

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490413** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.10.14**

(22) Дата подачи заявки  
**2024.03.06**

(51) Int. Cl. *A61B 5/026* (2006.01)  
*A61B 8/06* (2006.01)  
*A61B 6/03* (2006.01)  
*G16H 50/30* (2018.01)  
*G01N 33/50* (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ ОТКРЫТОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ**

(96) **2024/EA/0012 (BY) 2024.03.06**

(74) Представитель:

(71)(72) Заявитель и изобретатель:

**Моисеенко И.А. (BY)**

**МОИСЕЕНКО ИВАН  
АЛЕКСАНДРОВИЧ; ПОПЕЛЬ  
ГЕННАДИЙ АДЛЬФОВИЧ;  
ПОПЕЛЬ ОКСАНА НИКОЛАЕВНА  
(BY)**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к сердечно-сосудистой хирургии, и может быть использовано в клинической практике для прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий. Задачей настоящего изобретения является создание способа прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения при хирургическом лечении пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий. Указанная задача достигается тем, что в известном способе прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения, включающем выполнение стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования, в течение 1-3 дней до выполнения оперативного вмешательства с использованием ультразвукового ангиосканирования по методике ECST устанавливают степень стеноза внутренних сонных артерий, оценивают значения церебрального объема крови и времени прохождения крови в бассейне средней мозговой артерии с помощью метода КТ-перфузии головного мозга, определяют концентрацию глюкозы в плазме крови и рассчитывают скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, в день операции дополнительно осуществляют непрерывный интраоперационный мониторинг значений церебральной оксиметрии с фиксацией в медицинской документации минимальных значений в обоих полушариях головного мозга до пережатия сонных артерий, а также выполняют оценку выраженности окислительного стресса в головном мозге путем забора крови из внутренней яремной вены до пережатия сонных артерий для проведения тестов FORT (определение концентрации свободных радикалов кислорода) и FORD (определение антиоксидантной способности сыворотки крови), после чего оценка вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии осуществляется при помощи прогностической модели, разработанной с использованием градиентного бустинга над решающими деревьями, путем внесения полученных значений в интерфейс программы на компьютере с запуском работы алгоритма и последующим получением результата в виде вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии: "0" - низкая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии, или "1" - высокая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии. Техническим результатом заявляемого изобретения является обеспечение более высокой точности и своевременности стратификации риска развития синдрома церебральной гиперперфузии, а также обеспечение возможности раннего проведения патогенетически обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития потенциально опасных для жизни проявлений синдрома церебральной гиперперфузии в виде субарахноидального и/или внутримозгового кровоизлияния.

**202490413**  
**A1**

**202490413**  
**A1**

## **Способ прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения**

Изобретение относится к медицине, в частности к сердечно-сосудистой хирургии, и может быть использовано в клинической практике для прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на протяжении последних десятилетий представляют собой одну из основных причин заболеваемости и смертности населения в экономически развитых странах мира. Статистические данные Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) за последние 15 лет свидетельствуют о том, что во всем мире ежегодно происходит неуклонный рост общего количества инсультов [1]. Например, в 2010 году было зарегистрировано 5,4 млн случаев инсульта, в 2012 году – 6,2 млн, а в 2019 году зафиксировано более 12,2 млн новых случаев ОНМК. Одновременно с увеличением числа инсультов увеличивается и число летальных исходов от них. Ежегодно в мире от инсульта умирает более 6,5 млн человек [2]. Вместе с тем, финансовые расходы на лечение и реабилитацию таких пациентов во всех странах мира постоянно возрастают. По данным ВОЗ, совокупная сумма прямых и непрямых расходов на одного пациента с инсультом в экономически развитых странах составляет 55 000 – 73 000 долларов США в год [3]. В связи с этим цереброваскулярные заболевания остаются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества, что обусловлено их распространенностью, высокой смертностью, значительными сроками временной нетрудоспособности и показателями первичной инвалидности, а также стремительным увеличением финансовых затрат на оказание медицинской помощи данной категории пациентов.

Одной из главных причин возникновения инфаркта головного мозга (ишемического инсульта) является окклюзионно-стенотическое поражение сонных артерий атеросклеротического генеза. Кроме превентивного применения лекарственных средств, одним из важных элементов профилактики инфарктов головного мозга является выполнение каротидной реваскуляризации [4].

В настоящее время существуют два эквивалентных по своей эффективности метода хирургического лечения стеноза сонных артерий: каротидная эндартерэктомия и

каротидное стентирование. Среди хирургических методов лечения каротидная эндартерэктомия прочно вошла в клиническую практику в качестве стандартного метода первичной и/или вторичной профилактики ОНМК и ее эффективность достоверно установлена в многочисленных многоцентровых исследованиях [5, 6].

Как известно, большая часть осложнений после реваскуляризации сонных артерий развивается в результате микроэмболии, тромбоза или недостаточной коллатеральной компенсации церебрального кровотока. Однако, у некоторых пациентов, которым выполнена каротидная реваскуляризация, появление в послеоперационном периоде неврологического дефицита может быть обусловлено развитием синдрома церебральной гиперперфузии.

Синдром церебральной гиперперфузии (СЦГ) является редким, но серьезным и потенциально опасным осложнением каротидной реваскуляризации, развитие которого обусловлено значительным увеличением мозгового кровотока, превышающего метаболические потребности головного мозга. На сегодняшний день этиопатогенез синдрома церебральной гиперперфузии не установлен, однако имеются данные о том, что ведущую роль в патогенезе СЦГ играют окислительный стресс и нарушение цереброваскулярной ауторегуляции, развивающиеся на фоне хронической гипоперфузии головного мозга [7, 8].

По данным литературы, частота развития синдрома церебральной гиперперфузии в зависимости от типа реваскуляризации составляет от 0,2 до 18,9 % [9]. Очевидно, что такой широкий диапазон значений частоты объясняется различиями подходов к оценке первичной конечной точки, установленной протоколами конкретных обсервационных исследований, и, что более важно, отсутствием единого определения и четких критериев диагностики синдрома церебральной гиперперфузии.

К настоящему времени известно, что для СЦГ характерно наличие классической триады признаков: ипсилатеральная головная боль, судороги и очаговая неврологическая симптоматика, возникающая при отсутствии церебральной ишемии и, как правило, на фоне высокого системного артериального давления. В наиболее тяжелых случаях развивается внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние. Летальность при этом колеблется в диапазоне от 30 до 50 % [10].

На сегодняшний день не существует стандартного протокола обследования пациентов с подозрением на развитие синдрома церебральной гиперперфузии. Для диагностики СЦГ предлагается определенный спектр инструментальных методов:

транскраниальное дуплексное сканирование, церебральная оксиметрия, КТ-перфузия головного мозга, МР-перфузия головного мозга. Анализ литературных данных показал, что эффективных схем лечения и мер профилактики синдрома церебральной гиперперфузии в настоящее время не разработано. Кроме того, на сегодняшний день в мире не существует многофакторных моделей оценки вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии, поскольку создание и клиническая валидация прогностических моделей являются крайне затруднительными ввиду низкой частоты его развития.

Модели оценки риска, созданные с помощью алгоритмов машинного обучения, имеют более высокие значения показателей оценки прогностической способности, чем существующие шкалы и калькуляторы, разработанные с применением стандартных методов биомедицинской статистики, в частности бинарной логистической регрессии. Четкого разграничения между машинным обучением и традиционными методами статистики в контексте прогностического моделирования нет. Машинное обучение подразумевает под собой обучение алгоритма на тренировочном наборе данных, для которого известен статус целевой прогнозируемой переменной (наличие либо отсутствие заболевания/состояния/исхода), а затем применение обученного алгоритма к тестовому набору данных.

Бустинг (англ. «boost») – повышение, усиление) является одним из алгоритмов ансамблевого машинного обучения и представляет собой общую методику создания ансамбля моделей за счет подгонки последовательности базовых моделей путем предоставления большего веса записям с большими остатками для каждого последующего цикла. Суть градиентного бустинга над решающими деревьями (GBDT – Gradient Boosting On Decision Trees) заключается в том, что первое дерево решений обрабатывает набор данных в случайном порядке, оцениваются ошибочные ветвления, веса которых изменяются при подборе критериев для обучения следующего дерева решений. В итоге каждое из последующих деревьев будет точнее обрабатывать данные, и вместе они станут обрабатывать данные с существенно более высокой скоростью и точностью. Использование градиентного спуска в качестве алгоритма оптимизации для минимизации ошибок в моделях машинного обучения путем итеративной корректировки параметров модели в направлении отрицательного градиента функции потерь позволяет уменьшить ошибку и найти оптимальные параметры, при которых достигаются наилучшие результаты прогнозирования. GBDT отлично работает на выборках с «табличными», неоднородными данными, в том числе на небольших датасетах. Кроме того, такой бустинг способен эффективно находить нелинейные зависимости в различных типах данных [11].

Известен способ интраоперационного прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии, раскрытый в публикации патента Российской Федерации на изобретение RU 2 402 263 C1 (дата опубликования 27.10.2010 г.). Заявленный способ включает регистрацию состояния сосудов головного мозга в процессе выполнения хирургического вмешательства на сонных артериях. После пережатия внутренней сонной артерии регистрируют электродермальную активность по сигналам кожно-гальванической реакции посредством электродов, размещенных на верхней конечности пациента, а синдром церебральной гиперперфузии прогнозируют по появлению упомянутых сигналов через 10-20 мин с момента восстановления кровотока в оперированной внутренней сонной артерии [12].

Известен также способ интраоперационного прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии, в котором проводят регистрацию состояния сосудистой системы головного мозга в процессе выполнения эндартерэктомии из внутренней сонной артерии. Мониторинг насыщения нервной ткани кислородом проводят в ближнем инфракрасном диапазоне при помощи оптического спектрометра. По полученным данным определяют риск развития синдрома церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии [13].

Задачей настоящего изобретения является создание способа прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения при хирургическом лечении пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий.

Техническим результатом заявляемого изобретения является обеспечение более высокой точности и своевременности стратификации риска развития синдрома церебральной гиперперфузии, а также обеспечение возможности раннего проведения патогенетически обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития потенциально опасных для жизни проявлений синдрома церебральной гиперперфузии в виде субарахноидального и/или внутримозгового кровоизлияния, что приведет к снижению инвалидизации и летальности данной категории пациентов и снизит финансовые затраты на проведение лечебно-диагностических процедур, медикаментозной терапии и реабилитации.

Заявленный способ реализуется следующим образом.

У пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий, нуждающихся в выполнении каротидной реваскуляризации, предварительно выполняют

комплекс стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования. В течение 1-3 дней до проведения оперативного вмешательства всем пациентам выполняется КТ-перфузия головного мозга для оценки базовых перфузионных параметров: церебрального объема крови (CBV – Cerebral Blood Volume), церебрального кровотока (CBF – Cerebral Blood Flow) и среднего времени прохождения крови (MTT – Mean Transit Time) в бассейне средней мозговой артерии. С помощью ультразвукового исследования прецеребральных артерий по методике ECST устанавливают степень стеноза внутренних сонных артерий. Кроме того, определяют концентрацию глюкозы в плазме крови и рассчитывают скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

В день операции после установки центрального венозного катетера во внутреннюю яремную вену на стороне, противоположной операции, осуществляют забор крови до пережатия сонных артерий для определения показателей окислительного стресса в головном мозге. При невозможности установки катетера во внутреннюю яремную вену, забор крови производят непосредственно в ходе выполнения операции. Выраженность окислительного стресса устанавливают с помощью теста FORT (Free Oxygen Radical Test) для определения свободных радикалов кислорода, образующихся из гидропероксидов ROOH в соответствии с реакцией Фентона, и теста FORD (Free Oxygen Radical Defence) для определения антиоксидантной способности сыворотки крови. Результаты теста FORT фиксируют в единицах U (1U эквивалентна 0,26 мг/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Интерпретацию результатов оценки окислительного стресса осуществляют в соответствии с референтными значениями, представленными в таблице 1.

Таблица 1

Стратификация выраженности окислительного стресса

FORT, U	FORD, ммоль/л Trolox	Red-Ox потенциал
< 300	≥ 1,08	Оптимальный баланс
< 300	≤ 1,07	Латентный ОС
300-330	≥ 1,08	Компенсированный ОС
300-330	≤ 1,07	Субкомпенсированный ОС
≥ 331	0,25-3,00	Прогрессирующий ОС

Дополнительно проводят непрерывный интраоперационный мониторинг значений церебральной оксиметрии с фиксацией в медицинской документации минимальных значений в обоих полушариях головного мозга до пережатия сонных артерий.

Оценку вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии осуществляют при помощи прогностической модели, разработанной с использованием градиентного бустинга над решающими деревьями, путем внесения полученных значений в интерфейс программы на компьютере с запуском работы алгоритма и последующим получением результата в виде вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии: «0» – низкая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии или «1» – высокая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

В исследование включено 105 пациентов (средний возраст  $64,1 \pm 7,9$  лет), которым была выполнена открытая реваскуляризация сонных артерий. Критерии включения: пациенты с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий и наличием показаний для проведения каротидной реваскуляризации, возраст от 30 до 80 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Полученные в ходе исследования значения непрерывных переменных представлены в виде медианы (Me) и квартилей ( $Q_1$ - $Q_3$ ).  $\alpha$ -уровень статистической значимости равен 5 %. Статистический анализ и разработка прогностической модели выполнялись с применением языка программирования R (версия 4.3.2 для операционной системы Windows).

В 1-ю группу (контроль) вошли пациенты, у которых синдром церебральной гиперперфузии не развился ( $n = 98$ ), во 2-ю группу – пациенты с развившимся СЦГ ( $n = 7$ ). Группы пациентов сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам ( $p > 0,05$ ).

Пациенты, у которых в послеоперационном периоде развился синдром церебральной гиперперфузии, имели более выраженный стеноз внутренних сонных артерий. Степень стеноза внутренней сонной артерии на стороне операции у пациентов с развившимся синдромом церебральной гиперперфузии Me 90 (85-95) %, в контрольной группе – Me 80 (75-90) % ( $p = 0,035$ ). Степень стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии составила Me 60 (40-75) % в группе пациентов с СЦГ, в группе контроля – Me 45 (30-69) % ( $p = 0,162$ ). Концентрация глюкозы в плазме крови до операции составила Me 6,0 (5,8-11,7) ммоль/л у пациентов с СЦГ и Me 5,5 (4,2-5,9) ммоль/л у пациентов без признаков синдрома церебральной гиперперфузии ( $p = 0,501$ ). Расчетная скорость

клубочковой фильтрации (СКД-EPI) у пациентов с СЦГ Me 84 (62-91) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у пациентов в контрольной группе – Me 78 (64-88) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p = 0,788).

По данным КТ-перфузии головного мозга, выполненной до операции, отмечены статистически высокозначимые различия значений церебрального объема крови в бассейне средней мозговой артерии ипсилатерального полушария: Me 2,33 (2,06-2,60) мл/100 г у пациентов с СЦГ и Me 1,99 (1,90-2,05) мл/100 г у пациентов в группе контроля (p < 0,001). Также статистически значимы различия значений церебрального кровотока и среднего времени прохождения крови – Me 32,9 (29,8-36,0) мл/100 г/мин и Me 29,6 (28,0-29,5) мл/100 г/мин, Me 5,48 (5,36-5,60) с и Me 5,23 (5,00-5,33) с в основной и контрольной группах соответственно (p = 0,016 и p = 0,023).

У пациентов с развившимся синдромом церебральной гиперперфузии значения концентрации свободных радикалов кислорода в крови, оттекающей от головного мозга, до пережатия сонных артерий соответствовали критериям прогрессирующего окислительного стресса: медиана значений FORT в группе пациентов с СЦГ составила Me 390,0 (350,0-425,5) U, в контрольной группе – Me 245,5 (177,8-305,2) U (p < 0,001). Значения церебральной оксиметрии как в ипси- ( $\Delta rSO_2 = 8\%$ , p = 0,027), так и в контралатеральном ( $\Delta rSO_2 = 8\%$ , p = 0,008) полушариях головного мозга у пациентов с развившимся синдромом церебральной гиперперфузии были статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

При разработке прогностической модели с применением градиентного бустинга над решающими деревьями в тренировочную выборку включены 80 % пациентов, в тестовую – 20 %. Результаты тюнинга гиперпараметров для обучения модели: максимальное количество деревьев = 100 (с активной функцией автооптимизации); interaction depth = 1; shrinkage = 0,05; количество пациентов на один узел = 8.

В качестве входных переменных для работы модели в заявляемом способе предлагается использовать следующие параметры: концентрация свободных радикалов кислорода в крови из внутренней яремной вены, полученная с использованием теста FORT и выраженная в единицах U (1U эквивалентна 0,26 мг/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), минимальное значение показателя церебральной оксиметрии в ипсилатеральном полушарии головного мозга до пережатия сонных артерий (%), величина церебрального объема крови (мл/100 г) и среднего времени прохождения крови (с) в бассейне средней мозговой артерии ипсилатерального полушария по данным КТ-перфузии головного мозга, степень стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии по данным ультразвукового ангиосканирования (% по



методике ECST), концентрация глюкозы в плазме крови (ммоль/л) и скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ. В качестве целевой переменной выбран факт развития синдрома церебральной гиперперфузии в послеоперационном периоде или его отсутствие (фиг. 1).

Данная совокупность параметров является оптимальной и обеспечивает наибольшую точность прогностической модели (фиг. 2). При построении модели в автоматическом режиме задавались различные сочетания клинико-демографических характеристик пациентов и данных лабораторно-инструментальных методов исследования. Оценку качества прогностической способности модели осуществляли по следующим параметрам: точность (Accuracy), чувствительность (Sensitivity), специфичность (Specificity), прецизионность (Precision), отклик (Recall), F1 Score, корреляционный коэффициент Matthews (MCC – Matthews Correlation Coefficient) и значение площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve). Параметр AUC – безразмерная величина, характеризующая точность прогноза. Чем эта величина ближе к 1, тем точнее прогноз. Использование вышеописанной комбинации данных лабораторно-инструментальных методов исследования позволило получить модель с наилучшими значениями метрик прогностической способности (таблица 2).

Таблица 2

Показатели прогностической способности модели, разработанной с применением градиентного бустинга над решающими деревьями

Параметр	Класс «0»	Класс «1»	Общий показатель
Точность	0,923	0,923	0,923
Прецизионность	1,000	0,750	0,942
Отклик	0,900	1,000	0,923
Доля ложноположительных классификаций	0,000	0,100	0,050
Ожидаемая доля ложных отклонений	0,000	0,250	0,125
F1 Score	0,947	0,857	0,927
Точность отрицательного прогноза	0,750	1,000	0,875
Специфичность	1,000	0,900	0,950
Доля ложноотрицательных классификаций	0,100	0,000	0,050

Точность полученной модели составила – 92,3 %, чувствительность – 95 %, специфичность – 95 %, площадь под кривой AUC – 0,967, MCC – 0,822.

Сущность изобретения поясняется чертежами, где на фиг. 1 отражена значимость переменных в работе модели, разработанной с помощью градиентного бустинга над решающими деревьями. На фиг. 2 представлена ROC-кривая, отражающая прогностическую способность модели. На фиг. 3 представлено изменение Out-of-bag ошибки биномиального отклонения в зависимости от количества деревьев в процедуре бустинга при вторичном анализе разработанной модели. На фиг. 4 представлен матрикс принятия решения о классификации исходных объектов моделью, разработанной с помощью градиентного бустинга над решающими деревьями.

Изобретение поясняется следующими примерами, подтверждающими возможность использования в повседневной клинической практике.

### **Пример 1.**

Пациент В., 75 лет.

Диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз прецеребральных артерий. Стеноз правой внутренней сонной артерии (90 %). Стеноз левой внутренней сонной артерии (45 %). Состояние после внутримозгового кровоизлияния в правой височной доле. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения 4 степени. Артериальная гипертензия II степени, риск 4.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования: концентрация глюкозы в крови 5,46 ммоль/л (референтные значения 4,44-6,38 ммоль/л), креатинина – 94,4 мкмоль/л (референтные значения 53,0-114,9 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) – 68 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий справа в просвете бифуркации общей сонной артерии (ОСА) лоцируются атеросклеротические бляшки (АСБ) средней экзогенности с элементами кальциноза со стенозированием просвета 45-50 % по диаметру, с переходом на устье, проксимальную и среднюю треть внутренней сонной артерии (ВСА) в виде гипозоногенной атеросклеротической бляшки с признаками стеноза 90 %. Слева в просвете бифуркации ОСА и в устье ВСА лоцируются АСБ с элементами кальциноза со стенозированием просвета 40-45 % по диаметру. Данные КТ-перфузии головного мозга (бассейн средней мозговой артерии ипсилатерального полушария): СВV – 2,3 мл/100 г, СВF – 29,36 мл/100 г/мин, МТТ – 4,7 с.

Операция: эверсионная каротидная эндартерэктомия из общей, внутренней и наружной сонных артерий справа. Значение FORT составило 204 U, FORD – 1,36 ммоль/л Trolox, что соответствует оптимальному Red-Ox балансу. Минимальные значения церебральной оксиметрии (rSO<sub>2</sub>): 65 и 71 % в ипси- и контралатеральном полушариях соответственно.

Прогностический класс: «0» – низкий риск развития синдрома церебральной гиперперфузии.

Пациент выписан с улучшением состояния на 7-е сутки после операции. В течение послеоперационного периода признаков синдрома церебральной гиперперфузии не выявлено.

### **Пример 2.**

Пациент А., 75 лет.

Диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз прецеребральных артерий. Окклюзия левой внутренней сонной артерии. Стеноз правой внутренней сонной артерии (90 %). Хроническая недостаточность мозгового кровообращения 3 степени. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Сахарный диабет 2 типа, состояние клинικο-метаболической субкомпенсации (HbA1c 7,6 %).

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования: концентрация глюкозы в крови 17,37 ммоль/л (референтные значения 4,44-6,38 ммоль/л), креатинина – 95,9 мкмоль/л (референтные значения 53,0-114,9 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ) – 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий слева в общей сонной артерии выявлены АСБ средней эхогенности с элементами кальциноза со стенозированием просвета до 45 % по диаметру, кровоток по внутренней сонной артерии достоверно не лоцируется – окклюзия. Справа в просвете бифуркации общей сонной артерии лоцируются АСБ средней эхогенности с элементами кальциноза со стенозированием просвета до 40 % по диаметру, с переходом на устье и проксимальную треть внутренней сонной артерии в виде гипоехогенной атеросклеротической бляшки с признаками стеноза более 90 % по диаметру. Данные КТ-перфузии головного мозга (бассейн средней мозговой артерии ипсилатерального полушария): CBV – 2,5 мл/100 г, CBF – 28,00 мл/100 г/мин, МТТ – 5,4 с.

Операция: эверсионная каротидная эндартерэктомия из общей, внутренней и наружной сонных артерий справа. Значение FORT составило 347 U, FORD – 1,15 ммоль/л

Trolox, что соответствует критериям прогрессирующего окислительного стресса. Минимальные значения церебральной оксиметрии (rSO<sub>2</sub>): 58 и 55 % в ипси- и контралатеральном полушариях соответственно.

Прогностический класс: «1» – высокий риск развития синдрома церебральной гиперперфузии.

На 4-е сутки после операции у пациента возникли жалобы на постоянную головную боль с периодическим усилением, снижение внимания и повышение артериального давления. По результатам выполненной КТ-перфузии головного мозга выявлено значительное увеличение значений показателей CBV, CBF в ипсилатеральной гемисфере, а также снижение времени прохождения крови, времени дренирования и показателя Tmax в бассейне средней мозговой артерии, по сравнению с дооперационными значениями, что свидетельствует об увеличении церебрального кровотока. Пациенту выставлен диагноз: синдром церебральной гиперперфузии с умеренно выраженной цефалгией и гипертензивным синдромом.

После проведенной медикаментозной терапии пациент выписан с улучшением состояния на 14-е сутки после операции.

Таким образом, заявляемый способ прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения позволяет с высокой точностью оценить риск развития синдрома церебральной гиперперфузии и может использоваться в клинической практике при хирургическом лечении пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением сонных артерий.

#### Источники информации:

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke*. 2022 Jan;17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Zhang R., Liu H., Pu L., Zhao T., Zhang S., Han K., Han L. Global Burden of Ischemic Stroke in Young Adults in 204 Countries and Territories. *Neurology*. 2023 Jan 24;100(4):e422-e434. doi: 10.1212/WNL.0000000000201467.

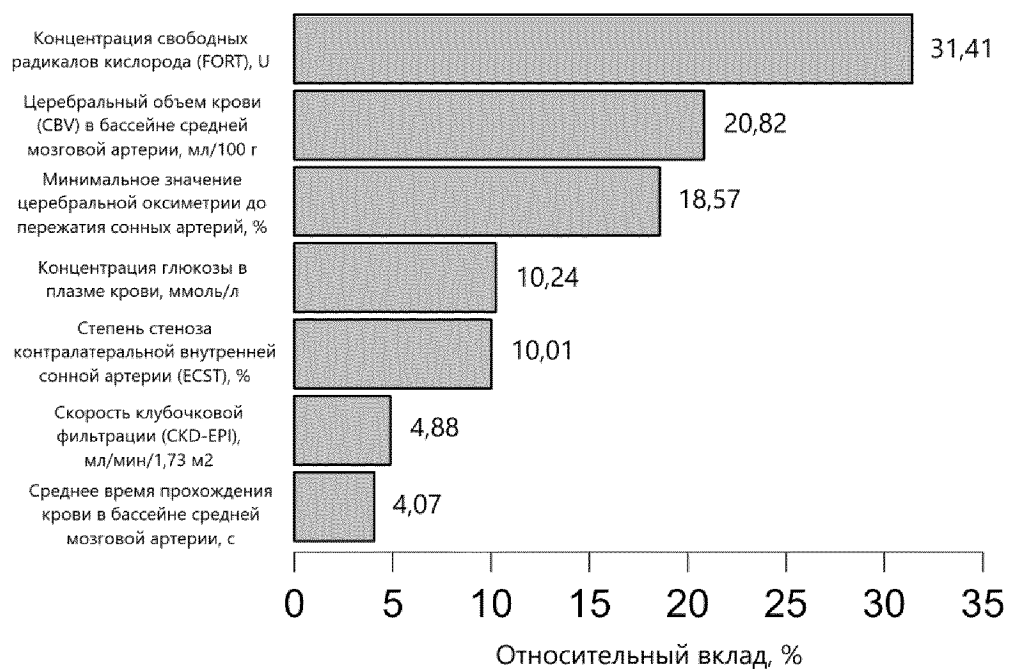
4. Bangad A., Abbasi M., de Havenon A. Secondary Ischemic Stroke Prevention. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr;20(3):721-731. doi: 10.1007/s13311-023-01352-w.
5. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379-87. PMID: 9593407.
6. Cheng S.F., van Velzen T.J., Gregson J., Richards T., Jäger H.R., Simister R., Kooi M.E., de Borst G.J., Pizzini F.B., Nederkoorn P.J., Brown M.M., Bonati L.H. The 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2): rationale and protocol for a randomised clinical trial comparing immediate revascularisation versus optimised medical therapy alone in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis at low to intermediate risk of stroke. *Trials*. 2022 Jul 27;23(1):606. doi: 10.1186/s13063-022-06429-z.
7. van Mook W.N., Rennenberg R.J., Schurink G.W., van Oostenbrugge R.J., Mess W.H., Hofman P.A., de Leeuw P.W. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):877-88. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70251-9.
8. Hsu A.C., Williams B., Ding L., Weaver F.A., Han S.M., Magee G.A. Risk Factors for Cerebral Hyperperfusion Syndrome following Carotid Revascularization. *Ann. Vasc. Surg*. 2023 Nov;97:89-96. doi: 10.1016/j.avsg.2023.06.006.
9. Farooq M.U., Goshgarian C., Min J., Gorelick P.B. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp. Transl. Stroke Med*. 2016 Sep 6;8(1):7. doi: 10.1186/s13231-016-0021-2.
10. Kirchoff-Torres K.F., Bakradze E. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Revascularization and Acute Ischemic Stroke. *Curr. Pain Headache Rep*. 2018 Mar 19;22(4):24. doi: 10.1007/s11916-018-0678-4.
11. Zhang Z., Zhao Y., Canes A., Steinberg D., Lyashevskaya O; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Predictive analytics with gradient boosting in clinical medicine. *Ann. Transl. Med*. 2019 Apr;7(7):152. doi: 10.21037/atm.2019.03.29.
12. Способ интраоперационного прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии: пат. 2402263 С1 Рос. Федерация: МПК А61В 5/05 (2006.01) / С.П. Козлов, В.В. Дементьенко, А.Г. Марков, В.М. Шахнарович, В.М. Крайник, А.Ю. Зайцев, В.А. Светлов, А.В. Куклин; заявитель и патентообладатель Закрытое акционерное общество «Нейроком». – 2009126468; заявл. 13.07.2009; опубл. 27.10.2010 Бюл. № 30.
13. Ogasawara K, Konno H, Yukawa H, Endo H, Inoue T, Ogawa A. Transcranial regional cerebral oxygen saturation monitoring during carotid endarterectomy as a predictor of

postoperative hyperperfusion. *Neurosurgery*. 2003 Aug;53(2):309-14; discussion 314-5. doi: 10.1227/01.neu.0000073547.86747.f3.

**Способ прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения**

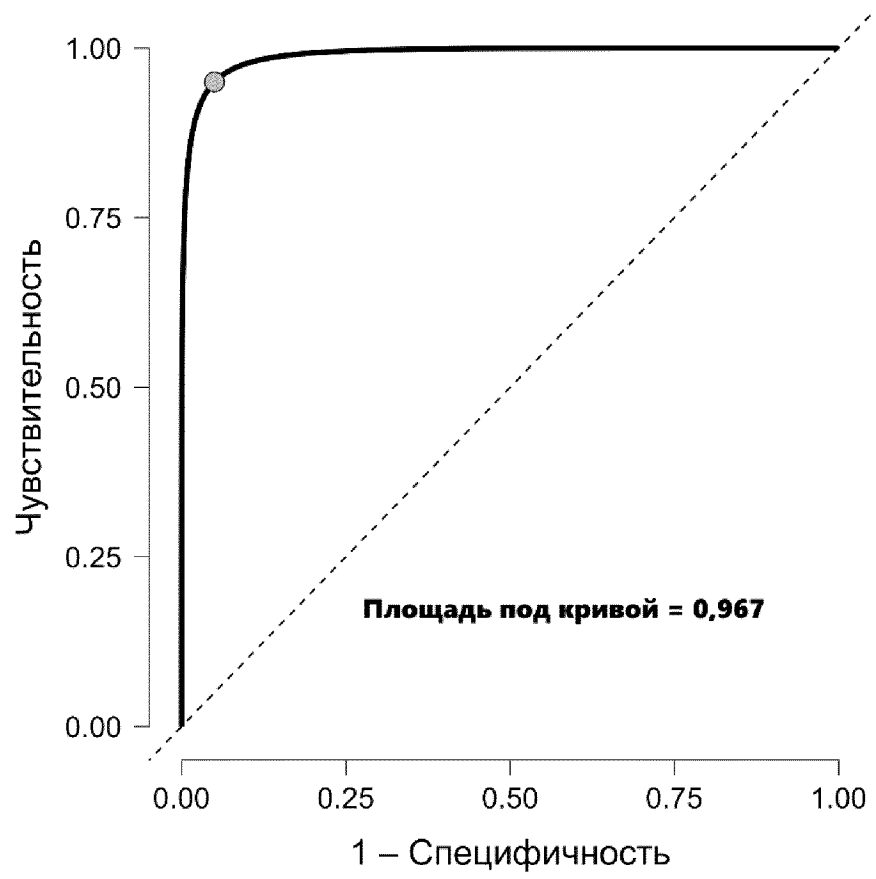
**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Способ прогнозирования синдрома церебральной гиперперфузии после открытой реваскуляризации сонных артерий с применением алгоритмов машинного обучения, включающий выполнение стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования и **отличающийся тем**, что в течение 1-3 дней до выполнения оперативного вмешательства с использованием ультразвукового ангиосканирования по методике ECST устанавливают степень стеноза внутренних сонных артерий, оценивают значения церебрального объема крови и времени прохождения крови в бассейне средней мозговой артерии с помощью метода КТ-перфузии головного мозга, определяют концентрацию глюкозы в плазме крови и рассчитывают скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, в день операции дополнительно выполняют мониторинг значений церебральной оксиметрии непрерывно в ходе операции с фиксацией в медицинской документации минимальных значений в обоих полушариях головного мозга до пережатия сонных артерий, а также осуществляют оценку выраженности окислительного стресса в головном мозге путем забора крови из внутренней яремной вены до пережатия сонных артерий для проведения тестов FORT (определение концентрации свободных радикалов кислорода) и FORD (определение антиоксидантной способности сыворотки крови), после чего оценка вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии осуществляется при помощи прогностической модели, разработанной с использованием градиентного бустинга над решающими деревьями, путем внесения полученных значений в интерфейс программы на компьютере с запуском работы алгоритма и последующим получением результата в виде вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии: «0» – низкая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии или «1» – высокая вероятность развития синдрома церебральной гиперперфузии.

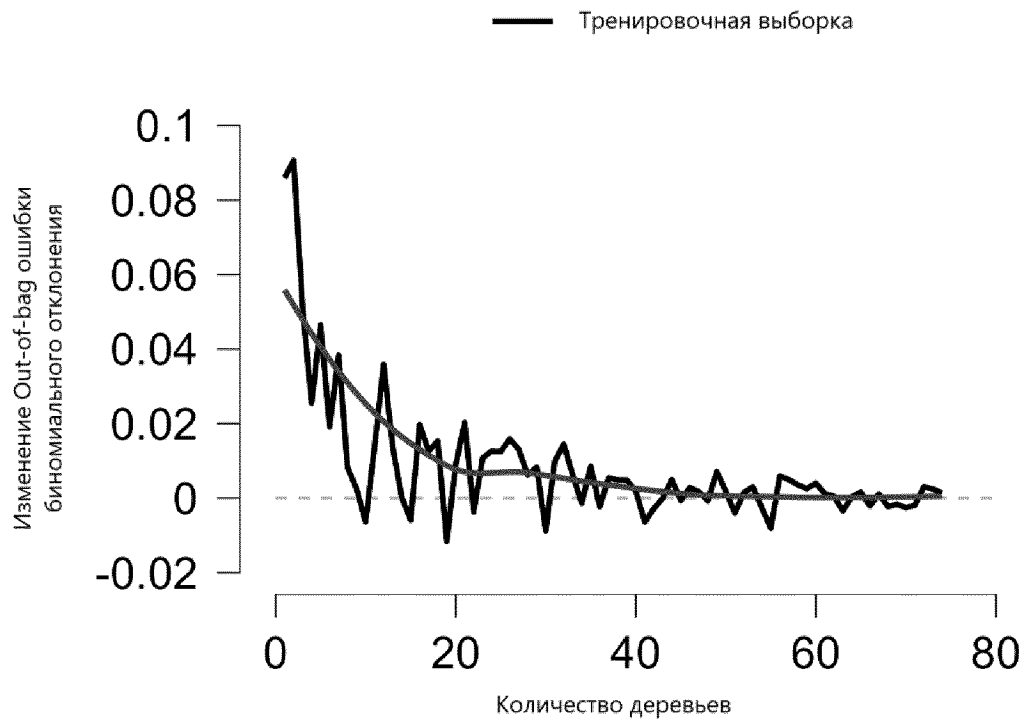


Фиг. 1 – Важность факторов в работе модели, разработанной с помощью градиентного бустинга над решающими деревьями.

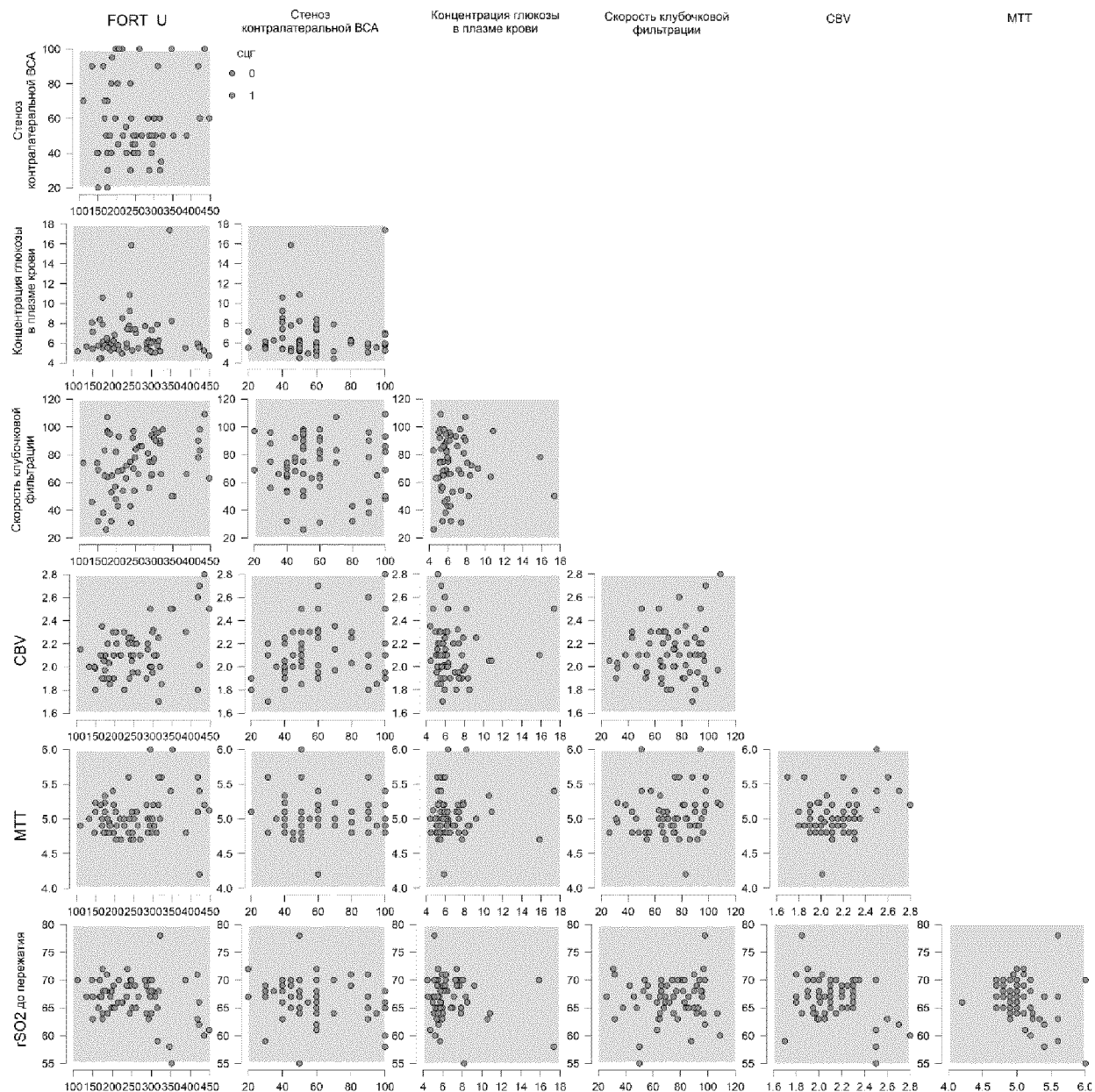




Фиг. 2 – ROC-кривая.



Фиг. 3 – Изменение Out-of-bag ошибки биномиального отклонения в зависимости от количества деревьев в процедуре бустинга при вторичном анализе разработанной модели.



Фиг. 4 – Матрикс принятия решения о классификации исходных объектов моделью, разработанной с помощью градиентного бустинга над решающими деревьями.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202490413**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:  
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61N 1/36, A61H 7/00, A61B 5/00-5/026, 8/00-8/06, 6/00-6/03, G16H 50/00-50/30, G01N 33/50-33/98

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)  
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2402263 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НЕЙРОКОМ") 27.10.2010	1
A	RU 2704201 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ" (НИИ КПССЗ)) 24.10.2019	1
A	КОКШИН А.В. и др. Синдром церебральной гиперперфузии после наложения экстра-интракраниального микроанастомоза у пациентов с хронической окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, 2019, том 11, № 1, с. 35-41	1
A	МОИСЕЕНКО И.А. и др. Роль церебральной оксиметрии в прогнозировании синдрома церебральной гиперперфузии после реконструктивных операций на сонных артериях. Хирургия Беларуси – состояние и развитие: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12-13 окт. 2023 г., с. 350-351	1
A	GONZALEZ GARCIA A. et al. Clinical Predictors of Hyperperfusion Syndrome Following Carotid Stenting. Results From a National Prospective Multicenter Study. JACC: Cardiovascular Interventions, 2019, Volume 12, № 9, pp. 873-882	1
A	CHANG C. H. et al. The Role of Perfusion Computed Tomography in the Prediction of Cerebral Hyperperfusion Syndrome. PLoS ONE, 2011, 6(5): e19886	1

 последующие документы указаны в продолжении графы

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

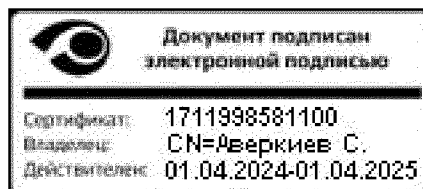
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&amp;» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 08 августа 2024 (08.08.2024)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202490413**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

*A61B 5/026* (2006.01)  
*A61B 8/06* (2006.01)  
*A61B 6/03* (2006.01)  
*G16H 50/30* (2018.01)  
*G01N 33/50* (2006.01)

СПК:

**A61B 5/026**  
**A61B 5/4064**  
**A61B 8/06**  
**A61B 6/03**  
**G16H 50/30**  
**G01N 33/50**