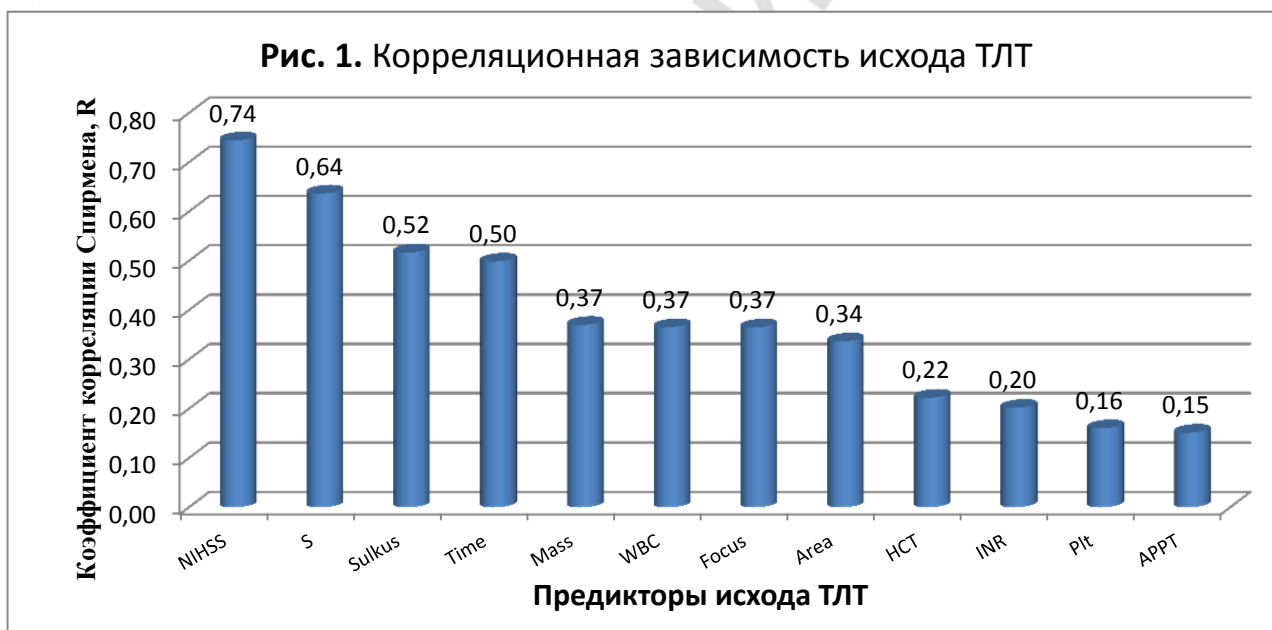
Все полученные численные данные были обработаны с помощью программы STATISTICA и Microsoft Excel общепринятыми методами вариационной статистики с расчетом ранга корреляции Спирмена. Этот непараметрический метод позволяет установить статистическую связь между исследуемыми параметрами. Мощность коэффициента ранговой корреляции Спирмена несколько уступает мощности параметрического коэффициента корреляции Пирсона, однако данный метод может быть использован не только

для количественно выраженных данных, но также и в случаях, когда регистрируемые значения определяются описательными признаками различной интенсивности.

Результаты и обсуждение.

Из числа пациентов, истории которых были проанализированы, 24 (68,6%) были мужчины и 11 (31,4%) – женщины. Возрастной диапазон составлял от 40 до 81 года, медиана возраста – 62 года. В 7 (20%) случаях имел место летальный исход. Летальность среди женщин и мужчин составила соответственно 2 (28,6%) и 5 (71,4%) случая.

В результате корреляционного анализа 20 параметров, удалось установить статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние 12 из них на исход ИИ после проведения системного тромболиза (Рис.1), включающих 2 клинических: оценка неврологического статуса по шкале NIHSS (NIHSS), время от начала проявления симптомов ОНМК до поступления пациента в стационар (Time); 5 нейровизуализационных: площадь очага пониженной плотности при контрольном выполнении РКТ на следующие сутки после ТЛТ (S), сглаженность борозд и извилин ГМ (Sulkus), компримирование ликворных



пространств ГМ – «Масс-эффект» (Mass), наличие очага(ов) гиподенсивной плотности (Focus), локализация пораженной области (Area); 5 лабораторно-инструментальных: содержание лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (Plt) и уровень гематокрита (HCT) в ОАК; показатели АЧТВ (APPT) и МНО (INR) на коагулограмме.

После обработки статистически значимых параметров с помощью метода множественных линейных регрессий, была выявлена линейная зависимость исхода проведения тромболиза при ИИ от последних, которую можно представить в форме линейного уравнения вида:

$$[Y]=K_1X_1+K_2X_2+\dots+K_iX_i+b,$$

где:

[Y] – неврологический статус на 7-10 сутки, количественно выраженный в баллах по шкале NIHSS;

$X_1, X_2, X_i$  – количественные значения предикторов исхода ТЛТ;

$K_1, K_2, K_i$  – коэффициенты значимости, рассчитанные индивидуально для каждого из предикторов исхода ТЛТ;

b – свободный член регрессии.

Коэффициент множественной корреляции составил 0,91 ( $p=0,02$ ), что является статистически значимым.

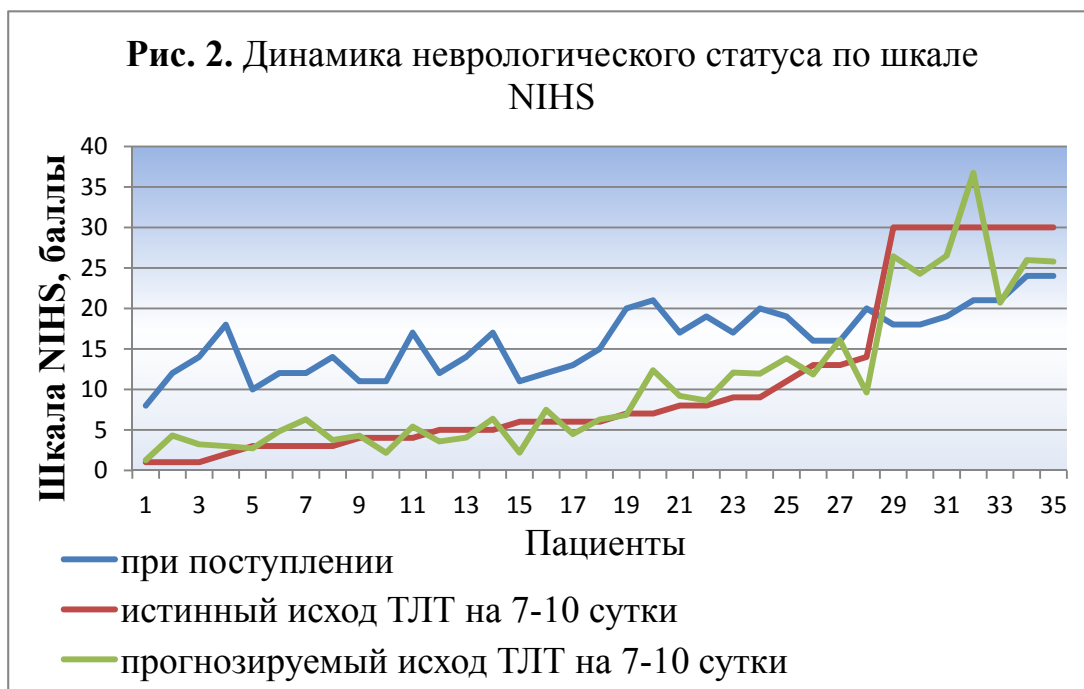
Для каждого из предикторов существует свой диапазон значений (Таблица 1), в котором функция будет иметь истинный результат. При выходе за пределы границ диапазона, применение формулы не допустимо.

Свободный член регрессии b является независимой константой и имеет постоянное значение -24,26.

**Таблица 1.** Диапазон значений, которые могут принимать предикторы исхода ТЛТ.

Предикторы исхода ТЛТ	Допустимые значения предикторов
$X_1$ (NIHSS)	8-24
$X_2$ (S)	100-9170
$X_3$ (Sulkus)	1-3
$X_4$ (Time)	40-180
$X_5$ (Mass)	1-2
$X_6$ (WBC)	4,1-13
$X_7$ (Focus)	1-3
$X_8$ (Area)	1-6
$X_9$ (HCT)	21,1-53,6
$X_{10}$ (INR)	0,7-1,4
$X_{11}$ (Plt)	102-503
$X_{12}$ (APPT)	22,4-44,8

При определении с помощью представленной формулы неврологического статуса по шкале NIHSS на 7-10 сутки (Рис. 2), необходимо учитывать следующие условия:



при прогнозировании отрицательной динамики наиболее вероятен летальный исход (чувствительность 85,7%, специфичность 79,3%);

при прогнозировании выраженной положительной динамики прогнозируется благоприятный исход (чувствительность 87,9%, специфичность 76,7%);

при отсутствии прогнозируемой динамики, либо при слабopоложительной динамике, исход сомнителен, от проведения системной ТЛТ следует воздержаться.

Выводы:

1. Выявлена корреляционная зависимость исхода ТЛТ при ИИ от 2 клиничко-анамнестических, 5 нейровизуализационных и 5 лабораторных параметров;

2. Установлен приоритет влияния предикторов на исход тромболизиса по рангу коэффициента корреляции Спирмена;

3. С помощью метода множественных линейных регрессий, на основании выявленных статистически значимых предикторов, разработана математическая система прогнозирования исходов тромболизиса;

4. Использование системы прогнозирования ТЛТ в клинической практике позволит проспективно оценить эффективность проведения тромболизиса и тем самым избежать его серьезных осложнений, лечение которых крайне дорогостоящее и, порой, малоперспективное.

## Литература

- 1 Дамулин И.В., Парфёнов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы / Под редакцией Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1.
- 2 Скворцова В.И. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. Москва, 2007.
- 3 Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Пьянов И.В., Банникова Е.А. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005.
- 4 Уорлоу Д. Нейровизуализация при инсульте: достижения и преимущества / Д. Уорлоу // Журн. невр. и псих. 2000. - № 8.
- 5 Adams H. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. Stroke, 2007.
- 6 Gacs G., Fox A.J., Barnett H.J.M., Vinuela F. C.T. Visualization of Intracranial Arterial Thromboembolism.// Stroke- 1983-Vol. 14 - N 5
- 7 Guidelines for Management of Ischemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008.
- 8 Inoue Y, Takemoto K, Miyamoto T, et al. Sequential computed tomography scans in acute cerebral infarction.// Radiology – 1980.
- 9 Somford D.M., Nederkoorn P.J., Rutgers D.R., Kappelle J., Willem P.T., M. Mali, van der Grond J. Proximal and Distal Hyperattenuating Middle Cerebral Artery Signs at CT: Different Prognostic Implications1.// Neuroradiology.- 2002-Volume 223 – N. 3
- 10 Warwick P.J.H., Barber P.A., Hill M.D., Sevick R.J., Demchuk A.M. et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for Assessing CT Scans in Patients with Acute Stroke // American Journal of Neuroradiology - 2001.