



А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНОГО ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА МОЗГОВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, электроэнцефалографический паттерн, прогноз, клинико-социальные исходы.

С целью оптимизации дифференцированного прогнозирования исхода мозгового ишемического супратенториального инсульта проведено клинико-компьютерно-электроэнцефалографическое исследование 120 пациентов в остром периоде заболевания. На основании обработки полученных результатов методом бинарной логистической регрессии разработаны решающие правила прогнозирования вероятности наступления летального и относительно неблагоприятного варианта нелетального клинико-социального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта. По результатам ROC-анализа проведена оценка качества разработанных прогностических моделей и обоснована целесообразность их использования для оптимизации лечебных мероприятий у указанного контингента больных.

Диференційовані підходи до прогнозування клініко-соціального наслідку гострого періоду мозгового ішемічного супратенторіального інсульту з використанням спектрального аналізу електроенцефалографічного патерну в дебюті захворювання

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов

З метою оптимізації диференційованого прогнозування завершення мозкового ішемічного супратенторіального інсульту виконано клініко-комп'ютерно-електроенцефалографічне дослідження 120 пацієнтів під час гострого періоду захворювання. На основі обробки отриманих результатів методом бінарної логістичної регресії розроблені вирішальні правила прогнозування ймовірності настання летального і відносно несприятливого варіанту нелетального завершення гострого періоду мозкового ішемічного супратенторіального інсульту. За результатами ROC-аналізу виконали оцінку якості розроблених прогностичних моделей і обґрунтували доцільність їх використання для оптимізації лікувальних заходів у зазначеного контингенту хворих.

Ключові слова: ішемічний інсульт, гострий період, електроенцефалографічний патерн, прогноз, клініко-соціальні наслідки.

Differential approaches to prognosis of ischemic supratentorial stroke's acute period clinical and social outcome in the onset of the disease using spectral analysis of the electroencephalographic pattern

O. A. Kozolkin, A. A. Kuznetsov

Clinical computed electroencephalographic examination of 120 patients in acute period of ischemic supratentorial stroke was made with the aim of differential outcome prognosis optimization. The criteria of lethal and unfavorable nonlethal variant of clinical, social outcome prognosis of stroke's acute period were developed by binary logistic regression method. Evaluation of prognostic models effectiveness was made using ROC-analysis. The practicability of model's application for treatment measures optimization was justified in patients with acute stroke.

Key words: ischemic stroke, acute period, electroencephalographic pattern, prognosis, clinical social outcome.

Глобальная медико-социальная значимость острых цереброваскулярных заболеваний и их наиболее распространенной формы – мозговых ишемических инсультов (МИИ) – с учетом их ведущих позиций в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира в настоящее время не подлежит сомнению, поэтому дальнейшая оптимизация лечебных мероприятий у данного контингента больных составляет проблему чрезвычайной важности [1,4].

Одним из направлений указанной стратегии следует считать прогнозирование исхода острого периода МИИ, которое включает два наиболее важных для принятия тактических решений аспекта: прогноз сохранения жизни или витальный прогноз (prognosis quoad vitam) и прогноз степени функционального восстановления (prognosis quoad sanationem).

Гетерогенность этиопатогенеза МИИ существенно затрудняет разработку решающих правил прогнозирования исхода острого периода заболевания, что обосновывает целесообразность определения наиболее информативных параметров, отражающих функциональное состояние

головного мозга. Одним из методов его объективизации является компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ), которая, отражая реализацию механизмов функциональной компенсации и адаптации в пораженном мозге, несомненно, способна предоставить весьма ценную в прогностическом аспекте информацию [5,6]. В пользу данного положения свидетельствуют исследования последних лет, в которых убедительно доказана высокая информативность параметров спектрального анализа ЭЭГ-паттерна в обеспечении адекватного мониторинга функционального состояния церебральных структур в условиях мозговой катастрофы [2,3].

Несмотря на значительный успех фундаментальных наук и клинической ангионеврологии, проблема дифференцированного прогнозирования различных вариантов клинико-социального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (МИСИ) в дебюте заболевания остается не полностью решенной, что послужило обоснованием целесообразности ее дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка решающих правил прогнозирования клинико-социального исхода острого периода мозгового ише-



мического супратенториального инсульта на основании интегральной оценки электроэнцефалографического паттерна в дебюте заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели проведено открытое, сравнительное, проспективное, когортное исследование, которое включало комплексное клинико-параклиническое обследование 120 больных (71 мужчина и 49 женщин, средний возраст – 67,8±0,8 лет) в остром периоде левополушарного (72 пациента) и правополушарного (48 пациентов) МИИ в каротидном бассейне.

Все больные госпитализированы в течение 24 часов от дебюта очагового неврологического дефицита. Диагноз МИСИ устанавливали на основании клинических критериев и результатов компьютерно-томографического исследования головного мозга, проведенного с помощью мультиспирального компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия).

Критерии исключения: наличие острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, значение суммарного балла по шкале инсульта Национального Института здоровья США (НИН) <5 и >20 баллов, соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологическая патология, выраженный психопатологический синдром, значение по шкале Рэнкина более 1 балла до инсульта.

Всем больным проводили динамическое клинико-неврологическое исследование по специально разработанному протоколу, с целью количественного учета выраженности общемозгового синдрома и интегрального уровня неврологического дефицита в дебюте и динамике течения заболевания использовали шкалу комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness score) [7] и шкалу инсульта НИН. Клинико-социальный исход острого периода МИСИ определяли по шкале Рэнкина (ШР) на 21-е сутки заболевания. Изучение функционального состояния головного мозга проводили в первые 72 часа от начала МИСИ с помощью электроэнцефалографии на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «NeuroCom» производства «ХАИ-Медика» (Украина). Electroды установлены по международной системе «10–20» (Джаспер Г., 1958). По результатам обработки фоновой пробы отдельно для интактного и пораженного полушарий головного мозга определяли значения абсолютной (мкВ²) и относительной (%) спектральной мощности (ОСМ) ритмов δ - (0,5–4 Гц), θ - (4–8 Гц), α - (8–13 Гц) и β - (13–35 Гц) диапазонов, а также θ_{lo} - (4–6 Гц), θ_{hi} - (6–8 Гц), α_{lo} - (8–10 Гц), α_{hi} - (10–13 Гц), β_{lo} - (13–25 Гц) и β_{hi} - (25–35 Гц) поддиапазонов. На основании параметров АСМ рассчитывали лобно-затылочный градиент ритмов α -диапазона по формуле: ЛЗГ = (АСМ ритмов α -диапазона в лобной области - АСМ ритмов α -диапазона в затылочной области) / (АСМ ритмов α -диапазона в лобной области + АСМ ритмов α -диапазона в затылочной области).

В соответствии с поставленной целью сформулированы 2 первичные конечные точки: летальный исход (ЛИ) в течение острого периода МИСИ и относительно неблагоприятный вариант (ОНВ) нелетального исхода (НЛИ), в качестве которого принимали значения 4–5 баллов по ШР на 21-е сутки заболевания. Относительно благоприятный вариант

(ОБВ) НЛИ соответствовал значениям ≤ 3 балла по ШР на 21-е сутки МИСИ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica 6.0 (StatSoft., USA; серийный номер AXXR712D833214FAN5). В связи с тем, что распределение большинства показателей не соответствовало законам нормальности согласно тесту Шапиро-Уилка, описательная статистика представлена в виде значения медианы и межквартильного размаха. Оценку достоверности различий медиан исследуемых параметров проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для анализа взаимосвязи между вариантом исхода острого периода заболевания, выступающим в роли зависимой переменной, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовали модель бинарной логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Вероятность стратификации пациента в группу риска наступления летального или относительно неблагоприятного варианта нелетального исхода МИСИ вычисляли исходя из уравнения регрессии. Общую оценку согласия модели и реальных данных производили на основании теста согласия Хосмера-Лемешова. В качестве критерия оценки адекватности реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовали показатель конкордации. Всего было получено порядка ста уравнений логит-регрессии, из которых производили отбор уравнений, имеющих самые высокие значения (более 80–90%) данного показателя. Верификацию точки отсечения для значений уравнений логит-регрессии, параметров чувствительности и специфичности разработанных прогностических моделей осуществляли на основании ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура клинико-социальных исходов у обследованных больных представлена следующим образом: ЛИ имел место у 13 больных (10,8%), НЛИ – у 107 (89,2%), при этом у 59 пациентов с НЛИ (55,1%) зафиксирован ОНВ, у 48 (44,9%) – ОБВ. Группы сопоставимы по возрасту и полу больных, а также по латерализации очага поражения.

Пациенты первой клинической группы в дебюте МИСИ характеризовались более высоким интегральным уровнем неврологического дефицита по шкале инсульта НИН – значение медианы суммарного балла составило 19, что в 1,9, 1,3 и 2,7 раза превышало значения аналогичного параметра у пациентов с НЛИ, ОНВ и ОБВ соответственно ($p < 0,01$ для всех групп); значения медианы суммарного балла по шкале комы FOUR в группе больных, у которых острый период МИСИ имел ЛИ, составили 12 и 9 в 1-е и 3-е сутки заболевания соответственно против 16 в указанных контрольных точках наблюдения в группе пациентов с НЛИ, ОНВ и ОБВ ($p < 0,01$ для всех групп).

На основании сравнительного спектрального анализа ЭЭГ-паттерна установлено, что нарушения электрогенеза ткани мозга у пациентов с ЛИ острого периода МИСИ в сравнении с другими были представлены значительно более выраженным смещением центра тяжести спектра в сторону медленноволновой активности преимущественно

δ-диапазона за счет редукции ОСМ ритмов α-диапазона и носили билатеральный характер с акцентом в пораженном полушарии. Значение медианы ОСМ ритмов δ-диапазона в пораженном полушарии у данного контингента больных составило 53,95 (42,89; 57,86), что в 3,0, 1,4 и 4,5 раза превышало значение аналогичного параметра у пациентов с НЛИ, ОНВ и ОБВ ($p < 0,0001$ для всех групп) соответственно. Значение медианы ОСМ ритмов δ-диапазона у больных с ЛИ в непораженном полушарии было несколько меньшим и составило 50,81 (42,03; 61,02), что в 2,9, 1,8 и 4,3 раза превышало значения аналогичного параметра у пациентов с НЛИ, ОНВ и ОБВ соответственно ($p < 0,0001$ для всех групп) и, по нашему мнению, отражало более выраженную дисфункцию синхронизирующих систем мезенцефало-диэнцефального уровня вследствие негативного влияния большего по объему очага поражения на ростральные образования ствола мозга у указанного контингента больных. Это положение дополнительно подтверждалось билатеральной инверсией отрицательного ЛЗГ ритмов α-диапазона у пациентов с ЛИ и преимущественно ипсилатеральным снижением значений указанного показателя у больных с ОНВ НЛИ острого периода МИСИ.

Для разработки решающих правил прогнозирования вероятности наступления ЛИ и ОНВ НЛИ острого периода МИСИ использовали метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов рассмотрены качественные, характеризующие данные анамнеза жизни и заболевания (возраст, сопутствующая патология, темп развития очагового неврологического дефицита в дебюте заболевания), и количественные признаки (суммарный балл по шкале инсульта NIH и шкале комы FOUR на 1- и 3-е сутки заболевания, объем очага поражения по данным компьютерной томографии, параметры интегральной оценки ЭЭГ-паттерна).

Для прогнозирования летального исхода острого периода МИСИ высокий показатель правильной переклассификации получен для следующего уравнения регрессии:

$$\beta 1 = -0,619 * V1 + 0,166 * V2, \text{ где}$$

V1 – суммарный балл по шкале комы FOUR на 3-й день МИСИ;

V2 – ОСМ ритмов δ-диапазона непораженного полушария в первые 72 часа МИСИ.

Вероятность отнесения больного к первой градации признака (летальный исход острого периода МИСИ или PRED1) определяли по формуле: $PRED1 = 1 / (1 + EXP(-\beta 1))$, а вероятность его отнесения ко второй (нелетальный исход или PRED2) – по формуле: $PRED2 = 1 - PRED1$.

Показатель конкордации для данного уравнения составил 98,2%. Достигнутый уровень значимости теста Хосмера-Лемешова ($p = 0,9396$) свидетельствовал о высоком согласии полученной модели с реальными данными. На основании ROC-анализа установлено, что значение $\beta 1 \geq -1,71$ является оптимальной точкой отсечения (optimal cut-off value) для стратификации пациентов с МИСИ в группу ЛИ острого периода заболевания. Площадь под ROC-кривой составила 0,982, чувствительность модели – 92,3%, специфичность – 94,4% (рис. 1).

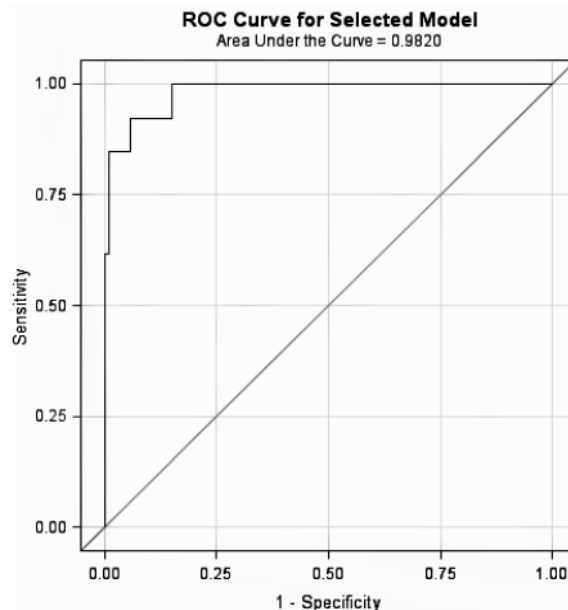


Рис. 1. ROC-кривая для модели прогнозирования ЛИ острого периода МИСИ.

Для прогнозирования относительно неблагоприятного варианта нелетального исхода острого периода МИСИ высокий показатель правильной переклассификации получен для следующего уравнения регрессии:

$$\beta 2 = 1,043 * P1 + 0,129 * P2 - 13,641,$$

где P1 – суммарный балл по шкале инсульта NIH на 3-е сутки заболевания;

P2 – ОСМ ритмов δ-диапазона непораженного полушария в первые 72 часа МИСИ;

$$-13,641 \text{ – свободный член } (\beta 0).$$

Вероятность отнесения обследуемого к первой градации признака (ОНВ НЛИ острого периода МИСИ или PRED1) определяли по формуле: $PRED1 = 1 / (1 + EXP(-\beta 2))$, а вероятность его отнесения ко второй (ОБВ НЛИ острого периода МИСИ или PRED2) – по формуле: $PRED2 = 1 - PRED1$.

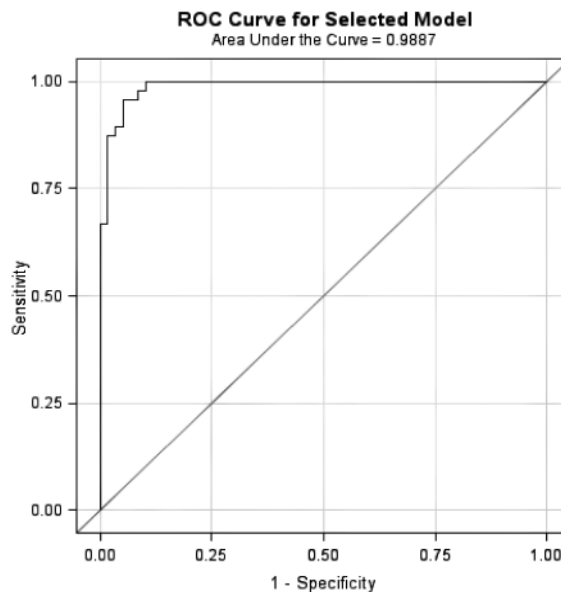


Рис. 2. ROC-кривая для модели прогнозирования ОНВ НЛИ острого периода МИСИ.



Показатель конкордации для указанного уравнения составил 98,9%. Достигнутый уровень статистической значимости теста Хосмера-Лемешова ($p=0,9999$) в данном случае также свидетельствовал о высоком согласии полученной модели с реальными данными. На основании ROC-анализа установлено, что значение $\beta_2 \geq 0,291$ является оптимальной точкой отсечения (optimal cut-off value) для стратификации пациентов с МИСИ в группу ОНВ НЛИ острого периода заболевания. Площадь под ROC-кривой составила 0,989, чувствительность модели – 95,8%, специфичность – 94,9% (рис. 2).

Таким образом, площадь под ROC-кривыми для значений представленных выше уравнений логистической регрессии находилась в диапазоне высокой градации оценки качества прогностических моделей по экспертной шкале М.Н. Zweig, G. Campbell [8].

ВЫВОДЫ

1. Сочетанная клинико-электроэнцефалографическая верификация выраженности дисфункции синхронизирующих систем мезенцефало-диэнцефального уровня в первые 72 часа МИСИ с применением шкалы комы FOUR и параметров интегральной оценки ЭЭГ-паттерна, отражающих билатеральный характер доминирования медленноволновой активности, обладают высокой прогностической ценностью для определения вероятности наступления летального исхода острого периода заболевания.

2. Определение уровня неврологического дефицита по шкале инсульта NIH в сочетании с детекцией выраженности дисфункции специфических систем супратенториальной локализации на основании параметров спектрального анализа ЭЭГ-паттерна в первые 72 часа МИСИ позволяют стратифицировать пациентов в группу риска плохого функционального восстановления (4-5 баллов по шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания).

3. Разработанные прогностические модели характеризуются высоким уровнем конкордации с реальными данными, возможностью использования в дебюте МИСИ, простотой в применении и экономической доступностью, что обосновывает целесообразность их использования в рутинной клинической практике для оптимизации дифференцированного подхода к проведению лечебных мероприятий у указанного контингента больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Burke J.F.* Determining Stroke's Rank as a Cause of Death Using Multicausal Mortality Data / J.F. Burke, L.D. Lisabeth, D.L. Brown [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 2207–2211.
2. *de Vos C.* Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index / C. de Vos C., S. van Maarseveen, P. Brouwers // *J Clin Neurophysiol*. – 2008. – Vol. 25 (2). – P. 77–82.
3. *Croom J.* A quantitative EEG method for detecting post clamp changes during carotid endarterectomy / M. Mishra, M. Banday, R. Derakhshani // *J Clin Monit Comput*. – 2011. – Vol. 25. – P. 295–308.
4. *Mukherjee D.* Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C. G. Patil // *World Neurosurg*. – 2011. – Vol. 76 (6). – P. 85–90.
5. *Phan T.G.* Novel application of EEG source localization in the assessment of the penumbra / T.G. Phan, T. Gureyev, Y. Nesterets [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 405–407.
6. *Sheorajpanday R.V.* Reproducibility and clinical relevance of quantitative EEG parameters in cerebral ischemia: a basic approach / R.V. Sheorajpanday, G. Nagels, A.J. Weeren [et al.] // *Clin Neurophysiol*. – 2009. – Vol. 120 (5). – P. 845–855.
7. *Wijdicks E.F.* Validation of a new coma scale: The FOUR score / E.F. Wijdicks, Bamler W.R., Maramattom B.V. [et al.] // *Ann Neurol*. – 2005. – Vol. 58. – P.585-593.
8. *Zweig M.H.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clinical Chemistry*. – 1993. – Vol. 39 (4). – P.561-577.

Сведения об авторах:

Козелкин А.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. нервных болезней ЗГМУ.
Кузнецов А.А., очный аспирант каф. нервных болезней ЗГМУ.

Поступила в редакцию 20.09.2013 г.