



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/1468 (2021.08); G01N 33/48 (2021.08); G01N 33/53 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021124737, 20.08.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.08.2021Дата регистрации:
17.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.08.2021

(45) Опубликовано: 17.01.2022 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СГМУ,
Куликов Евгений Сергеевич

(72) Автор(ы):

Королёва Екатерина Сергеевна (RU),
Алифинова Валентина Михайловна (RU),
Бразовская Наталия Георгиевна (RU),
Зайцев Алексей Александрович (RU),
Абдулкина Наталья Геннадьевна (RU),
Люткевич Анна Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2694541 C1, 16.07.2019 - формула.
RU 2573801 C1, 27.01.2016 - формула. RU
2569718 C1, 27.11.2015 - формула. US
20190195893 A1, 27.06.2019 - реферат. WO
2013103781 A1, 11.07.2013 - формула. ГОЛУБЕВ
А.М. и др., Молекулярные маркеры
ишемического инсульта, General reanimatology,
2019, 15; 5, с. 5-22. CHIEN-CHIN HSU et. al.,
Calycosin Preserves (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может быть использовано для прогнозирования неврологического восстановления пациентов в период с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга. Для этого на 14-й день острого ишемического инсульта определяют в венозной крови сывороточные концентрации основного белка миелина (МВР), антитела к нему (anti-MBP), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), оценивают функциональную независимость по

шкале Рэнкин (mRS) и неврологический дефицит по Скандинавской шкале инсульта (SSS). Далее считают вероятность неврологического восстановления F на 90-й день в соответствии с разработанной формулой. При $F \geq 0,5$ прогнозируют высокую вероятность неврологического восстановления с 14-го по 90-й день ишемического инсульта, при $F < 0,5$ - восстановление пациента маловероятно. Способ позволяет провести совокупную оценку активности процессов нейрогенеза и ангиогенеза, защитно-компенсаторных, гуморальных реакций

и степени повреждения миелиновой оболочки кортикоспинальных трактов и может быть позволяет своевременно решить вопрос о дозированной реабилитации вмешательств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, являющийся наиболее

чувствительным с точки зрения структурной и синаптической нейропластичности, а также позволяет достичь регресса неврологического дефицита и увеличения функциональной независимости персонализированно для каждого пациента. 2 ил., 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

BDNF/TrkB Signaling and Reduces Post-Stroke Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing Accumulation of Hypertrophic and TNF- α -Containing Microglia in Rats, J Neuroimmune Pharmacol., 2020 Jun;15(2):326-339.

R U 2 7 6 4 3 5 5 C 1

R U 2 7 6 4 3 5 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/1468 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 5/1468 (2021.08); G01N 33/48 (2021.08); G01N 33/53 (2021.08)(21)(22) Application: **2021124737, 20.08.2021**(24) Effective date for property rights:
20.08.2021Registration date:
17.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **20.08.2021**(45) Date of publication: **17.01.2022** Bull. № 2

Mail address:

**634050, g.Tomsk, Moskovskij trakt, 2, SGMU,
Kulikov Evgenij Sergeevich**

(72) Inventor(s):

**Koroleva Ekaterina Sergeevna (RU),
Alifirova Valentina Mikhailovna (RU),
Brazovskaia Nataliia Georgievna (RU),
Zaitsev Aleksei Aleksandrovich (RU),
Abdulkina Natalia Gennadevna (RU),
Liutkevich Anna Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Sibirskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTING NEUROLOGICAL RECOVERY FROM THE 14TH TO THE 90TH DAYS OF ISCHEMIC STROKE OF THE BRAIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to neurology, and can be used for prediction of neurological recovery of patients in period from 14th to 90th days of ischemic stroke of brain. For this purpose, on the 14th day of acute ischemic stroke, serum concentrations of the basic myelin protein (MBP), antibodies to it (anti-MBP), vascular endothelial growth factor (VEGF), brain neurotrophic factor (BDNF) are determined, functional independence on the Phekin scale (mRS) and neurological deficiency on the Stroke Scale (SSS) scale is evaluated. The probability of neurological recovery of F on the 90th day in accordance with the developed formula is then considered. If $F > 0.5$, a high probability of neurological recovery from the 14th to the 90th day of ischemic

stroke is predicted, if $F < 0.5$, the patient is unlikely to be reduced.

EFFECT: method makes it possible to carry out combined assessment of activity of processes of neurogenesis and angiogenesis, protective-compensatory, humoral reactions and degree of damage of myelin sheath of corticospinal tracts and can be possible to solve the problem of dosed rehabilitation interventions in early recovery period of ischemic stroke, which is most sensitive from point of view of structural and synaptic neuroplasticity, and also allows to achieve regression of neurological deficiency and increase functional independence personalised for each patient.

1 cl, 2 dwg, 2 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к неврологии и может быть использовано для прогнозирования неврологического восстановления пациентов с острым ишемическим инсультом с 14-го по 90-й дни заболевания в контексте реабилитационного лечения в ранний восстановительный период.

5 Известен способ прогнозирования восстановления неврологических функций у пациентов после первого полушарного ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде путем оценки степени неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS, уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина и содержания в сыворотке крови нейротрофического фактора (NGF). При значении 10 показателя регресса неврологических нарушений менее 10 вероятность благоприятного исхода восстановления неврологического дефицита составляет выше 70% и реабилитационный потенциал оценивается как высокий, при оценке от 11 до 19 прогнозируется умеренное восстановление нарушенных функций, более 20 баллов - прогнозируют отрицательный результат восстановления нарушенных функций и низкий 15 реабилитационный потенциал [RU 2569718]. Недостатками аналога, имеющими отношение к решаемой технической задаче, является то, что NGF является недостаточно изученным белком семейства нейротрофинов и не единственным фактором роста, определяющим реорганизацию нейронных сетей в периинфарктных тканях и постинсультное восстановление. NGF участвует преимущественно в нейронном 20 выживании и ангиогенезе при остром гипоксически-ишемическом повреждении ткани головного мозга. В раннем и позднем восстановительных периодах инсульта активно-зависимое высвобождение NGF и связанное с ним неврологическое восстановление зависят от проведения реабилитационных вмешательств, а не наоборот.

Известен также способ прогнозирования восстановления двигательных функций у 25 пациентов с ишемическим инсультом за счет оценки состояния кортикоспинальных трактов методом МРТ головного мозга в режиме диффузионно-тензорной (ДТ) МРТ с определением фракционной анизотропии (FA) на стороне инфаркта и симметричном противоположном интактном участке мозга и коэффициента фракционной анизотропии (rFA). При значениях коэффициента rFA ниже 0,7 для уровней основания ножки мозга 30 и заднего бедра внутренней капсулы прогноз двигательного восстановления считают неблагоприятным [RU2 508 048]. Недостатками аналога, имеющими отношение к решаемой технической задаче, является сложность его выполнения, потребность в высококвалифицированном специалисте, способном осуществить точное определение фракционной анизотропии (FA) и коэффициента фракционной анизотропии (rFA). Кроме 35 того, ДТ МРТ является дорогостоящим методом исследования и требует наличия в медицинском учреждении высокопольного магнитно-резонансного томографа.

Наиболее близким по техническому решению к заявляемому способу является способ прогнозирования восстановления двигательных функций у пациентов с ишемическим инсультом путем измерения в сыворотке крови пациента энзиматической активности 40 лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровня аутоантител (АТ) к нейротрофину S100в и основному белку миелина (RU 2694541). Это связано с принципиальным подходом к решению технической задачи - системным подходом к анализу функционального состояния регулирующих систем и резервного потенциала центральной нервной системы. Поиск 45 интегрального биологического предиктора, тесно связанного с нейропластическими способностями нервной ткани, актуален не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде для прогнозирования функционального восстановления у больных ишемическим инсультом при выборе реабилитационных стратегий.

Недостатком прототипа является то, что анализ панели биомаркеров, отражающих связь между нейровоспалением (в мозге) и системными иммунными реакциями (в кровяном русле) проводится в первые сутки острого ишемического инсульта. Известно, что ядро инфаркта окончательно формируется только на 3 сутки инсульта, соответственно пик концентраций биомаркеров нейрон-специфических белков повреждения (S100в и MBP) приходится в промежутке 48 - 72 часов от момента возникновения очаговых неврологических симптомов. Следовательно, в течение первых трех суток концентрации S100в и MBP могут нарастать, как и уровни аутоантител к ним. В связи с этим оценка описанных маркеров в первые 24 часа не достаточно полно отражает выраженность патофизиологических процессов в ткани головного мозга и периферические иммунные реакции. Остался неучтенным тот факт, что не только нейровоспаление и системные иммунные реакции определяют функциональное восстановление пациентов с ишемическим инсультом как в остром, так и в раннем восстановительном периодах. Ишемический инсульт сам по себе является движущей силой нейрогенеза и ангиогенеза, изменяющий экспрессию ангиогенных и нейрогенных факторов роста, которые в свою очередь играют роль в нейронном выживании, стимуляции нейропластичности и неврологическом восстановлении.

Преимуществами предложенного способа прогнозирования неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга является совокупный анализ неврологических симптомов и функциональной тяжести инсульта с молекулами белков, репрезентативных для различных морфологических составляющих единой анатомо-функциональной единицы ткани головного мозга [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957666/>]. Взятая за основу концептуальная модель нейроваскулярной единицы позволила оценить нейронально-глиальные и церебро-васкулярные коммуникации в постинсультном восстановлении в наиболее «чувствительный» для нейропластичности и реабилитационных вмешательств период. Одновременная оценка сывороточных уровней ангиогенных и нейрогенных белков (BDNF и VEGF), маркеров повреждения миелиновой оболочки кортикоспинальных трактов (MBP) и защитно-компенсаторных гуморальных реакций (anti-MBP) способна достоверно прогнозировать клиническое и функциональное восстановление на основе анализа активности процессов нейрогенеза, ангиогенеза и олигодендрогенеза, а также учитывая роль гуморальных иммунных реакций.

Технической задачей изобретения является создание новой высокоинформативной прогностической модели, способной повысить точность прогноза клинического и функционального восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта, позволяющей решить актуальные вопросы маршрутизации больных в течение раннего восстановительного периода и количества этапов медицинской реабилитации, необходимые для достижения регресса неврологического дефицита и увеличения функциональной независимости персонализировано для каждого пациента.

Поставленная задача решена путем определения клинических и нейробиологических маркеров, к которым относятся сывороточные концентрации основного белка миелина (MBP) и антител к нему (anti-MBP), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), оценки функциональной независимости по шкале Рэнкин (mRS) и неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта (SSS) на 14-е сутки острого ишемического инсульта.

С целью прогнозирования клинического и функционального восстановления восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта проведено статистическое моделирование при помощи логистического регрессионного анализа. Критерием

восстановления считали прирост уровня оценки по шкале FMA 14-го по 90-й дни на 10 и более баллов. Обучающая выборка для построения модели включала данные 53 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступивших в стационар в течение первых 24 часов от начала острого нарушения мозгового кровообращения и
 5 обследованных на 14-й день. Пациентам не проводился системный тромболитиз или тромбоэкстракция. Численность группы пациентов с зарегистрированным восстановлением составила 35 человек, с отсутствием восстановления - 18 человек.

Набор предикторов для построения модели включал следующие характеристики, оцениваемые на 14-й день инсульта:

- 10 - оценка уровня сознания по шкале комы Глазго GCS (баллы),
- оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта национального института здоровья NIHSS (баллы),
- оценка неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта SSS (баллы),
- оценка инвалидизации по шкале Рэнкин mRS (баллы),
- 15 - оценка степени сенсомоторных нарушений по шкале Фугл-Майера FMA (баллы),
- концентрация фактора роста эндотелия сосудов VEGF в сыворотке крови (пг/мл),
- концентрация мозгового нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови (пг/мл),
- концентрация фактора роста нервов NGF в сыворотке крови (пг/мл),
- 20 - концентрация нейрон-специфической енолазы NSE (мк/гл) в сыворотке крови,
- 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.
- 25 - концентрация антител к основному белку миелина anti-MBP (нг/мл) в сыворотке крови,
- концентрация антител к белку S100 β - anti-S-100 (нг/мл) в сыворотке крови.

На основании набора выбранных предикторов методом пошагового исключения переменных из модели (обратный пошаговый отбор методом вычисления отношения
 30 правдоподобия) выполнен логистический регрессионный анализ, позволивший построить статистически значимую модель ($\chi^2=26,8$, $p<0,001$). Коэффициент R2 Найджелкерка модели равен 0,55, что свидетельствует о достаточно высоком качестве подгонки модели (фиг. 1).

В процессе пошагового отбора переменных логистической регрессионной модели
 35 были признаны статистически не значимыми для прогнозирования исхода и не были включены в модель большая часть отобранных признаков (табл. 1).

Значимо связанными с исходом оказались предикторы mRS ($p=0,003$), SSS ($p=0,002$), VEGF пг ($p=0,052$). Ряд предикторов в модели не продемонстрировали самостоятельной статистически значимой связи с исходом, однако в совокупности с другими признаками
 40 позволили получить модель с высокими классификационными характеристиками (при исключении таких предикторов качество модели существенно ухудшалось): BDNF ($p=0,275$), MBP ($p=0,133$), anti-MBP ($p=0,128$), (табл. 2).

Уравнение (решающее правило) модели выглядит следующим образом:

$$F = 1 / (1 + e^{-(-17,745 + 2,367*mRS + 0,276*SSS - 0,006*VEGF - 0,0003*BDNF - 0,038*MBP + 0,783*Anti-MBP)}) \quad (1)$$

Неврологическое восстановление прогнозируется при значениях вероятности больших или равных величине 0,5; отсутствие клинического и функционального улучшения - при значениях вероятности, меньших 0,5. Построенная модель продемонстрировала

высокое качество классификации: чувствительность (прогнозирование восстановления) 91,4% и специфичность 83,3%, общая доля верных решений 88,7%.

5 Применение решающего правила поясняется на фиг. 2, где изображены области значений функции вероятности клинического и функционального восстановления для классов «восстановление» и «отсутствие восстановления». При этом 0,5 - точка
 10 разделения классов. Область значений выше 0,5 соответствует классу «восстановление», ниже 0,5 - «отсутствие восстановления». Прогнозирование клинического и функционального восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта выполняется путем нанесения рассчитанного для пациента значения вероятности на
 15 область значения функции вероятности и определения принадлежности к соответствующему классу.

Способ прогнозирования неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга заключается в следующем:

- Забор биологического материала (венозной крови из локтевой вены в пробирки
 15 типа Vacuette с активатором образования сгустка - SiO₂) у пациента на 14-е сутки острого ишемического инсульта.

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

20 - Определение концентрации BDNF и VEGF в сыворотке крови исследуемых лиц на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с применением xMAP® Technology. Для количественного определения BDNF использовали панель HNDG3MAG-36K, VEGF - HCYTMAG-60K производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany)®. Технология основана на использовании MagPlex®-C microspheres - магнитных частиц
 25 (диаметром от 5,6 до 6,45 мкм), окрашенных двумя флуоресцентными красителями, на поверхности которых локализованы специфичные антитела к исследуемым анализам. Детектируемая информация обрабатывалась специальным программным обеспечением (ПО) Luminex xPONENT® с последующим экспортом данных в программу для обчета MILLIPLEX® Analyst 5.1. Конечные результаты уровня BDNF и VEGF в сыворотке
 30 крови представлены в пг/мл.

- Определение концентрации основного белка миелина MBP проводят в сыворотке крови исследуемых лиц «Сэндвич» - методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DY4228-05 Human MBP DuoSet ELISA производства «R&D Systems» (США). Постановку реакции проводят согласно прилагаемой к набору
 35 инструкции. После проведения и остановки ферментативной реакции проводят количественную оценку результатов анализа на автоматическом микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek Instruments, США). Конечные результаты выражают в пг/мл - единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемого вещества.

40 - Anti-MBP определяют методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов AEA012Hu фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США). Конечные результаты выражали в нг/мл - единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем.

- Степень неврологических нарушений у пациента на 14-е сутки инсульта оценивают по шкале по Скандинавской шкале инсульта (SSS) в баллах.

45 - Степень функциональной независимости у пациента на 14-е сутки инсульта оценивают по шкале Рэнкин (mRS) в баллах.

- Прогнозирование клинического и функционального восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта выполняется при помощи решающего правила, полученного

методом логистического регрессионного анализа.

- Расчет вероятности неврологического восстановления проводится по формуле (1), при этом в формулу должны быть подставлены значения клинических и лабораторных характеристик, измеренных и оцененных на 14-е сутки инсульта:

$$F = 1 / (1 + e^{-(-17,745 + 2,367 * mRS + 0,276 * SSS - 0,006 * VEGF - 0,0003 * BDNF - 0,038 * MBP + 0,783 * Anti-MBP)})$$

- Рассчитанное значение сравнивается с точкой отсечения.

Сущность предложенного изобретения поясняется фиг. 2, где изображены области значений области значений функции вероятности неврологического восстановления для классов «восстановление» и «отсутствие восстановления». При этом 0,5 - точка разделения классов. Область значений выше 0,5 соответствует классу «восстановление», ниже 0,5 - «отсутствие восстановления». Прогнозирование неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта выполняется путем нанесения рассчитанного для пациента значения вероятности на область значения функции вероятности и определения принадлежности к соответствующему классу.

Клинический пример 1.

Пациент К, 69 лет, жен., поступила с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии права, нейточненный подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного мозга. При поступлении (первые 24 часа) оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS составляла 15 баллов, по шкале SSS - 24 балла, оценка уровня сознания по шкале GCS - 12 баллов, функциональная независимость по шкале mRS - 5 баллов.

На 14-е сутки острого ишемического инсульта оценка по клиническим и функциональным шкалам: NIHSS = 9 баллов, SSS = 34 балла, GCS = 15 баллов, mRS = 4 балла.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

SSS = 34 балла; mRS = 4 балла;

Измеренные в сыворотке крови на 14-е сутки биомаркеры:

VEGF = 75,45 пг/мл; BDNF = 2570,50 пг/мл; MBP = 48,1 пг/мл; anti-MBP = 4,2 нг/мл.

Рассчитываем прогноз постинсультного восстановления с 14-го по 90-й день при помощи при помощи логистической регрессионной модели, подставив значения предикторов в уравнение:

$$F = 1 / (1 + e^{-(-17,745 + 2,367 * 4 + 0,276 * 34 - 0,006 * 75,45 - 0,0003 * 2570,50 - 0,038 * 48,1 + 0,783 * 4,2)}) = 0,79$$

Сравниваем полученное значение 0,79 со значением точки отсечения 0,5.

Предсказанная вероятность клинического и функционального восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта 0,79 больше значения точки отсечения - значит, по модели прогнозируется «восстановление». В действительности наблюдалось клиническое и функциональное улучшение. Количественная оценка по шкале SSS составила 43 балла, по шкале mRS - 3 балла. В аспекте 3-х месячных исходов пациентка с грубым нарушением жизнедеятельности в первые сутки инсульта и с выраженной инвалидизацией на 14-е сутки имела умеренное ограничение в повседневных действиях и могла самостоятельно передвигаться на 90-й день заболевания.

Клинический пример 2.

Пациент Ш., 59 лет, муж., поступил с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии справа, атеротромботический подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного мозга. При поступлении (первые 24 часа) оценка неврологического дефицита

по шкале NIHSS составляла 14 баллов, по шкале SSS - 26 балла, оценка уровня сознания по шкале GCS - 15 баллов, функциональная независимость по шкале mRS - 4 балла.

На 14-е сутки острого ишемического инсульта оценка по клиническим и функциональным шкалам: NIHSS = 12 баллов, SSS = 36 балла, GCS = 15 баллов, mRS = 4 балла.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

SSS = 36 балла; mRS = 4 балла;

Измеренные в сыворотке крови на 14-е сутки биомаркеры:

VEGF = 28,81 пг/мл; BDNF = 887 пг/мл; MBP = 23,6 пг/мл; anti-MBP = 4,9 нг/мл.

Рассчитываем прогноз постинсультного восстановления с 14-го по 90-й день при помощи при помощи логистической регрессионной модели, подставив значения предикторов в уравнение:

$$F = 1 / (1 + e^{-(-17,745 + 2,367*4 + 0,276*26 - 0,006*28,81 - 0,0003*887 - 0,038*23,6 + 0,783*4,9)}) = 0,98$$

Сравниваем полученное значение 0,98 со значением точки отсечения 0,5.

Предсказанная вероятность неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта 0,98 больше значения точки отсечения - значит, по модели прогнозируется «восстановление». В действительности наблюдалось клиническое и функциональное улучшение. Количественная оценка по шкале SSS составила 42 балла, по шкале mRS - 3 балла. В аспекте 3-х месячных исходов пациент с выраженным нарушением жизнедеятельности в первые сутки инсульта, которое сохранялось на 14-е сутки имел умеренное ограничение в повседневных действиях и мог самостоятельно передвигаться на 90-й день заболевания.

Техническим результатом является логистическая регрессионная модель (чувствительность 91,4%, специфичность 83,3%), прогнозирующая неврологическое восстановление с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта при значениях вероятности, больших или равных величине 0,5; отсутствие неврологического восстановления - при значениях вероятности меньших 0,5.

Изобретение позволяет характеризуется высокой информативностью. Его применение позволит повысить точность прогноза неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта, будет полезен в решении вопросов о дозированности реабилитационных вмешательств в ранний восстановительный период, позволит решать вопросы маршрутизации пациентов и количества реабилитационных программ для достижения регресса неврологического дефицита и увеличения функциональной независимости персонализировано для каждого пациента.

Источники информации.

1. Moises Freitas-Andrade, Joanna Raman-Nair, Baptiste Lacoste. Structural and Functional Remodeling of the Brain Vasculature Following Stroke. *Front Physiol.* 2020; 11: 948. doi: 10.3389/fphys.2020.00948.

2. Natalia Cichoń, Michał Bijak, Piotr Czarny, Elżbieta Miller, Ewelina Synowiec, Tomasz Sliwinski, Joanna Saluk-Bijak Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 294. doi: 10.3389/fnagi.2018.00294.

3. Wu, L., Ye, Z., Pan, Y., Li, X., Fu, X., Zhang, B., et al. (2018). Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling. *Exp. Cell Res.* 369, 275-283. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.05.029.

4. Sahu, S., Nag, D. S., Swain, A., & Samaddar, D. P. (2017). Biochemical changes in the

injured brain. World Journal of Biological Chemistry, 8(1), 21. doi:10.4331/wjbc.v8.i1.21.

5. Morland, C., Andersson, K., Haugen, Ø. et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. Nat Commun 8, 15557 (2017). <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>.

6. Wang, K. K., Yang, Z., Zhu, T., Shi, Y., Rubenstein, R., Tyndall, J. A., & Manley, G. T. (2018). An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. Expert Review of Molecular Diagnostics, 18(2), 165-180. doi:10.1080/14737159.2018.1428089.

7. Harcum, S., Conroy, S. S., Boos, A., Ermer, E., Xu, H., Zhan, M., Wittenberg, G. F. (2019). Methods for an Investigation of Neurophysiological and Kinematic Predictors of Response to Upper Extremity Repetitive Task Practice in Chronic Stroke. Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation, 100024. doi:10.1016/j.arrct.2019.100024.

8. 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.

9. А. В. Астахин, О. О. Евлашева, Б. Н. Левитан. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике. Астраханский медицинский журнал, 2016, 9-17.

Способ прогнозирования неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга

Таблица 1. Признаки, не включенные в уравнение логистической регрессионной модели

Таблица 2. Характеристики предикторов в логистической регрессионной модели

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

Фигура 2. Области значений функции вероятности неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта

Табл. 1

Переменные	p
GCS	0,919
NIHSS	0,619
FMA	0,950
NGF_	0,792
S100β	0,655
NSE	0,322
GFAP	0,446
Anti-S100β	0,527

Табл. 2

	Коэффициент уравнения логистической регрессии	p	Отношение шансов	95% Доверительный интервал отношения шансов	
				Нижняя граница	Верхняя граница
mRS	2,367	0,003*	10,667	2,230	51,024
SSS	0,276	0,002*	1,318	1,105	1,571
VEGF	-0,006	0,052*	0,994	0,987	1,000
BDNF	-0,0003	0,275	1,000	0,999	1,000
MBP	-0,038	0,133	0,963	0,917	1,012
Anti-MBP	0,783	0,128	2,189	0,798	6,003
Константа	-17,745	0,007*	<0,001		

Примечание: p - достигнутый уровень значимости, *p<0,05.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования неврологического восстановления с 14-го по 90-й дни ишемического инсульта головного мозга, заключающийся в определении в венозной крови сывороточных концентраций основного белка миелина (MBP) и антител к нему (anti-MBP), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также оценке функциональной независимости по шкале Рэнкин (mRS) и неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта (SSS) на 14-е сутки острого ишемического инсульта головного мозга, далее вероятность неврологического восстановления рассчитывается по формуле:

$$F = 1 / (1 + e^{-(-17,745 + 2,367 * mRS + 0,276 * SSS - 0,006 * VEGF - 0,0003 * BDNF - 0,038 * MBP + 0,783 * Anti-MBP)}),$$

где F – вероятность неврологического восстановления;

$e^{-(-17,745 + 2,367 * mRS-II + 0,276 * SSS-II - 0,006 * VEGF-II - 0,0003 * BDNF-II - 0,038 * MBP-II + 0,783 * Anti-MBP-II)}$ – экспоненциальная функция;

e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828;

mRS – шкала оценки функциональной независимости Рэнкин, баллы;

SSS – Скандинавская шкала оценки выраженности неврологических нарушений у пациентов с инсультом, баллы;

VEGF – концентрация ангиогенного фактора роста, пг/мл;

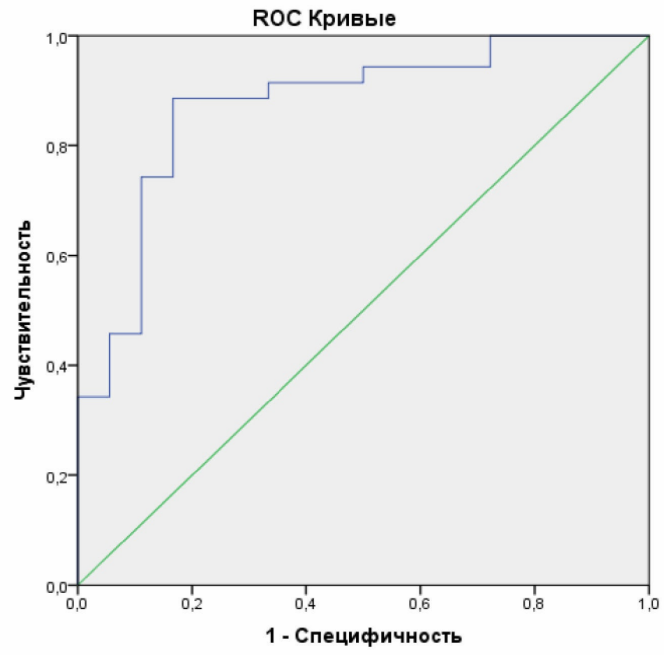
BDNF – концентрация нейротрофического фактора мозга, пг/мл;

MBP – концентрация основного белка миелина, пг/мл;

Anti-MBP – концентрация антител к основному белку миелина, нг/мл,

при значении $F \geq 0,5$ прогнозируют высокую вероятность неврологического восстановления, при значении $F < 0,5$ - низкую вероятность неврологического восстановления.

Фиг.1



Фиг.2

