



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/165 (2021.08); G01N 33/62 (2021.08); G01N 33/6863 (2021.08); G01N 33/6896 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021124564, 17.08.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.08.2021

Дата регистрации:
11.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.08.2021

(45) Опубликовано: 11.01.2022 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Новикова Лилия Бареевна (RU),
Латыпова Раушания Фанисовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CALMETTES J. et al. Clinical
outcome of acute ischemic strokes in patients with
COVID-19. Cerebrovasc Dis. 2021, 50 (4), p.412-
419. RU 2748685 C1, 28.05.2021. ВОЗНЮК И.А.
и др. Ишемический инсульт как клиническая
форма и патогенетическая модель в структуре
поражения центральной нервной системы при
COVID-19. Вестник восстановительной
медицины. (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и может быть использовано для прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов с лабораторно-подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19. Проводят определение содержания С-реактивного белка в венозной крови, тяжести состояния пациента по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS. Дополнительно определяют содержание мочевины в венозной крови. Расчет прогноза исхода проводят по формуле, включающей константу:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}}^{-5,32},$$

где: P - вероятность летального исхода, %, e -

основание натурального логарифма, константа, равная 2,72, z - степень обратного логарифма, X_{срб} - содержание С-реактивного белка, мг/л, X_{nihss} - балл по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS, X_{мочевина} - содержание мочевины, ммоль/л. При значении P 35% и выше прогнозируют высокий риск летального исхода, ниже 35% - низкий риск. Способ обеспечивает возможность упрощения и повышения точности прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 за счет использования рутинных методик, а также высокой чувствительности и специфичности по отношению к пациентам с COVID-19. 1 ил., 3 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

2020, 4 (98), стр.90-98. НОВИКОВА Л.Б. и др. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020, 26 (3), стр.317-326. ZHOU F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 395, p.1054-1062. MATHEW T. et al. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India. Int J Stroke. 2021, 16 (4), p.429-436. QURESHI A.I. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. Int J Stroke. 2020, 15 (5), p.540-554. SHAHJOUEI S. et al. "SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group". Stroke. 2021, 52,5, e117-e130.

R U 2 7 6 3 8 3 4 C 1

R U 2 7 6 3 8 3 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 5/165 (2021.08); *G01N 33/62* (2021.08); *G01N 33/6863* (2021.08); *G01N 33/6896* (2021.08)(21)(22) Application: **2021124564**, **17.08.2021**(24) Effective date for property rights:
17.08.2021Registration date:
11.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **17.08.2021**(45) Date of publication: **11.01.2022** Bull. № 2

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otдел**

(72) Inventor(s):

**Novikova Liliya Bareevna (RU),
Latypova Raushaniya Fanisovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR PREDICTING OUTCOME OF ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE ASSOCIATED WITH COVID-19**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to neurology, and can be used to predict the outcome of the acute period of ischemic stroke in patients with laboratory-confirmed coronavirus infection COVID-19. Determination of the content of C-reactive protein in venous blood, the severity of the patient's condition according to the stroke scale of the National Institute of Health NIHSS is carried out. Additionally, the content of urea in the venous blood is determined. The calculation of the forecast of the outcome is carried out according to the formula, which includes a constant:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% ,$$

$$z = 0,01 * X_{CRP} + 0,18 * X_{NIHSS} + 0,15 * X_{urea} - 5,32,$$

where: P is the probability of death, %, e is the base of the natural logarithm, a constant equal to 2.72, z is the degree of inverse logarithm, X_{CRP} is the content of C-reactive protein, mg/l, X_{nihss} is the National Institute of Health Stroke Scale NIHSS, X_{urea} - urea content, mmol/l. With a P value of 35% and above, a high risk of death is predicted, below 35% - a low risk.

EFFECT: method makes it possible to simplify and improve the accuracy of predicting the outcome of the acute period of ischemic stroke in patients with COVID-19 through the use of routine techniques, as well as high sensitivity and specificity in relation to patients with COVID-19.

1 cl, 1 dwg, 3 tbl, 5 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности, к неврологии и может быть использовано для определения вероятности развития летального исхода (ЛИ) у пациентов с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19.

Острый инсульт остается неотложной медицинской ситуацией особенно во время пандемии COVID-19 и является высокоспецифичным неврологическим симптомом в острой фазе инфекции [Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6):683-690]. В Брешии (Италия) инсульт был осложнением COVID-19 у 5,9% пациентов [Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C. et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy, Neurology, 2020]. В Ухане (Китай) в исследовании Yanan Li et al. частота возникновения инсульта у пациентов с COVID-19 составила около 5% [Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. J Stroke. 2020]. По данным Kartikeya Rajdev et al., инсульт, возникший в условиях COVID-19, для пациентов имеет плохой прогноз и более высокий риск госпитальной смертности [Rajdev K, Lahan S, Klein K, Piquette C, Thi M. Acute ischemic and hemorrhagic stroke in COVID-19: mounting evidence. Cureus 12(8): e10157].

Перспективным решением проблемы инсульта в период пандемии COVID-19 является разработка скрининговых методик, прогнозирующих вероятность ЛИ у больных с ишемическим инсультом с учетом факторов риска. Математический прогноз способствует формированию персонифицированного представления об исходе заболевания, позволяет решать стратегические задачи ведения больного на всех этапах оказания помощи пациенту, взвешивать потенциальный риск и преимущества отдельных методов лечения.

Известен способ прогнозирования течения и исхода острого периода ишемического инсульта путем определения содержания в лимфоцитах периферической крови сукцинатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, кислой фосфатазы и определения исхода заболевания по изменению содержания данных ферментов [патент RU 2002134027, 2004 г.]. Недостатком данного метода является его трудоемкость.

Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта, в котором выявляют неврологические синдромы и оценивают их в баллах, где главным прогностическим параметром является клинический коэффициент ишемического инсульта в виде отношения суммы баллов общемозгового синдромокомплекса к сумме баллов очагового синдромокомплекса [патент РФ №2297786, 2007 г.]. Недостатком способа является неточность прогноза вследствие использования только клинического осмотра пациента.

Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта, включающий магнитно-резонансную томографию головного мозга, протонную магнитно-резонансную спектроскопию выявленных патологических и неизмененных зон мозга, определение в них содержания N-ацетиласпартата, холина, креатинина и липидов. При отношении содержания этих метаболитов в патологическом очаге к их содержанию в неизмененной зоне более 0,6 прогнозируют благоприятный исход, при отношении менее 0,6 - неблагоприятный [патент RU 2233116, 2004 г.]. Недостаток способа - применение дорогостоящих методов обследования, возможность проведения исследования в условиях стационара или амбулаторным больным в нетяжелом состоянии.

Известен способ прогнозирования тяжелого функционального исхода острого ишемического инсульта, характеризующийся тем, что проводят оценку общего балла

по шкале инсульта NIH и осуществляют КТ-перфузию головного мозга в первые сутки острого периода заболевания. При проведении КТ-перфузии определяют общую площадь ишемии, состоящую из площади инфаркта и площади пенумбры, а также мозговой кровоток в области пенумбры. При получении общего балла по шкале

инсульта NIH более 12, общей площади ишемии более 3170 мм² и уровня снижения мозгового кровотока (CBF) в пенумбре менее 24,3 мл/100 г/мин прогнозируют тяжелый функциональный исход острого ишемического инсульта [патент RU 2585139, 2016 г.]. Недостатком данного метода является малая его информативность у пациентов с площадью ишемии менее 3170 мм² и с уровнем (CBF) в пенумбре более 24,3 мл/100 г/мин. Также не менее важна локализация очага поражения. Например, пациенты с ишемическим инсультом с небольшим очагом в области ствола головного мозга зачастую имеют неблагоприятный прогноз.

Известен способ прогнозирования течения острого периода ишемического инсульта в первые 24 часа при проведении тромболитической терапии. Проводят диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (ДВ МРТ), определяют площадь инфаркта. Оценивают общий балл по шкале инсульта NIH в первые 4,5 часа (NIH1 сут) и через 24 часа (NIH2 сут). Определяют декремент общего балла ANIH на 2-е сутки по формуле: ANIH2 сут=NIH1 сут - NIH2 сут. При значении ANIH2 сут менее 2, общего балла по шкале инсульта NIH в первые сутки инсульта более 14 и площади инфаркта более 1429 мм² течение острого периода ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии считают неблагоприятным [патент RU 2573801, 2016 г.]. Недостатком метода является прогнозирование исхода только у больных, получивших тромболитическую терапию.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ прогнозирования клинического исхода острого ишемического инсульта у пациентов с COVID-19 [Calmettes J, Peres R, Goncalves B, Varlan D, Turc G, Obadia M. et al. Clinical Outcome of Acute Ischemic Strokes in Patients with COVID-19. Cerebrovasc Dis. 2021, 50(4), p.412–419]. Исследовали 216 пациентов с ишемическим инсультом, из которых 40 (18,5%) с COVID-19. Для определения исхода использовали следующие лабораторные показатели: лейкоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время. Из них достоверными показателями были только С-реактивный белок (p<0,01) и уровень тромбоцитов (p<0,001). Ожирение также было значимым фактором исхода для пациентов с COVID-19 (p<0,01). В логистической регрессионной модели значимыми факторами были возраст (ОШ=1,034, 95%ДИ: 1,005-1,063, p=0,019) и шкала инсульта национального института здоровья NIHSS (ОШ=1,325, 95%ДИ: 1,222-1,438, p<0,001), остальные показатели оказались незначимыми: сахарный диабет в анамнезе (ОШ=1,005, 95%ДИ: 0,433-2,335, p=0,99) и наличие COVID-19 (ОШ=1,923, 95%ДИ: 0,759-4,876, p=0,168). Недостатками прототипа являются: малая выборка COVID-19 положительных пациентов, малое количество анализируемых факторов риска ввиду ретроспективного анализа.

Задачей изобретения является разработка способа прогнозирования развития ЛИ при ишемическом инсульте, ассоциированном с COVID-19, на основе доступных анамнестических, клинико-лабораторных данных.

Технический результат при использовании изобретения: упрощение способа за счет использования рутинных методик, повышение точности за счет высокой чувствительности и специфичности по отношению к пациентам с COVID-19.

Предлагаемый способ прогнозирования исхода острого периода (4-21 сутки

заболевания) ишемического инсульта осуществляется следующим образом. При поступлении (в первые сутки) у больного в периферической венозной крови определяют содержание С-реактивного белка и мочевины, балл по шкале инсульта национального института здоровья (the National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS). После этого

рассчитывают прогноз исхода по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

где:

P - вероятность летального исхода (%),

e - основание натурального логарифма, константа, равная 2,72,

z - степень обратного логарифма,

X_{СРБ} - содержание С-реактивного белка (мг/л),

X_{nihss} - балл по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS

X_{мочевина} - содержание мочевины (ммоль/л).

При значении P 35% и выше прогнозируют высокий риск ЛИ, ниже 35% - низкий риск ЛИ.

Изобретение иллюстрируется фигурой, на которой представлена ROC-кривая зависимости вероятности ЛИ у пациентов с инсультом, ассоциированным с COVID-19, от содержания С-реактивного белка, мочевины и балла по шкале NIHSS.

Проведен ретроспективный анализ 173 пациентов с ишемическим инсультом. У всех пациентов COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Ишемический инсульт развивался как в дебюте у 59(34,1%) пациентов, так и на фоне COVID-19 через 3-17 дней у 143(82,66%) пациентов. При поступлении у 142(82,08%) больных была внебольничная вирусная пневмония, подтвержденная нейровизуализационными данными (КТ легких) с типичными признаками «матового стекла». ЛИ развился у 62(35,84%) пациентов.

Согласно данным Lijuan Zhang et al., цитокиновый шторм, нарушение свертываемости крови и органная дисфункция ухудшают прогноз исхода пациента с инсультом из-за COVID-19 [Zhang L, Sun W, Wang Y, Wang X, Liu Y, Zhao S et al. Clinical Course and Mortality of Stroke Patients With Coronaviruses Disease 2019 in Wuhan, China. Stroke.2020;51:2674-2682].

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 26». Анализ включал в себя поиск зависимостей отдаленного (до 21 дней от начала заболевания) исхода ишемического инсульта от показателей-предикторов. Исход инсульта - бинарный показатель. Значение было закодировано как «0» при благоприятном исходе (выживании) и «1» при неблагоприятном (летальном) исходе. Для определения значимых потенциальных факторов, связанных с риском развития ЛИ, была построена таблица сопряженности (таблица 1) - анализ частоты ЛИ в зависимости от наличия или отсутствия факторов-предикторов. Для каждого показателя-предиктора рассчитывались отношения шансов (ОШ), а оценку силы связи между признаками определяли с помощью V Крамера. Также проведен анализ логистической регрессии (таблица 2) с последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций (ROC - receiver operating characteristic). В случае нахождения статистически значимых связей выбранных показателей с показателем исхода, конкретный показатель считался предиктором ЛИ инсульта. Для каждого показателя-предиктора рассчитывались ОШ, которые трактовались следующим образом: при изменении величины предиктора на единицу - шансы развития ЛИ изменятся на величину

отношения шансов. ОШ с положительным знаком указывали на наличие прямой связи предиктора и исхода инсульта, ОШ с отрицательным знаком - на наличие обратной связи предиктора и исхода. Чувствительность и специфичность выявленных показателей-предикторов оценивали с помощью ROC-кривых. Кроме того, определяли пороги отсечения оценок по этим предикторам, при которых чувствительность и специфичность были оптимальными. Прогностическую способность выявленных предикторов оценивали по площади под ROC-кривой (AUC -area under ROC curve).

Нами была разработана прогностическая модель зависимости вероятности ЛИ от различных факторов методом бинарной логистической регрессии с отбором факторов методом исключения. Получена следующая регрессионная функция:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{НИHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

где P - вероятность ЛИ (%), e - константа, основание натурального логарифма, равная 2,72, z - степень обратного логарифма, $X_{\text{СРБ}}$ - содержание С-реактивного белка (мг/л), $X_{\text{НИHSS}}$ - балл по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS, $X_{\text{мочевина}}$ - содержание мочевины (ммоль/л). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка R², в модели были учтены 58,9% факторов, оказывающих влияние на вероятность ЛИ.

Согласно коэффициентам регрессии, увеличение содержания С-реактивного белка, мочевины, балла по шкале NIHSS сопровождалось ростом вероятности ЛИ (таблица 3). В соответствии с приведенной таблицей, увеличение концентрации С-реактивного белка на 1 мг/л ведет к увеличению шансов ЛИ в 1,01 раз, увеличение на 1 балл по NIHSS ведет к увеличению шансов ЛИ в 1,2 раза, увеличение концентрации мочевины на 1 ммоль/л ведет к увеличению шансов ЛИ в 1,16 раз.

Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях P, равных или выше 50%, делался вывод о наличии высокого риска ЛИ, а при значениях $P < 50\%$ предполагался благоприятный исход. Чувствительность и специфичность модели составили при выбранном пороговом значении 79,4% и 93,8%, соответственно. Общая прогностическая эффективность модели составила 88,9%.

При оценке зависимости вероятности ЛИ у пациентов с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, от содержания С-реактивного белка и мочевины, шкалы NIHSS, была получена следующая ROC-кривая (фигура). ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,91 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,84-0,97), модель была статистически значима ($p < 0,001$). Значение исхода в точке cut-off было определено как 0,35 или 35%. У пациентов со значением 35% и выше отмечался повышенный риск ЛИ, в случае значения ниже 35% предполагался благоприятный исход. Чувствительность и специфичность модели составили 82,4% и 84,6%, соответственно.

Предлагаемый способ прогноза может использоваться как самостоятельная интегральная угрозомеретрическая система, так и в качестве дополнения к другим прогностическим методам. Данный способ прогноза не требует никаких дополнительных затрат и исследований. Используются рутинные клинические и лабораторные показатели.

Полученную формулу бинарной логистической регрессии можно использовать для прогнозирования дальнейшего течения (исхода) инсульта, ассоциированного с COVID-19. Это послужит основой для своевременного проведения диагностических мероприятий, включающих в себя динамичное наблюдение за лабораторными

показателями (С-реактивный белок, мочеви́на), неврологическим статусом (шкала NIHSS), что позволит своевременно скорректировать лечение. Заявляемый способ отличается неинвазивностью, технической простотой, доступностью выполнения в условиях стационара лечебно-профилактических учреждений.

5 Сущность изобретения поясняется следующими клиническими примерами.

Пример №1.

Пациент Т. 77 лет. Основной диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, атеротромботический подтип, с правосторонним легким гемипарезом, элементами сенсо-моторной афазии, острейший период. Сопутствующий диагноз:
10 коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1. Осложнения: правосторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 0 степени.

Клинико-лабораторное исследование при поступлении: С-реактивный белок 2,36 мг/л, шкала NIHSS - 7 баллов, мочеви́на 6,3 ммоль/л

15 Подставим указанные параметры в формулу:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где } z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

$$z = 0,01 * 2,36 + 0,18 * 7 + 0,15 * 6,3 - 5,32 = 0,0236 + 1,26 + 0,945 - 5,32 = -3,0914$$

20 затем рассчитаем $P = 1 / (1 + 2,72^{-14,4403}) * 100\% = 4,3\%$

Так как вероятность наступления события Р ниже 35%, прогнозируем развитие у пациента ЛИ с вероятностью 4,34%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился - пациент был выписан на 15 суток.

Пример №2.

25 Пациент С. 74 года. Основной диагноз: ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне, атеротромботический подтип, с тетраплегией, бульбарным синдромом, острейший период. Сопутствующий диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1. Осложнения: двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 2-3 степени.

30 Клинико-лабораторное исследование при поступлении: С-реактивный белок 109,91 мг/л, шкала NIHSS 20 баллов, мочеви́на 14,8 ммоль/л.

Подставим указанные параметры в формулу

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где } z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

$$35 \quad z = 0,01 * 109,91 + 0,18 * 20 + 0,15 * 14,8 - 5,32 = 1,0991 + 3,6 + 2,22 - 5,32 = 1,5991,$$

затем рассчитаем $P = 1 / (1 + 2,72^{-1,5991}) * 100\% = 83,2\%$

40 Так как вероятность наступления события Р выше 35%, прогнозируем развитие у пациента ЛИ с вероятностью 83,2%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития ЛИ подтвердился - пациент умер на 6 суток.

Пример №3.

Пациентка А. 64 года. Основной диагноз: ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне, атеротромботический подтип, с вестибулоатактическим синдромом, острейший период. Сопутствующий диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19
45 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1. Осложнения: двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 0 степени.

Клинико-лабораторное исследование при поступлении: С-реактивный белок 1,54 мг/л, шкала NIHSS 8 баллов, мочеви́на 2,6 ммоль/л.

Подставим указанные параметры в формулу

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%, \text{ где } z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

$$z = 0,01 * 1,54 + 0,18 * 8 + 0,15 * 2,6 - 5,32 = 0,0154 + 1,44 + 0,39 - 5,32 = -3,4746,$$

затем рассчитаем $P = 1 / (1 + 2,72^{-(3,4746)}) * 100\% = 2,99\%$

Так как вероятность наступления события P ниже 35%, прогнозируем развитие у пациента ЛИ с вероятностью 2,99%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился - пациентка выписана на 9 суток.

Пример №4.

Пациент Л. 45 лет. Основной диагноз: ишемический инсульт в левом каротидном бассейне, атеротромботический подтип, с правосторонним глубоким гемипарезом до плегии в руке, сенсо-моторной афазией, острейший период. Сопутствующий диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1.

Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 1 степени.

Клинико-лабораторное исследование при поступлении: С-реактивный белок 52,53 мг/л, шкала NIHSS 24 балла, мочевины 6,44 ммоль/л.

Подставим указанные параметры в формулу

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * 52,53 + 0,18 * 24 + 0,15 * 6,44 - 5,32 = 0,5253 + 4,32 + 0,966 - 5,32 = 0,4913,$$

затем рассчитаем $P = 1 / (1 + 2,72^{-0,4913}) * 100\% = 62,05\%$

Так как вероятность наступления события P выше 35%, прогнозируем развитие у пациента летального исхода с вероятностью 62,05%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития ЛИ подтвердился - пациент умер на 5 суток.

Пример №5.

Пациент Ч. 74 года. Основной диагноз: ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, кардиоэмболический подтип, с левосторонним глубоким гемипарезом до плегии в руке, острейший период. Сопутствующий диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1. Осложнения: вирусно-бактериальная полисегментарная двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 1 степени.

Клинико-лабораторное исследование при поступлении: С-реактивный белок 34,51 мг/л, шкала NIHSS 18 баллов, мочевины 7,5 ммоль/л. Подставим указанные параметры в формулу

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * 34,51 + 0,18 * 18 + 0,15 * 7,5 - 5,32 = 0,3451 + 3,24 + 1,125 - 5,32 = -0,6099,$$

затем рассчитаем $P = 1 / (1 + 2,72^{-(0,6099)}) * 100\% = 35,19\%$

Так как вероятность наступления события P 35% и выше, прогнозируем развитие у пациента летального исхода с вероятностью 35,19%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития ЛИ подтвердился - пациент умер на 21 сутки.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования исхода острого периода ишемического инсульта у пациентов с лабораторно-подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, включающий

определение содержания С-реактивного белка в венозной крови, тяжести состояния пациента по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS, отличающийся тем, что дополнительно определяют содержание мочевины в венозной крови, расчет прогноза исхода проводят по формуле, включающей константу:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,01 * X_{\text{СРБ}} + 0,18 * X_{\text{NIHSS}} + 0,15 * X_{\text{мочевина}} - 5,32,$$

где:

P - вероятность летального исхода, %,

e - основание натурального логарифма, константа, равная 2,72,

z - степень обратного логарифма,

X_{срб} - содержание С-реактивного белка, мг/л,

X_{nihss} - балл по шкале инсульта национального института здоровья NIHSS,

X_{мочевина} - содержание мочевины, ммоль/л,

и при значении P 35% и выше прогнозируют высокий риск летального исхода, ниже 35% - низкий риск.

Таблица 1

Сравнение частоты исхода в зависимости от факторов-предикторов

Наименование фактора	выписка	смерть	p, V Крамера	ОШ;95%ДИ
Женский пол Мужской пол	64(71,1%) 47(56,6%)	26(28,9%) 36(43,4%)	p=0,047 V Крамера=0,15	1,89; 1,01-3,53
Средней степени Тяжелой степени	84(88,4%) 27(34,6%)	11(11,6%) 51(65,4%)	p<0,001 V Крамера=0,56	14,42; 6,59-31,55
1.Ясное 2.Оглушение 3.Сопор 4.Кома	92(78%) 16(43,2%) 3(23,1%) 0	26(22%) 21(56,8%) 10(76,9%) 5(100%)	p<0,001 p1выписка<0,001 p2смерть=0,003 p3смерть=0,001 V Крамера=0,45	-
1.Легкая степень COVID-19 2.Среднетяжелая степень COVID-19 3.Тяжелая степень COVID-19	29(76,3%) 74(71,2%) 8(25,8%)	9(23,7%) 30(28,8%) 23(74,2%)	p<0,001 p2выписка=0,006 p3смерть<0,001 V Крамера=0,38	-
1.Легкая степень пневмонии 2.Средняя степень пневмонии 3.Тяжелая степень пневмонии	12(75%) 68(69,4%) 6(20,7%)	4(25%) 30(30,6%) 23(79,3%)	p<0,001 p2выписка<0,001 p3смерть<0,001 V Крамера=0,41	-
Вирусно- бактериальная пневмония	20(39,2%)	31(60,8%)	p<0,001 V Крамера=0,34	4,55; 2,27-9,11
1.Температура в норме 2.Субфебрильная температура 3.Фебрильная	64(73,6%) 25(49%) 15(68,2%) 7(53,8%)	23(26,4%) 26(51%) 7(31,8%) 6(46,2%)	p=0,027 p1выписка=0,009 p2смерть=0,007 V Крамера=0,23	-

температура 4.Пиретическая температура				
Рэнкин 1	5(100%)	0	p<0,001	-
Рэнкин 2	21(95,5%)	1(4,5%)	p2выписка<0,001	
Рэнкин 3	21(95,5%)	1(4,5%)	p3выписка=0,001	
Рэнкин 4	41(69,5%)	18(30,5%)	p5смерть<0,001	
Рэнкин 5	23(35,4%)	42(64,6%)	V Крамера=0,51	
NIHSS			p<0,001	-
0. легкой степени инсульт	27(93,1%)	2(6,9%)	p0выписка<0,001	
1. средней степени инсульт	69(75%)	23(25%)	p1выписка<0,001	
2. тяжелый инсульт	11(40,7%)	16(59,3%)	p2смерть=0,026	
3. крайне тяжелый инсульт	4(16%)	21(84%)	p3смерть<0,001 V Крамера=0,535	
Полиорганная недостаточность	1(4,3%)	22(95,7%)	p<0,001 V Крамера=0,49	60,5;7,89- 463,62
Поражение почек в анамнезе	9(32,1%)	19(67,9%)	p<0,001 V Крамера=0,29	5;7,2,09- 11,95
Мочевина высокая	21(38,2%)	34(61,8%)	p<0,001 V Крамера=0,40	5,67;2,60- 12,33
1.Креатинин низкий	11(91,7%)	1(8,3%)	p1выписка=0,039	-
2.Креатинин в норме	62(70,5%)	26(29,5%)	p3смерть=0,005	
3.Креатинин высокий	38(52,1%)	35(47,9%)	V Крамера=0,24	
1.ЛДГ ниже нормы	4(100%)	0	p3смерть=0,012	-
2. ЛДГ в норме	5(38,5%)	8(61,5%)	V Крамера=0,4	
3. ЛДГ выше нормы	10(26,3%)	28(73,7%)		
1.Гипокоагуляция	15(57,7%)	11(42,3%)	p=0,011	-
2.Гиперкоагуляция	82(70,7%)	34(29,3%)	p2выписка=0,003	
3.Коагулопатия (сочетание гипо и гиперкоагуляции)	8(36,4%)	14(63,6%)	p3смерть=0,004 V Крамера=0,24	
Фибриногенемия	60(57,1%)	45(42,9%)	p=0,011 V Крамера=0,19	2,39;1,21- 4,73
1.ПТИ ниже нормы	22(40,7%)	32(59,3%)	p=0,001	-
2.ПТИ норма	55(71,4%)	22(28,6%)	p2выписка<0,001	

3.ПТИ выше нормы	2(33,3%)	4(66,7)	p1смерть=0,001 V Крамера=0,32	
1.АЧТВ ниже нормы	7(70%)	3(30%)	p=0,014	-
2.АЧТВ норма	70(72,9%)	26(27,1%)	p2выписка=0,007	
3.АЧТВ выше нормы	34(50,7%)	33(49,3%)	p3смерть=0,003 V Крамера=0,22	
1.МНО ниже нормы	0	1(100%)	p=0,002	-
2.МНО в норме	102(69,4	45(30,6%)	p2выписка=0,001	
3.МНО выше нормы	9(36%)	16(64%)	p3смерть=0,001 V Крамера=0,27	
Креатинфосфокиназа высокая	21(38,2%)	34(61,8%)	p<0,001 V Крамера=0,45	7,36;3,15-17,21
С-реактивный белок высокий	65(61,3%)	41(38,7%)	p<0,001 V Крамера=0,32	18,29;2,39-139,48
Лимфоцитопения	64(53,3%)	56(46,7%)	p<0,001 V Крамера=0,35	8,97;3,02-26,61
Лейкоцитоз	62(53,9%)	53(46,1%)	p<0,001 V Крамера=0,30	4,65;2,09-10,36
1.Моноцитопения	28(47,5%)	31(52,5%)	p1смерть=0,001	-
2.Моноциты в норме	52(73,2%)	19(26,8%)	p2выписка=0,036	
3.Моноцитоз	26(74,3%)	9(25,7%)	V Крамера=0,26	
Аланинаминотрансфераза высокая	24(49%)	25(51%)	p=0,01 V Крамера=0,19	2,43;1,23-4,81
Аспартатаминотрансфераза высокая	51(51,5%)	48(48,5%)	p<0,001 V Крамера=0,32	4,34;2,12-8,90
Билирубин высокий	23(50%)	23(50%)	p=0,037 V Крамера=0,16	2,08;1,04-4,15
Прием гипотензивных препаратов в анамнезе	32(57,1%)	24(42,9%)	p=0,038 V Крамера=0,17	0,48;0,24-0,97
Прием антиагрегантов в анамнезе	72(63,2%)	42(36,8%)	p=0,044 V Крамера=0,17	0,38;0,15-1
Тромбоэмболия легочных артерий	0	31(100%)	p<0,001 V Крамера=0,63	-
Острый респираторный дистресс-синдром	0	22(100%)	p<0,001 V Крамера=0,51	-
Тромбозы	1(12,5%)	7(87,5%)	p=0,003	14;1,68-116-

Тромбозы	1(12,5%)	7(87,5%)	p=0,003 V Крамера=0,24	14;1,68-116-65
Острый коронарный синдром	1(3,4%)	28(96,6%)	p<0,001 V Крамера=0,57	90,59;11,88-690,71
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	0	12(100%)	p<0,001 V Крамера=0,37	-

Таблица 2

Однофакторный анализ логистической регрессии

Наименование фактора	Коэффициент регрессии	ОШ	95%ДИ	p
Пол	-0,63	0,53	0,28-0,99	0,047
Койко-дни	-0,09	1,29	0,86-0,98	0,006
Количество регоспитализаций	1,1	3,02	1,45-6,3	0,003
Общее состояние при поступлении	2,67	14,42	6,59-31,55	<0,001
Частота дыхания, в мин	0,12	1,12	1,02-1,23	0,016
Сатурация кислорода	-0,13	0,88	0,83-0,93	<0,001
Цефалгический синдром	-1,11	0,33	0,15-0,72	0,005
Общая слабость	-1,16	0,31	0,16-0,6	<0,001
Кашель	-0,96	0,39	0,17-0,87	0,021
Головокружение	-1,28	0,28	0,13-0,62	0,002
Поражение почек в анамнезе	1,61	5,01	2,09-11,95	<0,001
Перенесенные операции в анамнезе	-1,13	0,32	0,17-0,62	0,001
Прием гипотензивных препаратов в анамнезе	-0,74	0,48	0,24-0,97	0,04
Прием антиагрегантов в анамнезе	-0,97	0,38	0,15-0,99	0,05
Полиорганная недостаточность	4,1	60,5	7,89-463,62	<0,001
Степень тяжести COVID-19	1,15	3,15	1,78-5,57	<0,001
Тромбозы	2,64	14	1,68-116,65	0,015
Острый коронарный синдром	4,51	90,59	11,88-	<0,001

			690,71	
Вирусная пневмония	1,25	3,49	1,27-9,61	0,016
Вирусно-бактериальная пневмония	1,52	4,55	2,27-9,11	<0,001
Аппарат ИВЛ	2,68	14,59	4,09-52,04	<0,001
Размер очага инсульта	0,95	2,59	1,55-4,33	<0,001
Шкала NIHSS (балл)	0,19	1,21	1,14-1,29	<0,001
Модифицированная шкала Рэнкин (балл)	1,46	4,33	2,55-7,32	<0,001
Шкала Ривермид (балл)	-0,55	0,58	0,48-0,69	<0,001
С-реактивный белок (мг/л)	0,01	1,01	1,01-1,02	<0,001
Лейкоциты (10^9 /л)	0,19	1,2	1,11-1,3	<0,001
Эритроциты (10^{12} /л)	0,48	1,61	1,03-2,53	0,038
Гематокрит (%)	0,061	1,06	1,01-1,12	0,017
Гемоглобин (г/л)	0,02	1,02	1,01-1,03	0,008
Тромбоциты (10^9 /л)	-0,004	0,99	0,99-1	0,046
Нейтрофилы (%)	0,11	1,12	1,07-1,17	<0,001
Лимфоциты (%)	-0,13	0,88	0,83-0,92	<0,001
Моноциты (%)	-0,13	0,88	0,79-0,96	0,005
Эозинофилы (%)	-0,69	0,5	0,31-0,82	0,006
Палочкоядерные лейкоциты	0,21	1,23	1,11-1,36	<0,001
Глюкоза (ммоль/л)	0,13	1,14	1,04-1,25	0,007
Креатинин (ммоль/л)	0,01	1,01	1,01-1,02	<0,001
Мочевина (ммоль/л)	1,18	1,18	1,09-1,27	<0,001
Аланинаминотрансфераза (ед/л)	0,01	1,01	1-1,02	0,01
Аспартатаминотрансфераза (ед/л)	0,02	1,02	1,01-1,02	<0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	0,05	1,05	1,02-1,08	<0,001
Прямой билирубин (мкмоль/л)	0,09	1,09	1-1,19	0,044
Креатинфосфокиназа (ед/л)	0,002	1	1,001-1,003	0,001
Лактатдегидрогеназа (ед/л)	0,002	1	1-1,004	0,028
Парциальное давление кислорода (мм рт. ст.)	0,04	1,04	1,007-1,068	0,014
Протромбиновое время (сек)	-0,03	0,97	0,94-0,99	0,018

Фибриноген (г/л)	0,4	1,49	1,11-2,01	0,008
АЧТВ (сек)	0,05	1,06	1,01-1,09	0,008
МНО	0,87	2,39	0,97-5,9	0,058
РФМК (г/л)	0,18	1,2	1,01-1,43	0,04

Таблица 3

Характеристики факторов выявления исхода

Наименование фактора	p	ОШ; 95% ДИ
С-реактивный белок (мг/л)	0,006	1,01; 1,0-1,02
NIHSS (балл)	<0,001	1,2; 1,09-1,32
Мочевина (ммоль/л)	0,002	1,16; 1,05-1,27

