

На правах рукописи

РЕПИНА

Лидия Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Романова Татьяна Валентиновна**
доктор медицинский наук, профессор

Официальные оппоненты: **Машин Виктор Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации,
кафедра неврологии, нейрохирургии,
и медицинской реабилитации,
заведующий кафедрой

Ведущая организация: **Бурдаков Владимир Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; кафедра неврологии,
медицинской генетики, профессор кафедры
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский
Университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2024 г. в__ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165-Б.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте <http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>

Автореферат разослан «__»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Среди наиболее значимых проблем современной неврологии инсульт продолжает занимать одно из ведущих мест, являясь проблемой медицинской, социальной и экономически значимой, а также «глобальной эпидемией», угрожающей жизни и здоровью населения всего мира (Мартынов М.Ю., 2020; Котов С.В., 2021; Yeghiazaryan N. et al., 2023). К концу острого периода инсульта двигательные нарушения наблюдаются у 81,2% выживших больных, и только 8-13% пациентов после перенесенного инсульта остаются социально адаптированными (Пирадов М.А. и соавт., 2015; Bangad A. et al., 2023; Fassbender K. et al., 2023). Среди заболеваний, приводящих к инвалидности, цереброваскулярные заболевания стоят на втором месте после ишемической болезни сердца. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации процент инвалидизации населения вследствие цереброваскулярных заболеваний составляет 31,9%, а среди работающей части населения эта цифра возрастает до 54,8% (Помников В.Г. и соавт., 2017, 2020; Белова Л.А. и соавт., 2019; Хрулев А.Е. и соавт., 2022).

В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» ведется огромная работа, направленная на снижение заболеваемости, инвалидности и смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В Российской Федерации организована, структурирована и стандартизирована служба экстренной высоко специализированной медицинской помощи в виде сосудистых центров с мультидисциплинарным подходом к ведению больных. Реабилитация играет ключевую роль в восстановлении утраченных после ОНМК функций. Вместе с тем вопросы диагностики инсульта, нейрореабилитации и прогноза требуют дальнейшего совершенствования (Агафонов Н.В. и соавт., 2014; Танащян М.М. и соавт., 2021; Markus H.S. et al., 2023). Ведется активный поиск критериев для прогнозирования восстановления утраченных вследствие ОНМК функций (Разумов А.Н. и соавт., 2015; Хасанова Д.Р. и соавт., 2019; Yaghi S. et al., 2023).

Степень разработанности темы исследования. Используемые в настоящее время стандартные шкалы и диагностические методики не являются полностью удовлетворяющими прогностическими критериями ишемического инсульта. Поиск предикторов для прогнозирования возможности восстановления двигательной функции после ОНМК требует дальнейшей разработки. Созданы определенные предпосылки для комплексной оценки реабилитационного потенциала пациента с ишемическим инсультом. Данные об имеющемся реабилитационном потенциале позволят разработать индивидуальную программу реабилитации и выбрать оптимальную тактику ведения больного уже в первые дни от начала заболевания (Кощеева Л.А. и соавт., 2021; Соколова А.А. и соавт., 2021).

Для решения данной проблемы необходим комплексный подход, объединяющий клинические, лабораторные, инструментальные и нейропсихологические методы. Прогнозирование вероятного сценария развития болезни на основе набора исходных характеристик – реабилитационного потенциала пациента – мощное подспорье в руках практикующего врача, которое может быть использовано в плане персонифицированного подхода к больному, что поможет снизить уровень инвалидности вследствие инсульта, вернуть часть пациентов к возможности трудиться и вести активный образ жизни, улучшить социальную адаптацию, повысить качество жизни, эффективно распределять ресурсы между пациентами и уменьшить расходы государства (Храмов В.В., 2021).

Цель исследования: изучить возможность улучшения результатов лечения больных с полушарным ишемическим инсультом путем определения РП пациента на основе комплексной оценки клинико-инструментальных данных в остром периоде заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить результаты лечения полушарного ишемического инсульта в остром периоде заболевания на основании комплекса клинико-инструментальных показателей.

2. Проанализировать отдаленные результаты лечения, исход и качество жизни у пациентов через 12-18 месяцев после перенесенного ишемического инсульта в зависимости от определенного реабилитационного потенциала.

3. Определить предикторы, влияющие на благоприятный и неблагоприятный прогноз для восстановления двигательной функции после перенесенного полушарного инсульта.

4. Оценить диагностическую значимость транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования восстановления двигательной функции после ишемического инсульта.

5. Разработать математическую модель прогнозирования восстановления двигательной функции в остром периоде полушарного ишемического инсульта на основе клинико-инструментальных данных.

Научная новизна. Проведен комплексный анализ клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта для прогнозирования исхода ОНМК. Предложен комплексный клинико-инструментальный подход к оценке вероятности восстановления утраченных вследствие инсульта двигательных функций. Структурированы анамнестические и инструментальные данные, характерные для пациента с ОНМК, при поступлении в стационар. Выделены критерии, влияющие на прогноз восстановления двигательной функции после полушарного ишемического инсульта. Показана диагностическая роль транскраниальной магнитной стимуляции в прогнозировании течения ишемического инсульта. Разработана математическая модель определения реабилитационного потенциала и индивидуальных компенсаторных возможностей конкретного пациента, позволяющая повысить эффективность реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт.

Практическая значимость работы. Полученные результаты способствуют разработке индивидуальной тактики ведения пациента, перенесшего инсульт, в зависимости от имеющегося реабилитационного потенциала для наибольшей эффективности лечения, оптимизации прогноза и

улучшения качества жизни. Раннее прогнозирование восстановления утраченной двигательной функции вследствие ОНМК в условиях региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений помогает улучшить исход заболевания и снизить постинсультную инвалидизацию. Применение математической модели для определения реабилитационного потенциала в формате компьютерной программы облегчает работу врача при составлении плана реабилитационных мероприятий в рамках комплексной работы по снижению инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в сфере здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выделение основных критериев, определяющих исход ОНМК, дает возможность прогнозировать восстановление двигательной функции при ишемическом инсульте. Среди основных предикторов прогноза восстановления двигательной функции после полушарного ишемического инсульта наибольшее значение имеют показатели транскраниальной магнитной стимуляции.

2. Разработка реабилитационного потенциала пациента в остром периоде ишемического инсульта способствует определению вероятности восстановления утраченных двигательных функций в постинсультном периоде.

3. Использование предложенной математической модели прогнозирования восстановления двигательной функции в остром периоде полушарного ишемического инсульта способствует персонализированному подходу к реабилитации больных.

Личное участие автора в получении результатов. Автором был разработан дизайн исследования, проведена выборка пациентов, их обследование, получены научные результаты. На всех этапах работы автором самостоятельно проводился осмотр пациентов, оценка состояния по функциональным шкалам, исследование по методикам транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов, оценка состояния пациентов в динамике через 12-18 месяцев после ОНМК. Автором структурированы полученные данные, проанализированы результаты и проведена их

статистическая обработка. Автором самостоятельно проведен поиск литературных источников по теме диссертации и написан обзор литературы, оформлен текст диссертации и научных публикаций, по материалам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме исследования, использовании современных диагностических методик, на изучении и всестороннем анализе фактического материала, на основании использования современных адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационного исследования используются в практической работе Первичного сосудистого отделения ГБУЗ СО Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, сосудистого отделения ГБУЗ СО Самарской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, в лекционном курсе и практических занятиях со студентами и ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ.

Материалы исследования доложены на II ежегодных Межуниверситетских чтениях «Инновации для Самарской области» (Самара, 2014), на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015), на научно-практических конференциях с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике» - Аспирантские чтения (Самара, 2015, 2016, 2017, 2018, 2022), на конференциях молодых ученых «Вейновские чтения» (Саратов, 2018), «Третьяковские чтения» (Саратов, 2022), VII Международном образовательном форуме «Нейросфера» (Саратов, 2023).

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований. Получено Свидетельство Федерального

института промышленной собственности о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, три главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 18 рисунками. Указатель литературы включает 266 источников, из них 148 отечественных и 118 – зарубежных авторов.

Содержание работы

Материал и методы исследования. Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ» на базе Регионального сосудистого центра Самарской области – неврологического отделения для больных с ОНМК Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике при Самарском медицинском университете (протокол № 147 от 22 октября 2014 г.).

Обследовано 103 пациента в возрасте от 45 до 78 лет, госпитализированных в неврологическое отделение для больных с ОНМК в связи с впервые развившимся ишемическим инсультом в каротидном бассейне и имеющимся гемипарезом. Диагноз ОНМК устанавливался согласно рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра. Патогенетический подтип ишемического инсульта определяли по классификации подтипов ишемических инсультов Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (Adams H.P. et al., 1993). Все больные были обследованы в остром и в отдаленном восстановительном периодах ишемического инсульта. При поступлении в стационар проводился сбор клинико-anamnestических данных, осмотр с оценкой неврологического и общесоматического статуса (с акцентом на выраженность гемипареза по шкале оценки двигательного дефицита Zacharia), компьютерная томография (КТ) головного мозга, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов,

электрокардиография, лабораторное исследование показателей крови, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование внутренних органов при необходимости, консультация врачей смежных специальностей по показаниям. Состояние пациентов оценивалось по следующим шкалам: шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, 1989), модифицированная шкала Рэнкин – индекс независимости (modified Rankin Scale, 1957), шкала мобильности Ривермид (Rivermead mobility index, индекс активности повседневной жизни, 1991), международная шкала для определения двигательного дефицита Фугл-Майер (Fugl-Meyer et al., 1975). В первые 7 дней от начала заболевания всем больным проводилась транскраниальная магнитная стимуляция головного мозга с электромиографической регистрацией волны возбуждения с мышц верхней конечности (m. abductor pollicis brevis) и исследовались вызванные потенциалы (ВП) головного мозга – зрительные (ЗВП), соматосенсорные (ССВП), когнитивные (КВП).

Все пациенты получали комплексную базовую терапию ишемического инсульта, включавшую сосудистую, метаболическую и симптоматическую терапию согласно федеральному стандарту оказания помощи больным с ОНМК. Перед выпиской из стационара (на 10-14 день) всем больным проводилось нейропсихологическое исследование с использованием шкалы Бека (Beck Depression Inventory, 1961), шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA, 1996), индекса Бартел (Bartel activities of daily living index, 1958); показатель качества жизни оценивался с помощью опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey, 1992) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (Visual Analogue Scale, Huskisson E.C., 1974). Эти показатели оценивались в подостром периоде заболевания для более высокой достоверности результатов, так как в предложенных тестах предполагается субъективная оценка своего состояния самим пациентом. Через 12-18 месяцев больные обследовались повторно амбулаторно: проводилась оценка неврологического статуса с акцентом на динамику гемипареза (шкала Zacharia),

исследование с помощью шкал NIHSS, Рэнкин, Ривермид, Фугл-Майер, Бека, МоСА, Бартел, показателей качества жизни SF-36 и ВАШ.

По результатам исследования, спустя 12-18 месяцев от ОНМК, произведено разделение пациентов на группы с «благоприятным» и «неблагоприятным» исходом. К первой группе отнесены больные с положительной динамикой гемипареза, у которых произошло полное или частичное восстановление силы в конечностях. Во вторую группу отнесены те пациенты, у которых гемипарез спустя 12-18 месяцев от случившегося ОНМК вырос или не наблюдалось улучшения двигательной функции пораженных конечностей. Для выявления критериев, отражающих реабилитационный потенциал (РП) для восстановления моторной функции, полученные группы сравнивались между собой по ряду характеристик (анамнез, показатели шкал, результаты инструментальных и клинических методов обследования), полученных при обследовании в остром периоде инсульта. Те данные, которые наиболее сильно отличались в случае благоприятного и неблагоприятного исхода, были отнесены к прогностически значимым критериям, определяющим РП пациентов с ОНМК. Полученные данные в каждом клиническом случае были структурированы в сводную таблицу и обработаны. Сформированная таблица содержала значительное количество показателей (около 60), которые отражали начало и течение заболевания, анамнестические, демографические данные, результаты осмотра, инструментальных и лабораторных исследований, нейропсихологического тестирования и др. Из многочисленных факторов, предположительно влияющих на исход ОНМК, было отобрано около 30 наиболее значимых. Анализ статистических данных проводили с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 (Разработчик - IBM Corporation. Номер программы: 5725-A54. Номер лицензии: Z125-3301-14. Срок действия лицензии: бессрочная). Для оформления результатов исследования использовали программные средства «Word» пакета Microsoft Office фирмы Microsoft. При расчете количественных показателей составляли вариационные ряды, по которым изучали различия значений признаков. Для

проверки соответствия закона распределения совокупности нормальному распределению применялся критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. Для сравнения показателей в связанных группах использовался параметрический парный t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона. Для сравнения показателей в независимых группах использовался параметрический непарный t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных данных на основе таблиц сопряженности 2x2 применялись критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса; точный критерий Фишера.

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого (результатирующего) показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводили с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения критериев РП больного в остром периоде полушарного ишемического инсульта были изучены результаты лечения и степень восстановления двигательной функции с учетом множества исходных данных и результатов, полученных в ходе обследования. Каждый показатель рассматривался как потенциальный «маркер», влияющий на прогноз ОНМК. Анализировалось, насколько важным и статистически значимым для прогноза является тот или иной признак. Отбор наиболее существенных факторов, отражающих исход ОНМК, происходил в несколько этапов. Изначально был создан универсальный «широкий» набор клинических, инструментальных, лабораторных, психологических показателей, которые применяется в клинической практике или в научных исследованиях для оценки состояния пациента с инсультом. Далее список «сужался» с помощью статистического анализа. После подсчета значений клинических и демографических характеристик исследуемых групп (пол, возраст, место проживания, бассейн пораженной артерии, подтип ишемического инсульта, время начатого лечения) были выделены два признака, статистически значимо

различавшиеся в группах с разным исходом: пол пациента и патогенетический подтип ишемического инсульта. Распределение пациентов по полу в группах сравнения представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов в группах сравнения по полу

Группы / Пол	Группа I (n = 51)		Группа II (n = 52)		Всего		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Мужчины	30	58,8	41	78,8	71	68,9	p = 0,047
Женщины	21	41,2	11	21,2	32	31,1	
Итого	51	49,5	52	50,5	103	100,0	

Соотношение мужчин и женщин в группе с благоприятным исходом (группа I) было 1,4:1 (30:21), в группе с неблагоприятным исходом (группа II) – 3,7:1 (41:11). Таким образом, группы сравнения существенно различались по полу. Возраст не являлся статистически значимым критерием, отражающим исход ОНМК (p=0,012). Только в возрастной категории 50-59 лет были выявлены статистически значимые различия в группах: неблагоприятный исход случался чаще у пациентов в возрасте 50-59 лет.

Атеротромботический подтип ишемического инсульта являлся наиболее распространенным среди всей выборки и в каждой группе. При лакунарном подтипе инсульта хорошее восстановление двигательных функций наблюдалось статистически значимо чаще (табл. 2).

Таблица 2

Распределение патогенетических типов инсульта в исследуемых группах пациентов (по TOAST)

Подтип ишемического инсульта (по TOAST)	Группа I, (n = 51)		Группа II, (n = 52)		Всего		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Атеротромботический	30	58,4	39	75,0	69	67,0	0,125
Кардиоэмболический	11	21,7	6	11,6	17	16,5	0,269
Гемодинамический	-	-	-	-	-	-	-
Лакунарный	10	19,9	3	5,7	13	12,6	0,033
Смешанный	-	-	4	7,7	4	3,9	0,061
Итого	51	49,5	52	50,5	103	100,0	-

В целом группы по патогенетическому подтипу отличались друг от друга ($p=0,016$). Для прогнозирования исхода заболевания определение патогенетического подтипа ишемического инсульта может быть важным.

Группы были сопоставимы по бассейну кровоснабжения пораженного участка головного мозга (наиболее часто – правой или левой средней мозговой артерии) и статистически значимо не отличались как в общем ($p = 0,100$), так и по отдельным бассейнам. При анализе коморбидной патологии были выявлены заболевания, которые имели статистически значимые различия в группах сравнения: фибрилляция предсердий (ФП) и другие аритмии ($p = 0,049$); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($p < 0,001$); дислипидемия ($p=0,031$).

Для прогноза ОНМК значимой может являться сила в верхней конечности, как в ее дистальных, так и проксимальных отделах, определенная в остром периоде ишемического инсульта. Полученные данные не учитывались в дальнейших расчетах, так как не исключено, что полученная разница в группах сравнения по шкале оценки мышечной силы отражает принцип «сортировки» пациентов на группы. Связь с прогнозом ОНМК выявлена при анализе результатов шкалы NIHSS, Фугл-Майер и Бартел (табл. 3).

Таблица 3

Различия в группах по клиническим шкалам в разные периоды ОНМК (баллы)

Группы/ Шкалы	Группа I, n = 51 Me(Q ₁ ;Q ₃)		Группа II, n = 52 Me(Q ₁ ;Q ₃)		Критерий Вилкоксона, p-значение		Критерий Манна–Уитни, p-значение	
	О.П.	О.В.П.	О.П.	О.В.П.	Гр. I	Гр. II	О.П.	О.В.П.
NIHSS	8 (5;11)	3 (1;5)	6 (4;10)	8(4;11)	<0,001	0,235	0,032	<0,001
Фугл Майер	54(44;64)	82(67;94)	62(50;86)	53(37;70)	<0,001	<0,001	0,010	<0,001
Бартел	50(40;72,5)	95(82,5;100)	70(40;90)	70(35;85)	<0,001	0,446	0,021	<0,001
Рэнкин	4 (3;4)	2 (1;3)	3 (3;4)	3 (3;4)	<0,001	0,224	0,110	<0,001
Ривермид	4 (1;7)	13(7;14)	5 (3;7)	6 (3;8)	<0,001	0,174	0,169	<0,001

Примечания: О.П. – острый период; О.В.П. – отдаленный восстановительный период

По шкале SF-36 основные показатели – общее физическое здоровье и общее психологическое здоровье были существенно ниже общепопуляционных и в обеих группах существенно не отличались ($p = 0,397$ и $p = 0,559$ соответственно).

Оценка по шкале депрессии Бека показала, что пациенты обеих групп как в остром, так и в отдаленном периоде инсульта не имели признаков депрессии –

Me (Q_1 ; Q_3) по всей выборке 7 (3;10) баллов. Значения шкалы MoCA свидетельствовали, что пациенты не имели выраженных когнитивных нарушений ни в остром, ни в отдаленном восстановительном периоде. Аналогичную динамику показали баллы по шкале ВАШ. Сравнение значений ВАШ в группах (критерий Манна Уитни) в остром периоде не являлись статистически значимыми для прогноза заболевания ($p = 0,929$).

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта различия в группах были выявлены по следующим критериям: пол, патогенетический подтип инсульта, наличие ФП и других аритмий, дислипидемия, ХСН, сила в верхней конечности, значения шкал NIHSS, Фугл-Майер, Бартел.

Из методов обследования в остром периоде заболевания имела статистически значимое различие в группах сравнения локализация очага ишемического инсульта в правой лобной доле и в области подкорковых ядер справа, причем локализация инсульта в правой лобной доле может являться предрасполагающим фактором неблагоприятного течения заболевания, а в области подкорковых ядер справа – благоприятного исхода.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), выполненная в остром периоде инсульта, показала, что для определения исхода ОНМК потенциально имеют прогностическое значение следующие параметры: амплитуда мышечного вызванного потенциала (МВП) при ТМС с коры пораженного полушария, межполушарная разница (дельта) амплитуд МВП и ее модуль при стимуляции с коры (табл. 4).

При исследовании ВП головного мозга и анализе результатов значимыми для прогнозирования исхода ОНМК и определения РП в остром периоде инсульта явились значения амплитуды P100-N145 ЗВП с непораженного полушария ($p = 0,049$), латентность P300 КВП ($p=0,009$) с непораженного полушария, как это представлено в табл. 5.

Таблица 4

Сравнение референтных значений ТМС с полученными результатами

Точка стимуляции	Параметры ТМС	Норма	Группа I n=51 (п/п)	Значимость, р	Группа II n=52 (п/п)	р -значение
Кора МВП	А (мВ)	4,6 (2,5)	1,29 (2,5)	<0,001	0,87 (2,5)	<0,001
	Л (мсек)	22,6 (1,2)	24,28 (1,2)	0,659	22,66 (1,2)	0,339
Ш/у МВП	А (мВ)	4,6 (2,5)	0,85 (2,5)	<0,001	1,18 (2,5)	<0,001
	Л (мсек)	13,1 (1)	15,36 (1,0)	0,001	15,59 (1,0)	<0,001
ВЦМП	мсек	9,5 (1,1)	9,048 (1,1)	0,120	9,1 (1,1)	0,477
Δм/п МВП (кора)	А (мВ)	1,7 (3,4)	0,7 (0,2; 1,3)	<0,001	0,8 (0,3; 1,5)	<0,001
	Л (мсек)	2,6 (0,6)	2,8 (1,5; 6,7)	0,659	4,2 (1,8; 16,5)	0,339
Δм/п МВП (ш/у)	А (мВ)	1,4 (2,5)	0,3 (0,1; 1,2)	<0,001	0,6 (0,2; 1,5)	<0,001
	Л (мсек)	0,6 (0,6)	2 (1; 3,6)	0,001	1,3 (0,4; 2,7)	<0,001
Δм/п ВЦМП	мсек	0,72 (0,55)	3 (2; 9,5)	0,148	3,8 (2,4; 10,1)	0,655

Примечание: значимость различий оценивалась в каждой группе в сравнении с нормой; Л – латентность, А – амплитуда; Δм/п - межполушарные различия (дельта), п/п- пораженное полушарие.

Таблица 5

Основные показатели вызванных потенциалов в исследуемых группах

ВП		Me(Q ₁ ;Q ₃)	Непораженное полушарие			Пораженное полушарие		
			Гр. I, n=51	Гр. II, n=52	р	Гр I, n=51,	Гр II, n=52	р
ЗВП	Л	P100	110(104;121)	109(101;118)	0,335	111(102;120)	106(101;118)	0,833
	А	N75-P100	4 (2;6)	3 (2;5)	0,709	3 (2;5)	3 (2;6)	0,779
		P100-N145	5 (3;9)	5 (2;6)	0,049	5 (3;11)	3 (2;7)	0,075
ССВП	Л	P23	22 (20;23)	22 (21;23)	0,359	21 (20;23)	21 (20;22)	0,017
	А	N30	30 (29;30)	29 (28;29)	0,628	27 (27;30)	30 (29;30)	0,005
		N20-P 23	3 (1;4)	2 (1;3)	0,079	1 (1;3)	2 (1;3)	0,223
КВП	Л	P300	341(314; 374)	367(342; 394)	0,009	352 (320; 397)	366(345;398)	0,122
	А	P300	3 (2;4)	2 (2;4)	0,542	2 (1;4)	2 (1;3)	0,810

Примечание: Л – латентность; А – амплитуда

Также выявлено, что такие показатели ССВП, как латентность P23 и N30 с пораженного полушария ($p = 0,017$ и $p = 0,005$ соответственно) и отношение латентностей N30 между полушариями во II группе ($p = 0,001$ и $p = 0,001$) статистически значимо отличались. Учитывая, что у части пациентов обеих групп имелись чувствительные нарушения в виде гемигипестезии, полученные результаты ССВП не вошли в расчеты прогностически значимых критериев для восстановления моторной функции. Таким образом, из всего множества потенциальных критериев прогноза исхода ОНМК были выделены наиболее значимые. В табл. 6 представлены сводные данные по параметрам, имевшим статистически значимые отличия в группах сравнения.

Таблица 6

Параметры, имеющие статистически значимые отличия в группах

Показатель	Группа I (n = 51)	Группа II (n = 52)	p-значение
Число пациентов в возрасте 50-59 лет	4	18	0,001
Соотношение М: Ж	1:1 (30:21)	3:1 (41:11)	0,047
Тип инсульта по TOAST (АТ:КЭ:ГД:Л:См)	30:11:0: 10:0	39:6:0: 3:4	0,016
ФП и другие аритмии	15 (15%)	7 (7%)	0,049
Хроническая сердечная недостаточность	13 (13%)	1 (1%)	<0,001
Дислипидемия	7 (7%)	1 (1%)	0,031
Парез верхней конечности прокс., баллы Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3 (3;4)	4 (3; 5)	0,002
Парез верхней конечности дист., баллы Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3 (1;4)	4 (3; 5)	0,007
NIHSS, баллы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	8 (5; 11)	6 (4; 10)	0,032
Шкала Фугл-Майер, баллы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	54 (44; 64)	62 (50; 86)	0,010
Индекс Бартел, баллы, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	50 (40; 72,5)	70 (40; 90)	0,022
Очаг ишемии лобная доля, справа (по КТ), чел	0 (0,0)	7 (6,8%)	0,007
Очаг ишемии подкорковые ядра, справа, чел	15 (14,6%)	7 (6,8%)	0,048
ТМС коры поража.полуш., А (мВ), М (SD)	1,29 (2,5)	0,87 (2,5)	<0,001
ТМС коры, межполуш. асимм. Δ А (мВ), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	0,7 (0,2; 1,3)	0,8 (0,3; 1,5)	<0,001
ТМС коры, Δ Амплитуд, (мВ), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	0,7 (0,2; 1,3)	0,8 (0,3; 1,4)	0,012
А(P100-N145)ЗВП непораж. п/ш, (мВ), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	5 (3; 9)	5 (2; 6)	0,049
Л (P300) КВП непораженное п/ш,(мс), Ме (Q ₁ ; Q ₃)	341 (314; 374)	367 (342; 394)	0,009

Примечание: тип инсульта по TOAST: АТ – атеротромботический; КЭ – кардиоэмболический; ГД – гемодинамический; Л – лакунарный; См-смешанный; МА – межполушарная асимметрия; Δ - дельта амплитуд МВП; А – амплитуда; Л – латентность; |Δ|-модуль межполушарной дельты (модуль межполушарной асимметрии); п/ш- полушарие

Для ограничения списка потенциальных критериев было проанализировано, насколько существенно отличаются между собой группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом по каждому показателю. Для неврологических и психологических шкал была проведена оценка параметров логистической регрессии. По величине критерия Вальда и уровню значимости судили о возможности включения рассматриваемого параметра в бинарную логистическую регрессию. Ни один показатель неврологической и психологической шкалы не оказался значимым для формирования прогноза. Для определения значимости характеристик ВП и возможности включения их в математическую модель рассчитаны основные параметры логистической регрессии. Значимость полученных показателей ВП оказалась недостаточной. Был проведен ROC-анализ, и потенциально значимые для прогноза в предварительных расчетах показатели ВП были отвергнуты.

Аналогичным образом была проведена оценка параметров логистической регрессии для показателей ТМС. Выявлено, что статистическую значимость имеют амплитуда ТМС коры пораженного полушария, разница и модуль разницы амплитуд между полушариями. Был проведен ROC-анализ значимости данных параметров. Площадь под ROC-кривой – 0,707, что свидетельствует о высокой вероятности правильного прогноза.

На третьем этапе ранее выявленные характеристики, максимально отвечающие требованиям маркеров прогноза ишемического инсульта, стали основой переменных для построения математической модели. Применение метода логистической регрессии показало, что наиболее точной явилась прогностическая модель, включающая в качестве независимых переменных такие показатели, как пол больного, значение амплитуды при ТМС коры пораженного полушария, модуль разницы амплитуд между полушариями при ТМС. Модель значима по всем параметрам и верно предсказывает 70% случаев. Характеристики модели представлены в табл. 7.

Таблица 7

Характеристики логистической регрессии модели прогноза течения и исхода ОНМК в остром периоде

Переменные	Коэффициенты	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p-значение	95% ДИ	
					Нижняя	Верхняя
Пол	-1,078	0,455	5,617	0,020	-1,980	-0,175
ТМС коры п/п, А	0,664	0,254	6,826	0,010	0,160	1,169
ТМС коры, м/п $ \Delta A$	-0,612	0,38	3,955	0,049	-1,222	-0,001
Константа	0,686	0,433	2,513	0,116	-0,173	1,545

Примечание: п/п – пораженное полушарие; м/п – межполушарная; -амплитуда; $|\Delta|$ -модуль межполушарной дельты (модуль межполушарной асимметрии)

На основе выявленных критериев созданы алгоритмы прогнозирования течения и исхода ОНМК. Алгоритмы представлены в виде формулы. Отбор лучшей модели производился в соответствии с процентом правильно классифицированных случаев.

$$P = \text{Logit}(P) = 0,687 - 1,078 \cdot x_1 + 0,664 \cdot x_2 - 0,612 \cdot x_3,$$

где P – вероятность восстановления двигательной функции в остром периоде ишемического инсульта, x_1 – пол (ж-0; м-1); x_2 – амплитуда ВМП

при ТМС с коры пораженного полушария, x_3 – модуль разницы амплитуд ВМП ТМС с коры между полушариями. Проведена оценка результатов построения бинарной логистической регрессии (табл. 8). Процент ожидания исхода заболевания по бинарной логистической регрессии составляет 68,9%.

Таблица 8

Построение бинарной логистической регрессии

Прогноз	Ожидаемые		
	Исход		Процент корректных
	Отрицательный прогноз	Положительный прогноз	
Отрицательный прогноз	37	15	71,2
Положительный прогноз	17	34	66,7
Общий %			68,9

Для определения диагностической ценности результатов исследования для исхода ишемического инсульта был использован ROC-анализ (рис. 1).

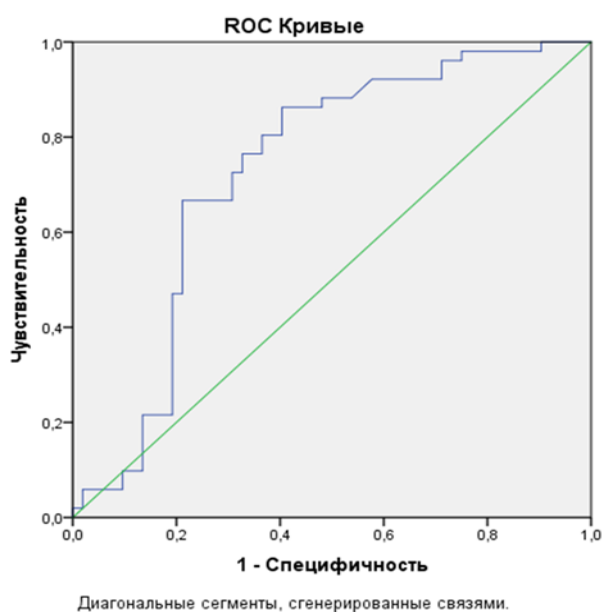


Рисунок 1. Оценка качества прогностической модели (ROC-анализ)

В результате расчетов чувствительность (Se) составила 0,863, а специфичность (Sp) – 0,596. Пороговое значение логистической функции P составило 0,419. Прогностичность отрицательного прогноза – 0,816, положительного прогноза – 0,677. Диагностическая значимость – 68,9%. Проанализированные показатели обладают хорошей чувствительностью и специфичностью и могут быть использованы в клинической практике.

Оценка площади под кривой AUC составила 0,729 (0,052) с 95% ДИ 0,626-0,831. Это значение говорит о высоком качестве представленной прогностической модели для прогнозирования исхода ишемического инсульта. Данная модель является динамической, при увеличении количества данных пациентов точность ее возрастает. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Отношение шансов (ОШ) = 4,933 с 95% ДИ 2,138-11,382.

На основе представленной математической модели создана программа для ЭВМ «Прогнозирование динамики двигательных нарушений после полушарного ишемического инсульта с использованием ТМС», получено свидетельство Федерального института промышленной собственности о регистрации программы ЭВМ (2023).

ВЫВОДЫ

1. На основании оценки состояния пациентов через 12-18 месяцев после полушарного ишемического инсульта с центральным гемипарезом выделены группы больных с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания. Ретроспективно рассчитан реабилитационный потенциал этих пациентов по результатам комплексного исследования, проведенного в остром периоде инсульта, с пошаговой статистической оценкой анамнестических, клинических, лабораторных, нейровизуализационных, нейропсихологических данных, а также результатов транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов мозга.

2 Группы пациентов с различным реабилитационным потенциалом в отдаленном постинсультном периоде существенно различались по всем основным характеристикам заболевания и качеству жизни. Наиболее значимые отличия были получены по показателям шкал NIHSS, Рэнкин, Ривермид, Бартел и Фугл-Майер. В группе благоприятного исхода показатели опросника SF-36 выросли по шкалам и физического (с 37,71(30,65;47,78) до 43,64 (10,15)), и психологического (с 45,26(10,31) до 46,33(11,35)) здоровья, показатели по ВАШ увеличились с 50(50;70) до 60 (50;80) баллов. В группе неблагоприятного исхода показатели физического здоровья практически не изменились (с 36,22

(29,36;43,70) до 38,06 (10,39)), а показатели психического здоровья имели отрицательную динамику (с 46,62 (10,31) до 44,89(13,72)), субъективная оценка своего здоровья по визуальной аналоговой шкале снизилась с 55(39;70) до 50(38;80) баллов.

3. Наиболее значимыми факторами благоприятного прогноза восстановления двигательной функции после перенесенного ишемического инсульта являлись женский пол, локализация очага ишемии в области подкорковых ядер справа, такие показатели транскраниальной магнитной стимуляции как амплитуда моторного ответа при стимуляции коры пораженного полушария и модуль разницы амплитуд моторного ответа полушарий. Статистически значимыми факторами, влияющими на неблагоприятный прогноз являлись мужской пол, возраст 50-59 лет, локализация очага ишемии в правой лобной доле, наличие фибрилляции предсердий и других аритмий, а также низкая амплитуда волны P100-N145 зрительных вызванных потенциалов с непораженного полушария, увеличение латентности потенциала P300 когнитивных вызванных потенциалов с непораженного полушария.

4. Транскраниальная магнитная стимуляция имеет высокое диагностическое значение для прогнозирования восстановления двигательной функции после ишемического инсульта. В группе с благоприятным исходом среднее значение амплитуды моторного вызванного потенциала при стимуляции коры составило 1,29(2,5) мс, в группе с неблагоприятным исходом – 0,87 (2,5) мс. Наибольшую значимость показали амплитуда ($p < 0,001$) и модуль дельты амплитуд ($p = 0,012$) моторного вызванного потенциала при корковой ТМС. Эти показатели, полученные в остром периоде инсульта, обозначены как прогностические критерии исхода ОНМК.

5. Разработанная на основе клинико-инструментальных данных математическая модель с чувствительностью 0,863, и специфичностью 0,596 позволяет прогнозировать течение и исход ОНМК, определять реабилитационный потенциал пациента относительно восстановления двигательной функции, что способствует персонализированному подходу к тактике ведения конкретного

больного. Модель может найти применение в базе медицинских информационных систем («БАРС»), а также в приложениях для мобильных устройств, что позволит в остром периоде ОНМК проводить оценку реабилитационного потенциала и эффективно планировать маршрутизацию пациента в процессе реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения и реабилитации постинсультных двигательных нарушений целесообразно определение в остром периоде ОНМК реабилитационного потенциала пациента.

2. Для определения реабилитационного потенциала пациенту в остром периоде ОНМК рекомендовано проведение транскраниальной магнитной стимуляции коры полушарий большого мозга с определением амплитуды моторного вызванного потенциала и модуля дельты амплитуд между полушариями, поскольку эти значения входят в формулу математической модели и в программу для ЭВМ.

3. При составлении индивидуального плана реабилитации пациента с полушарным ишемическим инсультом следует принимать во внимание весь спектр анамнестических, клинических, лабораторных, нейровизуализационных, нейропсихологических данных, то есть использовать мультидисциплинарный подход к реабилитационным мероприятиям.

4. При разработке в остром периоде заболевания программы реабилитации пациента с полушарным ишемическим инсультом целесообразно использовать математическую модель, позволяющую с высокой степенью достоверности прогнозировать исход и возможность восстановления утраченной двигательной функции пациента. Математическая модель проста в использовании и не требует специального дорогостоящего оборудования, что является экономически обоснованным в текущих условиях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ - визуальная аналоговая шкала
ВП - вызванные потенциалы
ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
КВП – когнитивные вызванные потенциалы
КТ - компьютерная томография
ССВП – сомато-сенсорные вызванные потенциалы
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
РП – реабилитационный потенциал
ФП - фибрилляция предсердий
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
MoCA- Monreal Cognitive Assessment
ТМС- транскраниальная магнитная стимуляция
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
SF-36 – The Short Form-36
TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Репина, Л.А. Прогноз эффективности реабилитации пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Л.А. Репина // Материалы конкурса программы УМНИК. Самарская область. – 2014. – С. 40-41.
2. Репина, Л.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в ранней постинсультной реабилитации / Л.А. Репина // Сборник работ IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». Самара. – 2015. – С. 116-117.
3. Репина, Л.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в остром периоде ишемического инсульта / Л.А. Репина // Аспирантские чтения- 2015. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике», посвященной 85-летию клиник СамГМУ. Самара. – 2015. – С. 100-102.
4. Репина, Л.А. Современные возможности прогнозирования течения и исходов ишемического инсульта в его остром периоде с помощью математических моделей / Л.А. Репина // Сборник научных трудов, посвященный 95-летию кафедры неврологии и нейрохирургии. Самара. – 2015. – С. 169-176.
5. Репина, Л.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитационном прогнозе при острых нарушениях мозгового кровообращения / Л.А. Репина, Э.Б. Солопихина, С.В. Балаклеец // Актуальные вопросы медицинской реабилитации. Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины, физиотерапии и курортологии института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета. Самара. – 2015. – С. 131-132.
6. Репина, Л.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и другая патология цереброваскулярной системы как осложнения онкологических заболеваний / Л.А. Репина а// Первая межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 40-летию ГБУЗ СО «Тольяттинская поликлиника №1». Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена. Тольятти. – 2015. – С. 80-83.
7. Репина, Л.А. Вызванные потенциалы головного мозга в реабилитационном прогнозе у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Л.А. Репина// Аспирантские чтения – 2016: материалы научно-практической конференции с международным участием. Самара. – 2015. – С. 123-126.
8. Репина, Л.А. Роль вызванных потенциалов в оценке состояния пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Л.А. Репина // Избранные вопросы нейрореабилитации:

материалы VIII международного конгресса «Нейрореабилитация - 2016». Москва. – 2016. – С. 297-299.

9. Репина, Л.А. Транскраниальная магнитная стимуляция - диагностические и лечебные возможности при ОНМК / Л.А. Репина, Т.В. Романова // Интервенционная неврология. Сборник статей. Тольятти. – 2017. – С. 99-103.

10. Репина, Л.А. Анализ комплексного применения современных методов диагностики состояния головного мозга в реабилитации пациентов с ишемическим инсультом / Л.А. Репина// Аспирантские чтения 2017. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны». Самара. – 2017. – С.96-97.

11. Репина, Л.А. Ранняя реабилитация и реабилитационный прогноз при острых нарушениях мозгового кровообращения / Л.А. Репина, Т.В. Романова // Материалы 3 межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена». Тольятти. – 2017. – С. 54-56.

12. Репина, Л.А. Использование шкал клинической выраженности инсульта для определения реабилитационного прогноза / Л. А.Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. Саратов. – 2018. № 14 (1). – С. 161-164.

13. Репина, Л.А. Сравнение основных шкал оценки тяжести инсульта как предикторов прогноза исхода ОНМК / Л.А. Репина// Аспирантские чтения-2018. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики». Самара. – 2018. – С. 69-70.

14. Репина, Л.А. Прогностическое значение коморбидной патологии при ОНМК / Л.А. Репина// Аспирантские чтения - 2019 «Молодые ученые: научные исследования и инновации». Самара. – 2019. – С. 120-122.

15. Репина, Л.А. Влияние нейропсихологических особенностей пациентов в остром периоде ишемического инсульта на функциональный прогноз / Л.А. Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. - №17(1). – С. 142-148.

16. Репина, Л.А. Современное состояние проблемы прогнозирования инсульта / Л.А. Репина, Т.В. Романова// Тольяттинский медицинский консилиум. – 2021. - №1. – С. 136-137

17. Репина, Л.А. Диагностическая значимость различных методов исследования в прогнозе ОНМК / Л.А. Репина, Т.В. Романова // Материалы образовательного курса межрегиональной научно-практической конференции, «Современные тенденции практической неврологии и ее межведомственная актуальность». Тольятти. – 2022. – С. 87-90.

18. Репина, Л.А. Значение транскраниальной магнитной стимуляции в создании прогностической модели исхода ОНМК / Л.А. Репина// Аспирантские чтения 2022. Материалы научно-практической конференции с международным участием. Самара. – 2022. – С. 134-136.

19. Репина, Л.А. Прогностическая значимость компьютерной томографии головного мозга у пациентов в определении исхода ОНМК/ Л.А. Репина, Т.В. Романова // Тольяттинская осень-2022. Сборник материалов XV межрегиональной научно-практической конференции. Тольятти. – 2022. – С. 77-79.

20. Репина, Л.А. Прогностическая модель исхода ишемического инсульта / Л.А. Репина, Т.В. Романова, И.Е. Повереннова, А.Х. Муртазина // Наука и инновации в медицине. Самара. – 2023. – № 8(3). – С.181-188.

21. Прогнозирование динамики двигательных нарушений после полушарного ишемического инсульта с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) (Программа для ЭВМ). Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, Заявка №2023612891, дата поступления 15 февраля 2023, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 20 февраля 2023. Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е., Гоголев А.О., Перстенева Н.П.

Научное издание

Репина

Лидия Александровна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.24. Неврология

Отпечатано с оригинал-макета

в типографии МИАЦ

443095 г. Самара, ул. Ташкентская, 159

Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Объем усл. печ. Л 1,75

Подписано в печать _____ 2024 г.

Тираж 100 экз. Заказ №