



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/00 (2021.05); G01N 33/50 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2021103836, 16.02.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.02.2021

Дата регистрации:
12.08.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.02.2021

(45) Опубликовано: 12.08.2021 Бюл. № 23

Адрес для переписки:
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Куликов
Евгений Сергеевич

(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):

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 2508048 C1, 27.02.2014. RU
2569718 C1, 27.11.2015. RU 2615275 C1,
04.04.2017. САФРОНОВА М.Н.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ АФАТИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ИХ
КОМБИНИРОВАННАЯ
НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ / Диссерт. на соиск.
уч. степ. к.м.н., Кемерово, 2018. БАРХАТОВ
Ю.Д. и др. Прогностические факторы
восстановления нарушенных (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования восстановления сенсомоторных функций у пациентов с острым ишемическим инсультом после ранней реабилитации

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а в частности к неврологии. Способ прогнозирования восстановления сенсомоторных функций у пациентов с острым ишемическим инсультом после ранней реабилитации заключается в определении в венозной крови сывороточной концентрации основного белка миелина МВР на 2-е сутки ишемического инсульта и оценки степени постинсультных нарушений по

шкале Фугл-Майера (FMA). Далее вероятный прогноз сенсомоторного восстановления определяется по формуле: $КЛДФ = -7,938 + 0,045 * FMA + 0,033 * МВР$, где КЛДФ- каноническая линейная дискриминантная функция; FMA – степень постинсультных нарушений по шкале Фугл-Майера, баллы; МВР - сывороточная концентрация основного белка миелина, пг/мл, при значении КЛДФ больше 0,6299

прогнозируется «отсутствие сенсомоторного восстановления», при значении меньше или равно 0,6299 прогнозируется «сенсомоторное

восстановление». Способ характеризуется простотой и высокой информативностью. 2 ил., 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

в результате ишемического инсульта двигательных функций / *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2017, т.11, N 1, стр. 80-89.

R U 2 7 5 3 1 4 0 C 1

R U 2 7 5 3 1 4 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/00 (2021.05); G01N 33/50 (2021.05)

(21)(22) Application: **2021103836, 16.02.2021**

(24) Effective date for property rights:
16.02.2021

Registration date:
12.08.2021

Priority:

(22) Date of filing: **16.02.2021**

(45) Date of publication: **12.08.2021 Bull. № 23**

Mail address:
**634050, g. Tomsk, Moskovskij trakt, 2, Kulikov
Evgenij Sergeevich**

(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):

**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Sibirskii gosudarstvennyi
meditsinskii universitet» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING RECOVERY OF SENSORIMOTOR FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE AFTER EARLY REHABILITATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to neurology. A method for predicting the recovery of sensorimotor functions in patients with acute ischemic stroke after early rehabilitation consists in determining the serum concentration of the basic myelin protein MBP in venous blood on the 2nd day of ischemic stroke and assessing the degree of post-stroke disorders according to the Fugle-Meier scale (FMA). Further, the probable forecast of sensorimotor recovery is determined by the formula: $CLDF = -7.938$

+ 0.045* FMA + 0.033* MBP, where CLDF is the canonical linear discriminant function; FMA - the degree of post-stroke disorders on the Fugle-Mayer scale, points; MBP is the serum concentration of myelin basic protein, pg/ml, with a CLDF value greater than 0.6299, "no sensorimotor recovery" is predicted, with a value less than or equal to 0.6299, "sensorimotor recovery" is predicted.

EFFECT: method is characterized by simplicity and high information content.

1 cl, 2 dwg, 2 tbl, 2 ex

RU 2 753 140 C1

RU 2 753 140 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к неврологии, и может быть использовано для прогнозирования восстановления сенсомоторных функций у пациентов с острым ишемическим инсультом в контексте ранней реабилитации.

Известен способ прогнозирования восстановления двигательных функций у 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 и заднего бедра внутренней капсулы прогноз двигательного восстановления считают неблагоприятным (RU2 508048).

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 того, ДТ МРТ является дорогостоящим методом исследования и требует наличия в медицинском учреждении высокопольного магнитно-резонансного томографа.

Известен также способ прогнозирования восстановления двигательных функций у пациентов с ишемическим инсультом путем оценки микроциркуляции и состояния нервно-мышечного аппарата. Значение суммы прогностических коэффициентов (среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения (уровень флакса), индекс флаксмоций, амплитуда низкочастотных колебаний тканевого кровотока, амплитуда моторного ответа в дистальной точке нерва, регистрируемая с мышцы, отводящей большой палец кисти - *m. abductor pollicis brevis*, при стимуляции срединного нерва (*n. medianus*) одиночным стимулом) в пределах 0,81-1,1 включительно прогнозирует отсутствие регресса двигательного дефицита (RU 2686418). Существенными недостатками в предложенном способе является технически сложное его выполнение, трудоёмкость, длительность, что снижает возможность широкого использования метода. Еще одним минусом данного способа является то, что микроциркуляция в паретичной конечности зависит от атеросклеротических изменений в магистральных сосудах, наличия системных заболеваний соединительной ткани, следовательно, ее оценка при определённых клинических состояниях может быть не объективна.

Наиболее близким к заявляемому техническому решению по технической сущности и достигаемому техническому результату является способ прогнозирования восстановления двигательных функций у пациентов с ишемическим инсультом путем оценки неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS, уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, содержания в сыворотке крови нейротрофического фактора (NGF). (RU 2569718). Описанный способ принят за прототип изобретения. Недостатком способа является применение шкалы Спилбергера-Ханина, что обуславливает его трудоёмкость, длительность процедуры исследования (более 3 часов на одного пациента). Также использование данной шкалы невозможно у пациентов с речевыми расстройствами, которые нередко сочетаются с двигательными постинсультными нарушениями. Остался неучтенным тот факт, что концентрация нейротрофических факторов, в том числе NGF, изменяется в результате проведенной реабилитации. А именно, увеличивается при двигательных аэробных нагрузках, стимулируя синаптическую пластичность, что проявляется клиническим улучшением. Исходный уровень NGF также в определенной мере предопределяет восстановительные возможности мозга и играет не последнюю роль в структурной нейропластичности.

Пациенты с инсультом получают обязательную раннюю реабилитацию с 1-го дня госпитализации, согласно стандарту оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, а затем последовательно проходят 2-й и 3-й этапы реабилитации в течение раннего восстановительного периода. Из-за проблем маршрутизации количество этапов реабилитации, за исключением обязательной ранней, у пациентов различно. Соответственно, уровень NGF и, как следствие, степень восстановления неврологических функций в большей степени будут зависеть от активности восстановительного лечения и частоты реабилитационных курсов в первые 90 дней болезни, нежели наоборот.

Преимуществами предложенного способа прогнозирования восстановления сенсомоторных функций в острый период инсульта в контексте ранней реабилитации является оценка уровня нейронспецифического биомаркера повреждения ткани мозга. Что несомненно актуально в острый период инсульта, поскольку деструктивные процессы в зоне инфаркта мозга продолжаются до 4-х недель, а МВР является индикатором выраженности патологического процесса, повышается при церебральной ишемии и коррелирует с объемом повреждения и неврологическими последствиями инсульта. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641265/>]. Шкала оценки сенсомоторных функций FMA является изученным и всемирно-известным инструментом для оценки степени постинсультных нарушений и может служить показателем сохранности кортикоспинального тракта при церебральной ишемии.

Технической задачей изобретения является создание новой простой и высокоинформативной математической прогностической модели, способной повысить точность прогноза восстановления сенсомоторных функций в первые 14 дней острого периода ишемического инсульта на фоне проведения ранней реабилитации пациентов, позволяющей решить актуальные вопросы дозированной реабилитации, выбора оптимальных с точки зрения эффективности и безопасности режимов ранней реабилитации с индивидуальным подходом к каждому пациенту.

Поставленная задача решена путем определения клинических и лабораторных маркеров повреждения ткани мозга, к которым относятся сывороточная концентрация основного белка миелина МВР в периферической венозной крови на 2-е сутки ишемического инсульта и оценка уровня нарушения сенсомоторных функций Фугл-Майера (FMA).

С целью прогнозирования восстановления сенсомоторных функций в первые 14 дней острого ишемического инсульта проведено статистическое моделирование при помощи дискриминантного анализа.

Обучающая выборка для построения модели включала данные 78 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступивших в течение первых 24-х часов от начала острого нарушения мозгового кровообращения, выживших в 14-ти дневный период. Пациентам не проводился системный тромболизис или тромбоэкстракция. Численность группы пациентов с клиническим улучшением составила 49 человека, без улучшения - 29 человек (таб. 1).

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

- оценка уровня сознания по шкале комы Глазго GCS (баллы),
- оценка неврологического дефицита по Шкале инсульта национального института здоровья NIHSS (баллы),
- оценка инвалидизации по шкале Рэнкин mRs (баллы),
- оценка степени сенсомоторных нарушений по шкале Фугл-Майера FMA (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/г/л) в сыворотке крови,
- 5 - 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.
- концентрация антител к основному белку миелина Anti-MBP (нг/мл) в сыворотке
- 10 крови,
- концентрация антител к белку S100-β - Anti-S-100 (нг/мл) в сыворотке крови.

На основании набора выбранных предикторов методом пошагового отбора переменных в модель выполнен дискриминантный анализ, позволивший построить статистически значимую модель ($F=17$, $p<0,001$).

15 В процессе пошагового отбора переменных дискриминантной модели значимо связанными с исходом оказались предикторы FMA ($p<0,001$) и MBP пг/мл ($p<0,001$). При этом стандартизованные коэффициенты канонической линейной дискриминантной функции, отражающие «вес» переменной в модели, составили: для FMA 1,084, для MBP пг/мл 0,556, что означает больший вклад в прогнозирование характеристики FMA.

20 Уравнение (решающее правило) модели представляет из себя каноническую линейную дискриминантную функцию (таб. 2) и выглядит следующим образом:

$$\text{КЛДФ} = -7,938 + 0,045 * \text{FMA} + 0,033 * \text{MBP}$$

Полученное значение сравнивается со значением точки отсечения, располагающейся на прямой канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) ровно в середине

25 расстояния между центроидами классов. Значение КЛДФ, соответствующее центру класса «сенсомоторное восстановление», равно -0,605; центру класса «отсутствие сенсомоторного восстановления» соответствует значение КЛДФ, равное 1,210. Координатой точки отсечения на прямой КЛДФ является значение 0,3025.

30 Восстановление сенсомоторных функций прогнозируется при значениях КЛДФ, меньших значения 0,3025, отсутствие сенсомоторного восстановления - при значениях КЛДФ, больших 0,3025. Построенная модель продемонстрировала следующее качество классификации: чувствительность (по отношению к прогнозированию сенсомоторного восстановления) 61,2%, специфичность (по отношению к прогнозированию отсутствия сенсомоторного восстановления) 82,8%.

35 При помощи ROC-анализа выполнена корректировка значения точки отсечения рассчитанного значения вероятности летального исхода. Это позволило сбалансировать результаты классификации: новому значению точки отсечения КЛДФ, равному 0,6299, соответствуют чувствительность 71,4% и специфичность 72,4% (фиг. 1).

40 Порядок применения решающего правила поясняется на фиг. 2, где изображены области значений канонической линейной дискриминантной функции для классов «сенсомоторное восстановление» и «отсутствие сенсомоторного восстановления». При этом 0,6299 - точка разделения классов. Область значений больше 0,6299 соответствует классу и «отсутствие сенсомоторного восстановления», меньше или равно 0,6299 - «сенсомоторное восстановление». Прогнозирование исхода перенесенного инсульта в

45 14-дневный период выполняется путем нанесения, рассчитанного для пациента значения, КЛДФ на область значения функции и определения принадлежности к соответствующему классу.

Сущность изобретения.

Восстановления сенсомоторных функций в первые 14 дней острого периода 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 в Региональный сосудистый центр или дежурный неврологический стационар, на не ранее 48 часов и не позднее 72 часов от начала заболевания (2-е сутки).

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

- Определение концентрации основного белка миелина МВР 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 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.

- Степени сенсомоторных нарушений у пациента с острым ишемическим инсультом оценивают по шкале Фугл-Майера (FMA) в баллах.

- Прогнозирование восстановления сенсомоторных функций в 14-дневный период церебральной ишемии выполняется при помощи решающего правила, полученного методом дискриминантного анализа.

- Расчет вероятности сенсомоторного восстановления проводится по формуле (1), при этом в формулу должны быть подставлены значения характеристик степени сенсомоторных нарушений у пациента по шкале Фугл-Майера (FMA) в баллах и концентрации основного белка миелина МВР, измеренные на 2-е сутки инсульта:

$$- \text{КЛДФ} = -7,938 + 0,045 * \text{FMA} + 0,033 * \text{МВР}$$

- Рассчитанное значение сравниваем со значением точки отсечения располагающейся на прямой КЛДФ.

Клинический пример 1.

Пациент 68 лет, пол женский, поступила с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии слева, атеротромботический подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного мозга.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

FMA - количество баллов по шкале Фугл-Майера при поступлении равно 196;

МВР_I - уровень основного белка миелина в сыворотке крови при поступлении составил 22,35.

Рассчитываем прогноз сенсомоторного восстановления при помощи дискриминантной модели, подставив значения предикторов в уравнение канонической линейной дискриминантной функции:

$$\text{КЛДФ} = -7,938 + 0,045 * \text{FMA} + 0,033 * \text{МВР} = -7,938 + 0,045 * 196 + 0,033 * 22,35 = 1,62$$

Сравниваем полученное значение 1,62 со значением точки отсечения 0,6299.

Рассчитанное значение КЛДФ 1,62 больше значения точки отсечения - значит, по модели прогнозируется «отсутствие сенсомоторного восстановления». В реальности клинического улучшения не наблюдалось.

Клинический пример 1.

Пациент 65 лет, пол мужской, поступил с острым ишемическим инсультом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии справа, неуточненный подтип. Диагноз подтвержден нейровизуализационными данными компьютерной томографии головного

5 мозга.

Значение характеристик, являющихся предикторами модели:

FMA - количество баллов по шкале Фугл-Майера при поступлении равно 174;

МВР_I - уровень основного белка миелина в сыворотке крови при поступлении составил 13,78.

10 Рассчитываем прогноз клинического улучшения при помощи дискриминантной модели, подставив значения предикторов в уравнение канонической линейной дискриминантной функции:

$$\text{КЛДФ} = -7,938 + 0,045 * \text{FMA_I} + 0,033 * \text{МВР_I} = -7,938 + 0,045 * 174 + 0,033 * 13,78 = 0,347$$

15 Сравниваем полученное значение 0,347 со значением точки отсечения 0,6299. Рассчитанное значение КЛДФ 0,347 меньше значения точки отсечения - значит, по модели прогнозируется «сенсомоторное восстановление». В реальности состояние пациента улучшилось.

Техническим результатом является дискриминантная модель, чувствительность 20 71,4%, специфичность 72,4%, прогнозирующая восстановление сенсомоторных функций в остром период ишемического инсульта (в первые 14 дней) при значениях вероятности, меньших или равных величине 0,6299, отсутствие сенсомоторного восстановления - при значениях вероятности больших 0,6299.

Изобретение характеризуется простотой и высокой информативностью. Его 25 применение обеспечит выбор грамотной лечебно-восстановительной тактики, позволит решить актуальные вопросы дозированной реабилитации, выбора оптимальных с точки зрения эффективности и безопасности режимов, обеспечивая персонализированный подход к каждому пациенту.

30 (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования восстановления сенсомоторных функций у пациентов с острым ишемическим инсультом после ранней реабилитации, заключающийся в определении в венозной крови сывороточной концентрации основного белка миелина МВР на 2-е сутки ишемического инсульта и оценки степени постинсультных нарушений 35 по шкале Фугл-Майера (FMA), отличающийся тем, что вероятный прогноз сенсомоторного восстановления определяется по формуле:

$$\text{КЛДФ} = -7,938 + 0,045 * \text{FMA} + 0,033 * \text{МВР}$$

где КЛДФ- каноническая линейная дискриминантная функция;

FMA – степень постинсультных нарушений по шкале Фугл-Майера баллы;

40 МВР - сывороточная концентрация основного белка миелина (биомаркера деструкции миелиновых оболочек проводящих путей ткани мозга), пг/мл,

при значении КЛДФ больше 0,6299 прогнозируется «отсутствие сенсомоторного восстановления», при значении меньше или равно 0,6299 прогнозируется «сенсомоторное восстановление».

45

Таблица 1. Классификация дискриминантной модели.

Таблица 2. Коэффициенты канонической линейной дискриминантной функции.

Фигура 1. Качество бинарного классификатора, построенного на основе дискриминантной модели.

Фигура 2. Области значений канонической линейной дискриминантной функции.

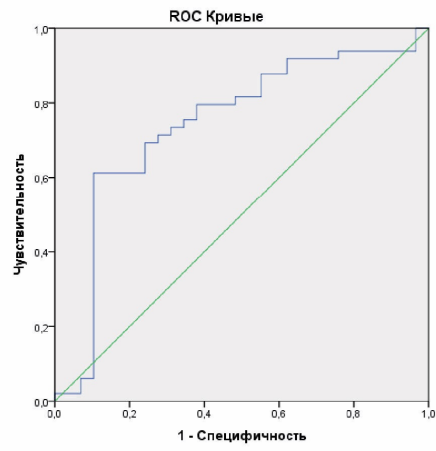
Таб. 1

Сенсомоторное восстановление		Предсказанная принадлежность к группе		Всего	
		нет	да		
Наблюдаемая принадлежность к группе	Количество	нет	21	8	29
		да	14	35	49
	%	нет	72,4%	27,6%	
		да	28,6%	71,4%	

Таб. 2

	Функция
FMA	0,045
МВР мг/мл	0,033
(Константа)	-7,938

Фиг. 1



Фиг. 2

