



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66741** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ІНСУЛЬТУ ПІСЛЯ ТРАНЗИТОРНИХ ІШЕМІЧНИХ АТАК РІЗНОГО ПАТОГЕНЕЗУ**

1

2

(21) u201109719

(22) 05.08.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ЧЕРЕНЬКО ТЕТЯНА МАКАРІВНА, ВІНИЧУК СТЕПАН МІЛЕНТІЙОВИЧ, ФОРТУШНА ОЛЕНА ЄВГЕНІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб прогнозування ризику розвитку інсульту після транзиторних ішемічних атак різного патогенезу, що включає оцінку віку, артеріального тиску, наявності осередку ішемії головного мозку відповідного судинного басейну за даними нейровізуалізації, який **відрізняється** тим, що додатко-

во оцінюють виявлені та найбільш важливі для кожного патогенетичного підтипу транзиторних ішемічних атак прогностичні чинники розвитку інсульту: атеротромботичного - це збільшення товщини комплексу інтими загальної сонної артерії, кардіоемболічного пароксизмальна форма фібриляції передсердь, остаточно невизначеного підтипу - максимальна лінійна швидкість мозкового кровотоку по хребтових артеріях на боці ураження, підраховують кількість балів і при оцінці 9-5 балів прогнозують високий ризик розвитку інсульту, при 3-4 балах - середній, при 0-2 бали для кожного з виділених підтипів транзиторних ішемічних атак - низький.

Корисна модель належить до медицини, а саме до неврології і може бути використана як атравматичний діагностичний спосіб прогнозування інсульту після транзиторних ішемічних атак різного патогенезу.

Провідними чинниками ризику мозкового інсульту вважають транзиторні ішемічні атаки з минаючим розвитком осередкових неврологічних симптомів (рухових, мовних або ретінальних порушень) судинного генезу, тривалістю менше 24 год (1, 6, 10), незалежно від результатів нейровізуалізації (13). Згідно з даними нещодавно проведених досліджень, ризик інсульту в перші 3 міс. після транзиторної ішемічної атаки коливається від 15 до 20 % (10, 8, 9,) та є різним залежно від провідного патогенетичного підтипу першої транзиторної ішемічної атаки (4). Враховуючи той факт, що в Україні щорічно реєструється біля 40 тис. транзиторних ішемічних атак, а поширеність їх становить 95,8 випадків на 100 тис населення (5), своєчасне і надійне прогнозування ризику інсульту після транзиторної ішемічної атаки, особливо з урахуванням її патогенетичного підтипу, надзвичайно важливе для поліпшення системи вторинної профілактики мозкового інсульту з його непередбачуваним клінічним перебігом, а нерідко і фатальними наслідками.

Відомий спосіб діагностики розвитку інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки ґрунтується на оцінці 7-денного прогностичного ризику за шкалою ABCD (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration,). Проте дана шкала не є специфічною та достатньо чутливою з урахуванням гетерогенності транзиторної ішемічної атаки, а оцінений прогностичний ризик на думку деяких авторів (11) є недостатнім та з огляду на проведені нами дослідження має низьку чутливість та специфічність.

Відомий спосіб прогностичної оцінки ризику інсульту після транзиторної ішемічної атаки ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, Diabetes) (11). Він є доповненням до шкали ABCD за рахунок додаткового включення пункту «діабет» і більш чутлива щодо прогнозування ризику інсульту на 2, 7 та 90 добу після транзиторної ішемічної атаки, порівняно з 7-денним прогнозуванням ризику за шкалою ABCD.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб прогнозування ризику розвитку інсульту після транзиторної ішемічної атаки - ABN (2), обраний як прототип. Цей спосіб передбачає використання шкали прогностичної оцінки короткочасного та довготривалого (до 2-х років) ризику інсульту після транзиторної ішемічної атаки. За даною

(19) **UA** (11) **66741** (13) **U**

шкалою ризик інсульту оцінюється по 3 пунктах: Age - вік пацієнта  $\geq 60$  років - 2 бали, Blood pressure - артеріальний тиск на момент розвитку симптоматики  $>140/90$  мм. рт. ст. - 2 бали, Neuroimaging - нейровізуалізація: наявність нового осередку ішемії відповідного судинного басейну за даними нейровізуалізації - 3 бали.

Максимальна сума балів за даною шкалою становить 7, мінімальна - 0 балів. Групу високого ризику становлять пацієнти з оцінкою в 5-7 балів, середнього - 3-4 бали, низького - 0-2 бали. Шкала має високу специфічність та чутливість, є зручною та простою у використанні.

Недоліком наведеного прототипу є неврахування провідних патогенетичних підтипів транзиторної ішемічної атаки.

Задача корисної моделі, що заявляється, є удосконалення шкали ABN для провідних патогенетичних підтипів транзиторних ішемічних атак. Підтип транзиторних ішемічних атак визначали згідно з описаною методикою.

Технічний результат: рання достовірна проста та точна діагностика ризику інсульту у пацієнтів з різними підтипами транзиторних ішемічних атак; зменшення ризику та частоти виникнення інсультів, своєчасна вторинна їх профілактика та підвищення ефективності лікування хворих з транзиторними ішемічними атаками.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі визначення ризику розвитку інсульту після транзиторних ішемічних атак, який включає оцінку віку, артеріального тиску, наявності осередку ішемії головного мозку відповідного судинного басейну за даними нейровізуалізації, згідно з корисною моделлю, додатково оцінюють виявлені та найбільш важливі для кожного патогенетичного підтипу транзиторних ішемічних атак прогностичні чинники розвитку інсульту: атеротромботичного - це збільшення товщини комплексу інтими загальної сонної артерії, кардіоем-

болічного - пароксизмальна форма фібриляції передсердь, остаточно невизначеного підтипу - максимальна лінійна швидкість мозкового кровотоку по хребтових артеріях на боці ураження, підраховують кількість балів і при оцінці 9-5 балів прогнозують високий ризик розвитку інсульту, при 3-4 балах - середній, при 0-2 бали для кожного з виділених підтипів транзиторних ішемічних атак - низький.

Розроблена нова шкала оцінки ризику інсульту після транзиторних ішемічних атак різного патогенезу ABN(s) (Age, Blood pressure, Neuroimaging, Subtypes) враховує: вік пацієнта (понад 60 років - 2 бали), величину артеріального тиску на момент розвитку транзиторних ішемічних атак (TIA) (понад 160/90 мм.рт.ст. - 2 бали), наявність вогнища свіжої ішемії за даними нейровізуалізації у судинному басейні, відповідному клінічним проявам транзиторних ішемічних атак (3 бали), ТКІМ ЗСА (за умов атеротромботичного (АТР) підтипу TIA, якщо вона більше 1,23 мм. - 2 бали), наявність пароксизмальної форми фібриляції передсердь (за умов кардіоемболічного підтипу TIA - 2 бали), зниження лінійної швидкості мозкового кровотоку по хребтовій артерії на боці ураження менше за 29 см/с. (за умов остаточно невизначеного підтипу TIA - 2 бали). Максимальна сума балів за даною шкалою становить по 9 балів відповідно для пацієнтів з атеротромботичним, кардіоемболічним та остаточно невизначеним патогенетичними підтипами TIA, а мінімальна визначається оцінкою в 0 балів. Групу високого ризику становлять пацієнти з оцінкою в 9-5 балів, середнього - 3-4 балів, низького - 0-2 бали для кожного з виділених підтипів TIA.

Спосіб здійснюється таким чином: Оцінюють прогностичні чинники, такі як наявність вогнища гострої ішемії за даними нейровізуалізації, вік хворого, величина АТ на момент розвитку транзиторної ішемічної атаки, товщини комплексу інтими медіа загальної сонної артерії (ТКІМ ЗС) (табл. 1)

Таблиця 1

Шкала прогнозу інсульту у хворих з АТР підтипом TIA

Прогностичний чинник	Бал
Наявність вогнища	3
Вік хворих понад 60 років	2
АТ понад 160/90 мм рт.ст	2
ТКІМ понад 1,23 мм	2
Всього	9

Максимальна кількість балів у разі атеротромботичного підтипу TIA - 9 балів. До високого ризику відносили хворих, у яких прогностичний бал був вищим за 5 (6-9 балів).

База даних для побудови неврологічної шкали прогнозування ризику інсульту після TIA ґрунтувалась на обстеженні 82 пацієнтів з TIA віком від 35 до 79 років (середній вік  $58,8 \pm 1,4$  років), що знаходились на лікуванні та обстеженні у відділеннях судинного профілю Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в період з 2006 по 2008 роки включно.

Для побудови шкали прогнозування ризику інсульту після транзиторних ішемічних атак розроблено формалізовану історію хвороби, в якій аналізували 27 клінічних симптомів. Вони відображали об'єм неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale/ Шкала інсульту Національного інституту здоров'я) (7), дані фізикального, ультразвукового доплерографічного, лабораторного та нейровізуалізаційного обстеження. На підставі кореляційного аналізу для кожного з підтипів TIA знаходили ознаку (крім тих, що включені в базовий варіант шкали ABN) з найбільшим коефіцієнтом кореляції. Вірогідність інсу-

льту залежно від величини показника (якщо він належав до кількісної шкали) розраховували за допомогою методу логістичної регресії; для показників, що належать до ординарної або номінальної шкали застосовували метод кростабуляції з оцінкою відмінностей ( $\chi^2$  тест) між групами хворими, у яких розвинувся і не розвинувся інсульт. Відібраним показникам надавали відповідний бал за принципами, які лягли в основу створення шкали ABN (2, 3).

Порівнювали чутливість (Sensitivity - Se), специфічність (Specificity - Sp), діагностичну точність (Diagnostic accuracy - Da) шкали ABN та ABN з

доданням до неї найбільш прогностично значущого для кожного підтипу показника.

Статистичну обробку даних проводили шляхом застосування пакета статистичних програм SPSS 13.0 for Windows.

Зважаючи на різні патогенетичні механізми TIA, ми вважали доцільним визначити найінформативніші чинники для кожного з підтипів TIA і доповнити прогностичну шкалу інсульту для кожного з них. У разі ATP підтипу TIA серед аналізованих показників, найбільша достовірна кореляція відмічалась для TKIM 3CA, табл. 2

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок між товщиною TKIM та виникненням інсульту після TIA протягом двох років

Підтип TIA	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	P
АТР	0,494	0,012
КЕ	0,076	0,738
ЛАК	0,251	0,386
ОНВ	0,370 -	0,109
Всі підтипи	0,202	0,072

Для інших підтипів коефіцієнт кореляції не був значимим. За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу нами встановлено, що вірогідність повторного інсульту у хворого атеротромботичним (АТР) підтипом TIA, що перевищує 50 % виникає у разі товщини TKIM, понад 1,23 мм, (Fig. 1).

У разі товщини TKIM 3CA понад 1,23 мм вірогідність інсульту перевищує 50 %. Якщо хворих з АТР підтипом TIA згрупувати за показником  $TKIM \leq 1,23$  мм та  $> 1,23$  мм, то чутливість прогнозу інсульту лише за цими характеристиками становитиме 78,6 %, табл. 3.

Таблиця 3

Чутливість та специфічність прогнозу інсульту у хворих з АТР підтипом TIA, за товщиною TKIM 3CA

Товщина TKIM, мм	Інсульт, n (%)		Всього
	Не виник	Виник	
$\leq 1,23$	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (100)
$> 1,23$	3 (21,4)	11 (78,6)	14 (100)
Всього	11 (44,0)	14 (56,0)	25 (100)

Високою виявилась також і специфічність прогнозу - 72,7 %. Відсоток правильно прогнозованих результатів - точність прогнозу (Da) також був високим і склав 76 %.

Враховуючи достатньо високу вірогідність інсульту у хворих з АТР підтипом TIA з показником TKIM понад 1,23 мм (78,6 %), що порівнянний з такими показниками як вік хворих понад 60 років,

наявність вогнища та величина АТ понад 150 мм рт.ст ми визнали доцільним ввести цей показник до шкали прогнозу інсульту у зазначених хворих. Дотримуючись задекларованих вище принципів, цьому показникові надали 2 бали.

Показники чутливості і специфічності прогностичної шкали інсульту з урахуванням TKIM у хворих з АТР підтипом TIA наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Чутливість і специфічність прогностичної шкали інсульту протягом 2 років з урахуванням ТКІМ у хворих з АТР підтипом ТІА та за шкалою АВН

Ризик інсульту	Шкала					
	ABN + ТКІМ			ABN		
	ІВ	ІНВ	Всього	ІВ	ІНВ	Всього
Високий р, %	14 100,0	2 12,2	16 64,0	12 85,7	3 27,3	15 60,0
Низький р, %	0 0,0	9 81,8	9 36,0	2 14,3	8 72,7	10 40,0
Всього	14 100	11 100	25 100	14 100	11 100	25 100
Діагностична точність	92,0			80,0		

Примітка: ІВ - інсульт виник; ІНВ - інсульт не виник

Введення до розробленої шкали такого показника як ТКІМ понад 1,23 мм підвищило діагностичну точність прогнозу інсульту у хворих з АТР підтипом ТІА до 92 % порівняно з 82 % за шкалою АВН ( $p=0,22$ ) за рахунок підвищення її чутливості і специфічності до 100,0 % і 81,8 % проти відповідно 85,7 % і 72,7 % за шкалою АВН.

Нами було проаналізовано вплив форми фібриляції передсердь (постійна і пароксизмальна) на розвиток інсульту у хворих з КЕ підтипом ТІА,

враховуючи важливість цієї ознаки у визначенні саме кардіоемболічного (КЕ) підтипу захворювання.

Всього з 22 хворих з КЕ підтипом ТІА у 13 (59,1 %) була фібриляція передсердь (Фіг. 2).

У 40,9 % хворих була пароксизмальна форма (ФП), у 18,2 % - постійна. Інсульт протягом 2 років виник у 12 (54,5 %) хворих. Розподіл хворих за наявністю і формою ФП залежно від факту виникнення інсульту наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Розподіл хворих з КЕ підтипом ТІА за наявністю і формою ФП залежно від факту виникнення інсульту протягом 2 років

Інсульт	Фібриляція передсердь			Всього
	Не має	Постійна	Пароксизмальна	
Не виник	6 (60,0 %)	3 (30,0 %)	1 (10,0 %)	10(45,5 %)
Виник	3 (25 %)	1 (8,3 %)	8 (66,7 %)	12(54,5 %)
Всього	9 (40,9 %)	4(18,2 %)	9 (40,9 %)	22(100 %)

Статистичний аналіз показав, що хворі з інсультном і без такого достовірно відрізняються за частками фібриляції передсердь та її формами,  $p=0,026$  ( $\chi^2$  тест). У хворих з пароксизмальною формою ФП ризик інсульту складає 88,8 %, а у хворих з постійною формою ФП та без такої - 30,7 %. Тобто наявність пароксизмальної форми ФП підвищує ризик інсульту протягом 2 років у

хворих з КЕ підтипом ТІА у 2,89 рази ( $p<0,01$ ). Зважаючи на цей факт ми доповнили шкалу прогнозу інсульту для хворих з КЕ підтипом ТІА значенням показником. Аналогічно до попередньо описаної методики ми надали йому 2 бали. Таким чином, шкала прогнозу інсульту у хворих з КЕ підтипом ТІА виглядає наступним чином,

Шкала прогнозу інсульту у хворих з КЕ підтипом ТІА

Прогностичний чинник	Бал
Наявність вогнища	3
Вік хворих понад 60 років	2
АТ понад 150 мм рт.ст.	2
Пароксизмальної форми фібриляції передсердь	2
Всього	9

До групи високого ризику відносили хворих, у яких прогностичний бал був вищим за 5 (6-9 балів). Показники чутливості і специфічності про-

гностичної шкали інсульту з урахуванням пароксизмальної форми ФП у хворих з КЕ підтипом ТІА наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Чутливість і специфічність прогностичної шкали інсульту протягом 2 років з урахуванням пароксизмальної форми фібриляції передсердь у хворих з КЕ підтипом ТІА та за шкалою АВН

Ризик інсульту	Шкала					
	ABN + ПФФП			ABN		
	ІВ	ІНВ	Всього	ІВ	ІНВ	Всього
Високий р, %	11 91,7	1 10,0	12 54,5	10 83,3	2 20,0	12 54,5
Низький р, %	1 8,3	9 90,0	10 45,5	2 16,7	8 80,0	10 45,5
Всього	12 100	10 100	22 100	12 100	10 100	22 100
Діагностична точність	90,9 %			81,8 %		

Примітка: ІВ - інсульт виник; ІНВ - інсульт не виник

Введення до розробленої шкали такого показника як наявність пароксизмальної форми ФП підвищило діагностичну точність прогнозу інсульту у хворих з КЕ підтипом ТІА до 90,9 % порівняно з 81,8 % за шкалою АВН ( $p=0,34$ ) за рахунок підвищення її чутливості і специфічності до 91,7 % і специфічності до 90,0 % проти відповідно 83,3 % і 80,0 % за шкалою АВН.

У пошуку інформативних прогностичних чинників інсульту специфічних для кожного підтипу ТІА ми звернули увагу на той факт, що у разі ос-

таточно невизначеного підтипу порівняно з іншими підтипами була суттєво меншою лінійна швидкість кровотоку по ХА на боці ураження,  $p=0,001$ . Так, для АТР підтипу вона складала  $69,48 \pm 3,28$  см/с, для КЕ -  $49,77 \pm 4,15$  см/с, для ЛАК -  $82,53 \pm 4,93$  см/с а для ОНВ -  $32,1 \pm 2,16$  см/с. Кореляційний аналіз ЛШМК по ХА з виникненням інсультів після ТІА для кожного з підтипів встановив сильний обернений кореляційний зв'язок лише для ОНВ підтипу, табл. 7.

Таблиця 7

Кореляційний зв'язок між ЛШМК по ХА на боці ураження та виникненням інсульту після ТІА протягом двох років

Підтип ТІА	Коефіцієнт кореляції Спірмена, r	p
АТР	-0,118	0,574
КЕ	- 0,228	0,200
ЛАК	-0,319	0,240
ОНВ	- 0,777	0,0001
Всі підтипи	- 0,202	0,072

Регресійний (бінарна логістична регресія) аналіз для визначення прогностичної спроможності цього показника встановив достовірну значущість зниження лінійної швидкості кровотоку по ХА на боці ураження у прогнозування інсульту, яка перевищує 50 % при значенні кровотоку менше 29 см/с, (Фіг. 3).

Прогноз інсульту на підставі визначеної граничної швидкості кровотоку (у хворих з показни-

ком нижчим за 29 см/с) складає 83,3 %. Враховуючи отримані данні ми визначили доцільним додати зазначений показник до розробленої нами шкали, але лише для ОНВ підтипу ТІА, призначив йому два бали. Таким чином, шкала прогнозу інсульту у хворих з ОНВ підтипом ТІА виглядає наступним чином,

Шкала прогнозу інсульту у хворих з остаточно невизначеним підтипом ТІА

Прогностичний чинник	Бал
Наявність вогнища	3
Вік хворих понад 60 років	2
АТ понад 150 мм рт.ст.	2
ЛШМК по ХА на боці ураження менше за 29 см/с	2
Всього	9

Максимальний бал в шкалі прогнозу інсульту при ОНВ підтипі ТІА - 9 балів. До високого ризику відносили хворих, у яких прогностичний бал був

вищим за 5 (6-9 балів). Введення до розробленої шкали такого показника як ЛШМК по ХА на боці ураження менше за 29 см/с підвищило діагности-

чну точність прогнозу інсульту у хворих з ОНВ підтипом ТІА до 90 % порівняно з 80 % за шкалою АВН ( $p=0,27$ ) за рахунок зменшення хибно позитивних результатів з 28,6 % (за шкалою АВН) до 7,2 %.

За способом, що пропонується, на базі міського неврологічного центру Олександрівської клінічної лікарні м. Києва було обстежено 96 хворих з ТІА віком від 29 до 83 років (середній вік  $56,3 \pm 1,3$  роки). Протягом 2 річного спостереження у них було відмічено 17 (17,7 %) інсультів. Введення додаткових, специфічних для підтипів ТІА, параметрів до шкали АВН сприяло підвищенню її чутливості до 94,1 %, специфічності - до 81,3, діагностичної точності - до 86,6 %, проти відповідно 85,3 %, 75,0 % та 79,2 % порівняно зі шкалою АВН та проти 79,4 %, 62,5 % та 69,5 % (всі  $p < 0,05$ ) порівняно з широко застосованою шкалою ABCD2.

Таким чином, за допомогою способу, що заявляється був достовірно прогнозований ризик виникнення інсульту після перенесеної ТІА АТР, КЕ та ОНВ патогенетичних підтипів та виявленні точніші критерії, ніж при використанні способу-прототипу. Розроблена шкала АВН(s)- удосконалений варіант шкали АВН з урахуванням підтипів ТІА, дозволяє не лише з достатньо високою діагностичною точністю визначити дворічні наслідки транзиторної ішемічної атаки, але за рахунок встановлення модифікованих чинників посилити вплив на ефективність вторинної профілактики.

Список літератури:

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. (2006) Гострий ішемічний інсульт. Наукова думка, К., 286 с.
2. Віничук С.М. Шкала прогнозування ризику виникнення інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки / С.М.. Віничук, О.Є. Фарту-

шна // Український медичний часопис. - 2009. - № 6/74 (XI-XII). - С. 69-72.

3. Пат. 46688 Україна, МПК А61В8/06. Спосіб прогнозування ризику виникнення інсульту після транзиторної ішемічної атаки.

4. Клініко-гемодинамічні особливості у хворих із різними патогенетичними підтипами транзиторних ішемічних атак / Черенко Т.М., Фартушна О.Є., Атаманенко О.А., Савченко І.Г. та ін. // Український медичний часопис -2011. - № 3 (83) V-VI. - С. 95-100.

5. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. (2007) Стан неврологічної служби України в 2006 році та перспективи розвитку. Харків. - 24 с.

6. Allen CL, Bayraktutan U. (2008) Risk factors for ischaemic stroke. International Journal of Stroke., 3:105-116.

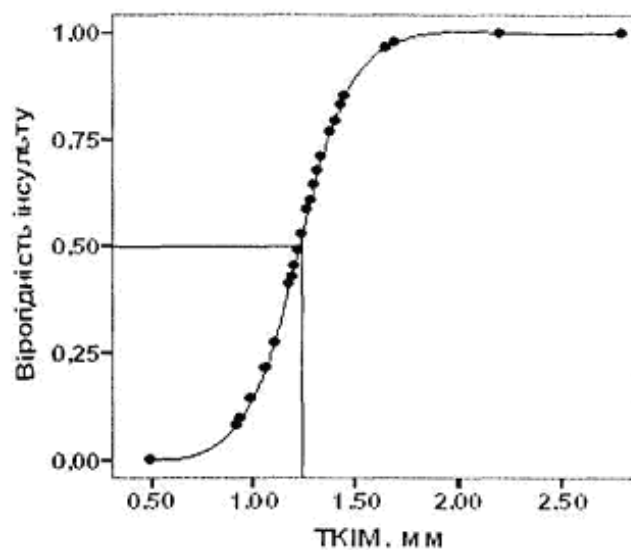
7. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke, 20:864-870.

8. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. (2004b) Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. BMJ., 328:326-328.

9. Giles MF, Rothwell PM. (2007) Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol., 6(12):1063-72.

10. Giles MF, Rothwell PM. (2008) Risk prediction after TIA: the ABCD system and other methods. Geriatrics., 63(10):10-3, 16.

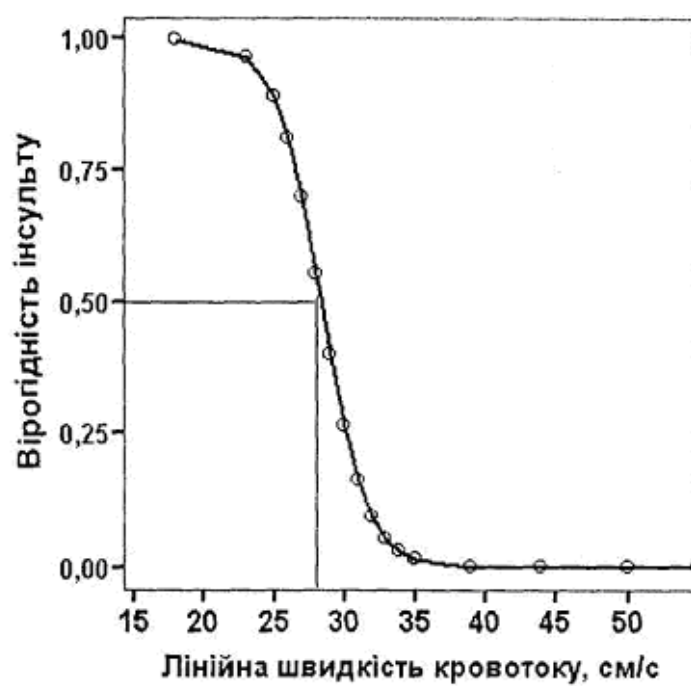
11. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. (2007) Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. Lancet., 369(9558):283-92.



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3