



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/107 (2023.01); G01N 33/49 (2023.01); G01N 33/50 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022121641, 09.08.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.08.2022Дата регистрации:
30.05.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2022

(45) Опубликовано: 30.05.2023 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

101000, Москва, Петроверигский пер., 10, стр.
3, в отдел инновационной и патентно-правовой
деятельности ФГБУ "НМИЦ ТПМ"
Минздрава России, Учеваткиной Н.В.

(72) Автор(ы):

Шишкова Вероника Николаевна (RU),
Драпкина Оксана Михайловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр терапии и
профилактической медицины" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России)
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: ШИШКОВА В.Н. и др.
Прогностическая значимость клинико-
антропометрических, биохимических,
метаболических, сосудисто-воспалительных
и молекулярно-генетических маркеров в
развитии первого ишемического инсульта,
Журнал неврологии и психиатрии, 2018, 2, с.4-
11. RU 2653450 C1, 08.05.2018. RU 2679635 C1,
12.02.2019. KZ 21813 A4, 15.10.2009. WO (см.
прод.)(54) Способ прогнозирования возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта в
ближайшие 6-12 месяцев

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии. У пациентов, ранее не переносивших острое нарушение мозгового кровообращения, имеющих избыточную массу тела или ожирение, или нарушение углеводного обмена, определяют антропометрические параметры: возраст, рост, вес. Рассчитывают индекс массы тела (ИМТ). Дополнительно выявляют сывороточные биохимические маркеры липидного обмена апополипротеин В (Аpo В) и апополипротеин А (Аpo А1), а также маркер инсулинорезистентности - адипонектин (АДН). Определяют вероятность возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта

(Р) по оригинальной формуле. При значении $P > 0,65$ прогнозируют высокую вероятность развития первого некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ) в течение 6-12 месяцев. При значении $P = 0,5 - 0,65$ прогнозируют среднюю вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в течение 6-12 месяцев, а при значении $P < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в течение 6-12 месяцев. Способ обеспечивает получение краткосрочного прогноза возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта, что дает возможность реализовать

индивидуализированный подход в профилактике с учетом выявленного риска и может служить основой для разработки эффективных персонализированных программ первичной и

вторичной профилактики ишемического инсульта в практическом здравоохранении. 2 табл., 1 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):

2017136464 A1, 10.08.2017. TU WEN-JUN et al. Elevated levels of adiponectin associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and mortality risk in ischemic stroke, *Cardiovascular Diabetology*, 2020, 19 (125), p.1-13. VANESSA DECLERCQ et al. Relationship Between Adiponectin and apoB in Individuals With Diabetes in the Atlantic PATH Cohort, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 1, Issue 12, 1 December 2017, Pages 1477-148.

R U 2 7 9 6 9 9 4 C 1

R U 2 7 9 6 9 9 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 5/107 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 5/107 (2023.01); G01N 33/49 (2023.01); G01N 33/50 (2023.01)(21)(22) Application: **2022121641, 09.08.2022**(24) Effective date for property rights:
09.08.2022Registration date:
30.05.2023

Priority:

(22) Date of filing: **09.08.2022**(45) Date of publication: **30.05.2023** Bull. № 16

Mail address:

101000, Moskva, Petroverigskij per., 10, str. 3, v
otdel innovatsionnoj i patentno-pravovoj
deyatelnosti FGBU "NMITS TPM" Minzdrava
Rossii, Uchevatkinoy N.V.

(72) Inventor(s):

**Shishkova Veronika Nikolaevna (RU),
Drapkina Oksana Mikhajlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr terapii i profilakticheskoy
meditsiny" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (FGBU "NMITS TPM"
Minzdrava Rossii) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE OCCURRENCE OF THE FIRST NON-CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE IN THE NEXT 6-12 MONTHS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; urology.

SUBSTANCE: in patients who have not previously had acute cerebrovascular accident, who are overweight or obese, or have impaired carbohydrate metabolism, the following anthropometric parameters are determined: age, height, and weight. The body mass index (BMI) is calculated. Additionally, serum biochemical markers of lipid metabolism apolipoprotein B (Apo B) and apolipoprotein A (Apo A1), as well as a marker of insulin resistance — adiponectin (ADN) are detected. The probability of occurrence of the first non-cardioembolic ischemic stroke (P) is determined by the original formula. With a value of $R > 0.65$ predict a high probability of developing the first non-cardioembolic ischemic stroke (IS) within 6–12 months.

With a value of $P = 0.5 - 0.65$, the average probability of developing the first non-cardioembolic IS within 6–12 months is predicted, and with a value of $P < 0.5$ a low probability of developing the first non-cardioembolic IS within 6–12 months is predicted.

EFFECT: method provides a short-term prediction of the occurrence of the first non-cardioembolic ischemic stroke, which makes it possible to implement an individualized approach to prevention, taking into account the identified risk, and can serve as the basis for the development of effective personalized programs for primary and secondary prevention of ischemic stroke in public health practice.

1 cl, 2 tbl, 1 dwg, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и позволяет прогнозировать возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта у пациентов в ближайшие 6-12 месяцев.

В Российской Федерации (РФ) показатель смертности от ишемического инсульта (ИИ) остается одним из наиболее высоких в мире и составляет 123 на 100 тыс. населения. Все более отчетливыми становятся тенденции по омоложению ИИ, с увеличением его распространенности в детском, молодом и среднем возрасте. В структуре общей смертности в РФ инсульт занимает второе место, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца. Наиболее частыми патогенетическими вариантами ИИ являются: кардиоэмболический и некардиоэмболический, однако в настоящее время именно на некардиоэмболический подтип приходится наибольшее число случаев. Уменьшение доли кардиоэмболического подтипа ИИ связано с внедрением в клиническую практику прогностических шкал CHADS2 и CHA2DS2VASc, разработанных для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также ростом числа назначений антикоагулянтной терапии с профилактической целью. К сожалению, прогностические шкалы CHADS2 и CHA2DS2VASc, разработаны только для пациентов с ФП, хотя она является причиной развития ИИ лишь в 15 - 20%, в то время как для остальных пациентов оценка возможна лишь на основании расчета общего 10-летнего сердечно-сосудистого риска, не выделяющего риск инсульта отдельно от других событий. Таким образом, изобретение способа прогнозирования возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта в ближайшие 6-12 месяцев является актуальным.

Из уровня техники известна прогностическая модель для оценки вероятности возникновения первого ишемического инсульта некардиоэмболического генеза [Построение прогностической модели для оценки вероятности развития ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Врач. 2020. Т. 31. №11. С. 78-86], которая включает клинические, биохимические параметры и один молекулярно-генетический маркер. В полученную модель вошли следующие независимые переменные: наличие сахарного диабета 2 типа, сывороточная концентрация адипонектина, апополипротеина А1, интерлейкина 6 и наличие генетического полиморфизма гена адипонектина (ADIPOQ rs17366743). Значение площади под кривой AUC (Area under the curve) (CI 95%) составила 0,947 (0,918; 0,976), порог отсечения составил Cut-off=0,565, при этом чувствительность модели составила 87,1%, специфичность - 90,3%, а процент верной реклассификации составил 88,7%.

Недостатком представленной прогностической модели является необходимость применения существенного расширения арсенала технических средств, используемых для выделения и хранения ДНК, с последующим определением генетических полиморфизмов, не входящих в рутинные исследования при проведении обследования пациентов и требующих дополнительных материальных и технических затрат (ген адипонектина (ADIPOQ rs17366743)).

Известна [Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., Валяева В.Н., Шкловский В.М. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. №2. С. 4-11] прогностическая модель для оценки вероятности развития первого ишемического инсульта некардиоэмболического генеза на основании изучения взаимосвязи между клинико-антропометрическими, биохимическими, метаболическими, сосудисто-воспалительными, молекулярно-

генетическими параметрами и развитием первого ишемического инсульта. В окончательную модель вошли следующие независимые переменные: значение массы тела, наличие сахарного диабета 2 типа, сывороточная концентрация адипонектина, аполипопротеина A1, интерлейкинов 1β IL-4, а также наличие генетических полиморфизмов генов: адипонектина (ADIPOQ rs17366743) и рецептора глутамата (GRM3 rs2228595). Значение площади под кривой AUC (Area under the curve) (CI 95%) составила 0,92, порог отсечения составил Cut-off=0,5, при этом чувствительность модели составила 90,7,1%, специфичность - 87,1%, а процент верной реклассификации составил 89,8%.

Недостатком представленной прогностической модели также является необходимость существенного расширения арсенала технических средств, используемых для выделения и хранения ДНК, с последующим определением генетических полиморфизмов, не входящих в рутинные исследования при проведении обследования пациентов и требующих дополнительных материальных затрат (гены адипонектина (ADIPOQ rs17366743) и рецептора глутамата 3 (GRM3 rs2228595).

Технический результат, на который направлено настоящее изобретение, заключается в получении краткосрочного прогноза (6-12 месяцев), возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта.

Технический результат достигается за счет того, что в способе прогнозирования возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта у пациентов ранее не переносивших острое нарушение мозгового кровообращения, имеющих избыточную массу тела или ожирение или нарушение углеводного обмена анализируют медицинскую документацию, определяют антропометрические параметры: возраст, рост, вес, рассчитывают индекса массы тела (ИМТ), дополнительно выявляют сывороточные биохимические маркеры липидного обмена аполипопротеин В (Аро В) и аполипопротеина А (Аро А1), а также маркер инсулинорезистентности - адипонектин (АДН), после этого определяют вероятность возникновения ишемического инсульта по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot \text{возраст} + 0,138 \cdot \text{ИМТ} + 0,749 \cdot \text{адипонектин} + 3,230 \cdot \text{АроА1} + 2,841 \cdot \text{АроВ} - 10,809}}$$

где возраст - количество полных лет пациента на дату исследования;

ИМТ - индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$,

Адипонектин - значение гормона адипонектина в сыворотке крови, синтезируемого и секретируемого белой жировой тканью, и являющегося маркером инсулинорезистентности и висцерального ожирения, $\text{мкг}/\text{мл}$; АроА1 - значение аполипопротеина А1 в сыворотке крови, основного белка липопротеинов высокой плотности, являющегося маркером липидного обмена, $\text{г}/\text{л}$;

АроВ - значение аполипопротеина В в сыворотке крови, белка плазмы крови, который входит в состав липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), являющийся маркером липидного обмена, $\text{г}/\text{л}$;

-0,145 - числовой коэффициент β при переменной (возраст) (Таблица 1);

0,138 - числовой коэффициент β при переменной (ИМТ) (Таблица 1);

0,749 - числовой коэффициент β при переменной (адипонектин) (Таблица 1);

3,230 - числовой коэффициент β при переменной (Аро А1) (Таблица 1);

2,841 - числовой коэффициент β при переменной (Аро В) (Таблица 1);

10,809 - константа (свободный член) логистического уравнения, не зависит от переменных (Таблица 1);

e - число «е» (или число Эйлера, математическая константа).

Каждый коэффициент имеет размерность обратную соответствующей переменной, например, β для возраста $-0,145$ - имеет размерность $1/\text{лет}$, в итоге при умножении $-0,145$ на число лет получается безразмерное число. Таким образом, в результате расчета вероятности возникновения ишемического инсульта получается число, т.к. у вероятности

5 (P) нет единиц измерения.

В случае если результат расчета: $P > 0,65$ - прогнозируют высокую вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев, в интервале $0,5-0,65$ - прогнозируют среднюю вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев, а при значениях $P < 0,5$ - прогнозируют низкую

10 вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев.

Изобретение поясняется фиг. 1 на которой представлена ROC кривая прогнозирования возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта в ближайшие 6-12 месяцев.

Способ осуществляется следующим образом:

15 Пациентам, в возрасте 35-70 лет, ранее не переносившим острое нарушение мозгового кровообращения, обоих полов, имеющих избыточную массу тела (ИМТ=25-29,9) или ожирение 1 степени (ИМТ=30-34,9) или висцеральное ожирение (мужчины $OT \geq 95$ см, женщины $OT \geq 80$ см) или имеющих нарушения углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа или преддиабет (нарушенную толерантность к глюкозе или нарушенную

20 гликемию натощак) или метаболический синдром или инсулинорезистентность) проводят комплексное обследование, включающее измерение антропометрических параметров: возраст, рост, вес, расчет индекса массы тела; путем забора венозной крови определяют сывороточные биохимические маркеры липидного обмена, включающие:

25 аполипопротеин В (Аpo В), аполипопротеин А1 (Аpo А1), а также маркеры инсулинорезистентности и висцерального ожирения - адипонектин (АДН). Следует отметить, что впервые показана актуальность и эффективность применения комбинации параметров липидного обмена (АpoВ, АpoА1) и инсулинорезистентности (АДН) для реализации оценки риска развития первого некардиоэмболического ишемического инсульта.

30 Определение уровня аполипопротеина В, аполипопротеина А1 и адипонектина в сыворотке крови осуществляли с помощью ферментных наборов фирмы BioSystems (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе с ионселективным блоком Plab 650 (Shimadzu Corporation Instrumentation Laboratory, ITALY)).

Для статистической обработки данных применяли программу IBM SPSS Statistics 35 20.0 (для Windows, An IBM Company, США). Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости различий $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения использовали W-критерий Шапиро-Уилка и критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, гистограммы распределения и квантильные диаграммы, значение показателей асимметрии и эксцесса. Для оценки влияния

40 нескольких независимых переменных на дихотомическую переменную отклика применялся метод бинарной логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

45 где $z = \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n + a$, X - значения независимых переменных, β - рассчитанные коэффициенты, a - константа (свободный член).

Построение прогностического инструмента осуществлялось с применением методологии теории распознавания образов. Для оценки качества полученного изобретения использовалась ROC-кривая и площадь под нею, а также определение

чувствительности и специфичности.

Определение сывороточных биохимических маркеров липидного обмена, как правило, проводят с целью оценки рисков развития и прогрессирования атеросклероза и его сосудистых осложнений, в том числе ишемических инсультов.

5 АроВ - аполипопротеин, белок плазмы крови, который входит в состав липопротеинов низкой плотности (ЛИНП), являющийся маркером липидного обмена, г/л. АроВ является структурным белком для всех частиц, не содержащих липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП), а именно: липопротеина (а) (ЛП(а)), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), ЛПОНП и остаточных хиломикронов. Поскольку
10 каждая атерогенная частица содержит одну молекулу АроВ, считается, что концентрация АроВ является прямым показателем общего количества атерогенных липопротеинов в кровотоке. Поэтому, этот показатель отражает опасность развития атеросклероза. При проведении гиполипидемической терапии и достижении целевых значений холестерина ЛПНП предпочтение в качестве вторичных целей терапии следует отдавать
15 холестерину не-ЛПВП или Аро В, особенно у пациентов с показателями триглицеридов в крови более 2 ммоль/л, ожирением, метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью или сахарным диабетом 2 типа. Также Аро В используют в уточняющей оценке кардиорисков.

АроА1 - аполипопротеин А1, основной белок липопротеинов высокой плотности, являющийся маркером липидного обмена, г/л. Отношение АроВ/АроА1 может
20 рассматриваться как альтернативная оценка риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение риска болезней коронарных сосудов наблюдается при соотношении >0,9 у мужчин и >0,8 у женщин.

Маркеры инсулинорезистентности и висцерального ожирения определяют с целью
25 оценки метаболических изменений, являющихся традиционными факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемического инсульта.

Адипонектин - гормон, синтезируемый и секретируемый белой жировой тканью, являющийся маркером инсулинорезистентности и висцерального ожирения, мкг/мл.

Затем производят расчет вероятности возникновения ишемического инсульта по
30 формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot \text{возраст} + 0,138 \cdot \text{ИМТ} + 0,749 \cdot \text{адипонектин} + 3,230 \cdot \text{АроА1} + 2,841 \cdot \text{АроВ} - 10,809}}$$

где возраст - количество полных лет пациента на дату исследования;

35 ИМТ - индекс массы тела, кг/м², адипонектин - значение гормона Адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл; АроА1 - значение аполипопротеина А1 в сыворотке крови, г/л; АроВ - значение аполипопротеина В в сыворотке крови, г/л;

-0,145 - числовой коэффициент β при переменной (возраст) (Таблица 1);

0,138 - числовой коэффициент β при переменной (ИМТ) (Таблица 1);

40 0,749 - числовой коэффициент β при переменной (адипонектин) (Таблица 1);

3,230 - числовой коэффициент β при переменной (Аро А1) (Таблица 1);

2,841 - числовой коэффициент β при переменной (Аро В), (Таблица 1);

10,809 - константа (свободный член) логистического уравнения, не зависит от переменных (Таблица 1);

45 e - число «е» (или число Эйлера, математическая константа).

Результаты расчета интерпретировались следующим образом: при значении $P > 0,65$ у пациента прогнозировали высокую вероятность развития некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев, при значении 0,5-0,65 у пациента прогнозировали среднюю вероятность развития некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев,

а при значениях $P < 0,5$ прогнозировали низкую вероятность развития некардиоэмболического ИИ в ближайшие 6-12 месяцев.

5 Возможность стратификации пациентов с разным уровнем риска развития некардиоэмболического ишемического инсульта в ближайшие 6-12 месяцев с помощью представленного способа дает возможность реализовать индивидуализированный
10 подход в профилактике с учетом выявленного риска и может способствовать дальнейшему повышению качества и развитию персонализированной медицины. Заявляемый способ может служить основой для разработки эффективных персонализированных программ первичной и вторичной профилактики ишемического
15 инсульта в практическом здравоохранении.

Так пациентам, получившим в результате проведенной оценки низкий риск развития некардиоэмболического ишемического инсульта в ближайшие 6-12 месяцев (значение $P < 0,65$), рекомендовали активное изменение образа жизни, а именно - отказ от курения, увеличение физической активности, снижение веса и контроль за основными факторами
20 риска (уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографию (ЭКГ), уровни параметров углеводного и липидного обменов) с последующей переоценкой риска через 6 месяцев. Пациентам, получившим значение риска в диапазоне 0,5-0,65 рекомендовали, кроме усиления контроля за немедикаментозными методами профилактики, достижение целевых значений всех
25 основных параметров, отражающих влияние факторов риска, а именно - целевые значения цифр артериального давления, сердечного ритма, параметров липидного и углеводного обмена, а также свертываемости крови, с дальнейшей повторной оценкой риска через 3 месяца. Пациентам с высоким риском развития некардиоэмболического ишемического инсульта в ближайшие 6-12 месяцев ($P > 0,65$) рекомендовали жесткий
30 контроль за всеми факторами риска с максимальным достижением всех целевых значений, что может достигаться как путем увеличения доз, так и изменением получаемой лекарственной терапии, с периодической оценкой риска каждые 1,5 месяца до достижения снижения риска в значениях 0,5-0,65 и далее вести пациента согласно описанному выше алгоритму.

35 Для получения заявляемого способа использовался метод бинарной логистической регрессии. В результате проведенного корреляционного и регрессионного анализов, был выделен ряд параметров, обладающих наибольшей прогностической значимостью в отношении развития первого некардиоэмболического ишемического инсульта и получена формула для расчета прогноза вероятности его развития (табл. 1). Значения
40 показателей критериев согласия: Cox & Snell, Nagelkerke и Hosmer & Lemeshow для полученного способа составили 0,554, 0,743 и 0,590, что свидетельствует о хорошем соответствии полученного изобретения данным исследования. Для оценки качества заявляемого способа был использован ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), значение площади под кривой AUC (Area under the curve) (CI 95%) составила 0,964 (0,935;
45 0,993), что соответствует высокому качеству (фиг. 1). Порог отсечения составил Cut-off=0,565, при этом чувствительность заявляемого метода прогнозирования составила 89,6%, специфичность - 94,5%, а процент верной реклассификации составил 92,4%.

Проведенные предварительные исследования продемонстрировали, что абсолютные показатели качества заявляемого способа, на независимых данных составили 90,4%
45 верной реклассификации, при этом чувствительность заявляемого способа составила 88,9%, а специфичность - 91,1%, что является хорошим прогностическим результатом (табл. 2).

Таблица 1

Параметры логистической регрессии по заявляемому способу

Переменная (X)	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ ²	Уровень значимости, p	Exp(β) (CI 95%)
Возраст, полных лет	0,145	0,038	14,646	<0,001	1,156 (1,073-1,244)
ИМТ, кг/м ²	-0,138	0,064	4,606	0,032	0,870 (0,768-0,988)
Адипонектин, мкг/мл	-0,749	0,148	25,536	<0,001	0,473 (0,354-0,632)
АроА1, г/л	-3,230	1,191	7,355	0,007	0,040 (0,004-0,408)
АроВ, г/л	-2,841	0,969	8,587	0,003	0,058 (0,009-0,390)
Константа	10,809	3,532	9,366	0,003	-

Примечание: CI 95% – 95% доверительный интервал, R2=0,641 (Hosmer & Lemeshow), 0,586 (Cox & Snell), 0,784 (Nagelkerke), Cut-off -0,65.

Таблица 2

Абсолютные показатели качества заявляемого способа

Параметры	обучающая группа, n=304		
	ишемический инсульт	контроль	%
ишемический инсульт	122	14	89,7
контроль	8	160	95,2
			92,7
тестовая группа, n=52			
ишемический инсульт	16	2	88,9
контроль	3	31	91,1
			90,4
все данные, n=356			
ишемический инсульт	138	16	89,6
контроль	11	191	94,5
			92,4

Примеры осуществления изобретения.

Пример №1

Пациент А., мужчина, возраст 55 лет. Результаты: ИМТ - 26,8 кг/м², сывороточная концентрация: адипонектин - 7,5 мкг/мл, АроА1 - 1,08 г/л, АроВ - 1,57 г/л.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot 55 + 0,138 \cdot 26,8 + 0,749 \cdot 7,5 + 3,230 \cdot 1,08 + 2,841 \cdot 1,57 - 10,809}} \approx 0,82044$$

Результат: Вероятность возникновения первого ишемического некардиоэмболического инсульта в течение 6-12 месяцев высокая.

Пример №2

Пациентка К, женщина, возраст 56 лет, ИМТ - 27,9 кг/м², сывороточная концентрация: адипонектин - 8,1 мкг/мл, АроА1 - 2,27 г/л, АроВ - 1,51 г/л.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot 56 + 0,138 \cdot 27,9 + 0,749 \cdot 8,1 + 3,230 \cdot 2,27 + 2,841 \cdot 1,51 - 10,809}} \approx 0,06849$$

Результат: Вероятность возникновения первого ишемического

некардиоэмболического инсульта в течение 6-12 месяцев низкая.

Пример №3

Пациентка Н, женщина, возраст 67 лет, ИМТ - 23,9 кг/м², адипонектин - 5,5 мкг/мл, АроА1 - 1,70 г/л, АроВ - 1,61 г/л.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot 67 + 0,138 \cdot 23,9 + 0,749 \cdot 5,5 + 3,230 \cdot 1,70 + 2,841 \cdot 1,61 - 10,809}} \approx 0,95441$$

Результат: Вероятность возникновения первого ишемического некардиоэмболического инсульта в течение 6-12 месяцев высокая.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования возникновения первого некардиоэмболического ишемического инсульта в течение 6-12 месяцев, включающий определение у пациентов, ранее не переносивших острое нарушение мозгового кровообращения, имеющих избыточную массу тела, или ожирение, или нарушение углеводного обмена, антропометрических параметров: возраст, рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ), отличающийся тем, что дополнительно выявляют сывороточные биохимические маркеры липидного обмена аполипопротеин В (Аро В) и аполипопротеин А (Аро А1), а также маркер инсулинорезистентности адипонектин (АДН), после этого определяют вероятность возникновения ишемического инсульта в соответствии с формулой

$$P = \frac{1}{1 + e^{-0,145 \cdot \text{возраст} + 0,138 \cdot \text{ИМТ} + 0,749 \cdot \text{адипонектин} + 3,230 \cdot \text{АроА1} + 2,841 \cdot \text{АроВ} - 10,809}}$$

где возраст - количество полных лет пациента на дату исследования;

ИМТ - индекс массы тела, кг/м²,

адипонектин - значение гормона адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл;

АроА1 - значение аполипопротеина А1 в сыворотке крови, г/л;

АроВ - значение аполипопротеина В в сыворотке крови, г/л;

-0,145 - числовой коэффициент β при переменной возраст;

0,138 - числовой коэффициент β при переменной ИМТ;

0,749 - числовой коэффициент β при переменной адипонектин;

3,230 - числовой коэффициент β при переменной Аро А1;

2,841 - числовой коэффициент β при переменной Аро В;

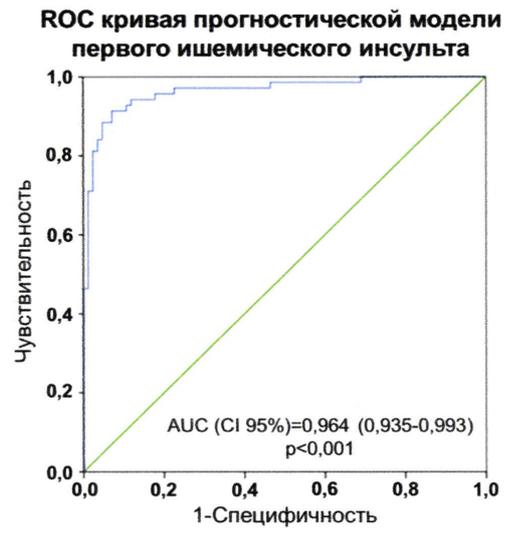
10,809 - константа логистического уравнения;

e - число Эйлера,

при значении $P > 0,65$ прогнозируют высокую вероятность развития первого некардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ) в течение 6-12 месяцев;

при значении $P = 0,5 - 0,65$ прогнозируют среднюю вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в течение 6-12 месяцев;

а при значении $P < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность развития первого некардиоэмболического ИИ в течение 6-12 месяцев.



Фиг. 1