

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831-005-036.11-037

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЛЕТАЛЬНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОГО И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ИНСУЛЬТА

\*И. В. Сидякина<sup>1</sup>, С. В. Царенко<sup>1,2</sup>, О. Р. Добрушина<sup>1</sup>, И. В. Каледина<sup>2</sup>, А. П. Маневский<sup>1</sup>, Т. В. Шаповаленко<sup>1</sup>, К. В. Лядов<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>2</sup>факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова

*Исследование проведено с целью разработки модели прогнозирования функциональных исходов тяжелого и крайне тяжелого инсульта. Проанализированы данные 258 больных (114 женщин и 144 мужчин; средний возраст  $65,4 \pm 13,8$  года) с тяжелым и крайне тяжелым инсультом:  $18,5 \pm 6,2$  балла по шкале тяжести инсульта (NIHSS),  $12,4 \pm 2,6$  балла по шкале комы Глазго (ШКГ). Разработана модель прогнозирования исхода через 1, 3, 6 и 12 мес после инсульта, включающая оценку по шкале Бартела и NIHSS при поступлении в больницу. При прогнозировании неблагоприятного исхода наиболее значима оценка по ШКГ при поступлении в больницу.*

*Ключевые слова:* реабилитация после инсульта, тяжелый инсульт, инфаркт головного мозга, прогностическая модель

*The purpose of the study was to elaborate a predictive model of functional outcomes after severe and extremely severe stroke. The data of 258 patients (114 females and 144 males, average age  $65,4 \pm 13,8$  years) who had suffered a severe and extremely severe stroke (NIHSS score -  $18,5 \pm 6,2$  points and Glasgow coma scale -  $12,4 \pm 2,6$  points) were analyzed. A model to predict the outcomes in 1, 3, 6 and 12 months after a stroke is elaborated. It includes the Bartel scale and NIHSS score, which must be estimated at in-patient department. Prediction of unfavorable outcome predominantly depends on Glasgow coma scale score estimated at the admission to hospital.*

*Key words:* rehabilitation after stroke, severe stroke, brain infarct, predictive model

Признанный методологический инструмент современности, доказательная медицина, в настоящий момент переживает серьезный кризис, который имеет несколько причин. Первая — высокие людские и материальные затраты. Для получения статистически значимых результатов нужны большие группы больных, как правило, из многих госпиталей или даже нескольких стран. Вторая причина вытекает из

первой. Из-за необходимости создания сопоставимых однородных групп пациентов, различающихся только способом лечения, приходится жертвовать индивидуальными характеристиками отдельных медицинских учреждений и конкретных больных. Возникает эффект, известный в кибернетике как "исчезновение информационной составляющей в общем шумовом потоке". В конечном счете 70—80% уже проведенных многоцентровых исследований заканчиваются отсутствием какого-либо практического результата [13].

Одним из возможных решений этого вопроса является разработка индивидуальной прогностической модели [17]. Цель такой модели — предугадать вероятный сценарий развития болезни на основе индивидуальных характеристик. Если в результате лечебного воздействия сценарий улучшится, то терапия признается эффективной, и наоборот. В приложении к проблеме лечения инсульта подобные попытки делались неоднократно [4]. Их общим итогом было создание регрессионных уравнений, позволяющих сделать прогноз вероятности неблагоприятного исхода и качества функционального восстановления. Почему же мы решили создать еще одну модель? Дело в том, что модели, уже имеющиеся в литературе, созданы на основе оценки пациентов, проходив-

\*Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3  
Russia, 125367, Moscow, Ivan'kovskoye sch., 3

Сведения об авторах:

Сидякина Ирина Владимировна — канд. мед. наук, зав. отд.-нием реабилитации для неврологических больных ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития, e-mail: sidneuro@mail.ru; Царенко С. В. — д-р мед. наук, главный анестезиолог-реаниматолог ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития, проф. каф. многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова; Добрушина О. Р. — врач отделения реанимации и интенсивной терапии для неврологических больных ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития; Каледина И. В. — студентка факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова; Шаповаленко Т. В. — канд. мед. наук, главный врач ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития; Лядов К. В. — д-р мед. наук, проф., директор ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития

ших лечение в других социальных, географических и медико-экономических условиях. Так, простая и информативная прогностическая модель, созданная на основе британской базы данных, потребовала коррекции в приложении к госпиталям Германии [7]. Экстраполяция этих данных на имеющуюся в России ситуацию еще более проблематична. Очевидно, что учет местных условий необходим для создания адекватной прогностической модели.

Цель исследования — разработка модели предсказания функциональных исходов тяжелого и крайне тяжелого инсульта.

### Пациенты и методы

Обследованы 258 больных (114 женщин и 144 мужчины; средний возраст  $65,4 \pm 13,8$  года), поступивших в Лечебно-реабилитационный центр (Москва) в течение первых 3 сут после развития тяжелого или крайне тяжелого инсульта. Тяжесть инсульта оценивали по шкале инсульта института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) согласно общепринятым критериям: тяжелый инсульт — 15—24 балла, крайне тяжелый — 25—42 балла. Средняя оценка по NIHSS составила  $18,5 \pm 6,2$  балла. 75,6% пациентов отвечали критериям тяжелого инсульта, 24,4% — крайне тяжелого. Средняя оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) составила  $12,4 \pm 2,6$  балла.

Всем пациентам при поступлении проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга (у части из них с КТ-ангиографией и/или КТ-перфузией), в дальнейшем — магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, триплекс-исследование сосудов брахиоцефальных артерий и вен нижних конечностей, эхокардиографию. У 56,2% больных диагностировали атеротромботический инсульт, у 7% — кардиоэмболический инсульт, у 3,1% — ишемический инсульт другой (известной) этиологии. 30,3% ишемических инсультов развились в левом каротидном бассейне, 35,7% — в правом каротидном бассейне, 23,9% — в вертебробазилярном бассейне. У остальных пациентов имел место геморрагический инсульт: у 5,8% — вследствие разрыва аневризм или мальформаций сосудов головного мозга, у 27,9% — как результат спонтанного гипертензионного кровоизлияния. У больных с инфарктом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА) дополнительно проводили оценку КТ головного мозга при поступлении по шкале ASPECTS [2].

Лечение проводили согласно современным стандартам. Ни одному пациенту с ишемическим инсультом не удалось выполнить тромболитическую терапию в связи с тем, что имелись противопоказания либо пациенты поступали вне терапевтического окна. Минимальная программа реабилитации включала блок традиционных мероприятий: лечение положением, укладки паретичных конечностей, лечебную гимнастику, классический массаж паретичной руки, дренажный массаж грудной клетки, нервно-мышечную стимуляцию дистальных отделов паретичной руки. После

исключения флотирующих тромбов в сосудах нижних конечностей проводили присаживание больного в кровати с опущенными ногами в компрессионном трикотаже, вертикализацию, нервно-мышечную стимуляцию дистальных отделов паретичной ноги, перемежающуюся пневмокомпрессию, вибростимуляцию опорных точек стоп в режиме циклограммы ходьбы, циклическую тренировку в пассивном и активном режимах. При повышении уровня сознания до 14 баллов по ШКГ начинали занятия с логопедом, нейропсихологом, при наличии бульбарных нарушений — внутриглоточную электромиостимуляцию. Оценку функциональных исходов проводили по шкале Бартела [11].

Данные статистически обрабатывали, используя программу *SPSS Statistics 17*. Формирование прогностической модели проводили методом множественной (для шкалы Бартела) либо логистической (для неблагоприятного исхода) регрессии с пошаговым отбором переменных.

Для оценки дискриминационной способности модели (разграничение больных с благоприятными и неблагоприятными исходами) применяли анализ характеристик *ROC*-кривых (*Receiver Operator Characteristic*) с расчетом площади под кривой (*AUC* — *area under the curve*). Поскольку данный подход используют в отечественных работах нечасто, остановимся на нем подробнее. Суть *ROC*-анализа заключается в построении графика чувствительности—специфичности, где каждой точке соответствует одно из возможных пороговых значений предиктора. В данном исследовании стояла практическая задача — понять, какой уровень ШКГ при поступлении (пороговый уровень) свидетельствовал о потенциально неблагоприятном исходе. При выборе порогового уровня необходимо было найти оптимальный баланс между чувствительностью (способность выявлять больных с потенциально неблагоприятным исходом, не давая ложноотрицательных результатов) и специфичностью (отсутствие ложноположительных результатов) предиктора. Если выбрать низкий пороговый уровень, например 3 балла по ШКГ, чувствительность предиктора будет высокой, приближающейся к 100%. Однако низкой окажется специфичность: у многих пациентов с ШКГ более 3 баллов исход также является неблагоприятным. Обратная ситуация будет наблюдаться при выборе слишком высокого порогового уровня, например 14 баллов по ШКГ. Оптимальное значение порогового уровня соответствует наиболее выпуклой части *ROC*-кривой. При этом площадь под ней характеризует прогностическую способность предиктора: при *AUC* 0,7—0,8 она считается удовлетворительной, при *AUC* 0,8—0,9 — хорошей, при *AUC* > 0,9 — отличной [3].

### Результаты

#### *Прогнозирование исхода по шкале Бартела*

В ходе множественной регрессии исследовали все доступные нам предикторы функционального исхода (табл. 1).

Таблица 1

**Возможные предикторы функционального исхода ишемического инсульта**

Фактор	Конкретные факторы
Демографические данные	Возраст, пол
Тип инсульта	Ишемический (атеротромботический, кардиоэмболический, другой ишемический); геморрагический (спонтанной гипертензивное кровоизлияние вследствие разрыва артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации)
Локализация инсульта по клиническим данным и данным КТ (сосудистый бассейн)*	Левый каротидный бассейн; правый каротидный бассейн; вертебробазилярный бассейн
Другие данные КТ	Объем очага; отсутствие или наличие поражения ствола головного мозга; отсутствие или наличие аксиальной дислокации; величина поперечной дислокации в мм
Исходные оценки состояния пациента	По ШКТ; по шкале NIHSS (суммарная); по шкале NIHSS (по отдельным доменам); по шкале Бартела; по шкале Рэнкина; по шкале ASPECTS**

Примечание. Только для больных: \* — с ишемическим инсультом; \*\* — с инфарктом головного мозга в бассейне средней мозговой артерии.

Далее из модели поэтапно удаляли незначимые переменные. В итоге в модели остались только две из исследованных переменных: исходная оценка по шкале Бартела и шкале NIHSS. Методом регрессии (автоматизированное вычисление) составили модель для расчета предполагаемой оценки по шкале Бартела через 1, 3, 6 и 12 мес после инсульта (табл. 2).

При использовании этой формулы следует подставить вместо Бартела (0) оценку по шкале Барте-

Таблица 2

**Модель для прогнозирования функционального исхода по шкале Бартела**

Срок инсульта	Модель	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
1 мес	$Bartel(1) = 62,48 + 0,95 \cdot Bartel(0) - 1,97 \cdot NIHSS$	$R = 0,57$	$< 0,0001$
3 мес	$Bartel(3) = 63,83 + 1,08 \cdot Bartel(0) - 1,78 \cdot NIHSS$	$R = 0,58$	$< 0,0001$
6 мес	$Bartel(6) = 67,51 + 1,14 \cdot Bartel(0) - 1,79 \cdot NIHSS$	$R = 0,57$	$< 0,0001$
12 мес	$Bartel(12) = 69,6 + 1,11 \cdot Bartel(0) - 1,82 \cdot NIHSS$	$R = 0,55$	$< 0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 3: Bartel (*k*) — оценка (в баллах) по шкале Бартела через *k* мес после инсульта; Bartel (0) — оценка (в баллах) по шкале Бартела при поступлении в больницу; NIHSS — оценка (в баллах) по шкале тяжести инсульта.

Таблица 3

**Модель для прогнозирования функционального исхода по шкале Бартела у больных с инфарктом головного мозга в каротидном бассейне**

Срок инсульта	Модель	Коэффициент корреляции	<i>p</i>
1 мес	$Bartel(1) = 61,05 + 0,95 \cdot Bartel(0) - 2,46 \cdot NIHSS + 1,08 \cdot ASPECTS$	$R = 0,66$	0,001
3 мес	$Bartel(3) = 60,06 + 0,76 \cdot Bartel(0) - 2,71 \cdot NIHSS + 3,43 \cdot ASPECTS$	$R = 0,69$	$< 0,001$
6 мес	$Bartel(6) = 63,93 + 0,7 \cdot Bartel(0) - 3,0 \cdot NIHSS + 4,17 \cdot ASPECTS$	$R = 0,68$	$< 0,001$
12 мес	$Bartel(12) = 67,0 + 0,64 \cdot Bartel(0) - 3,14 \cdot NIHSS + 4,44 \cdot ASPECTS$	$R = 0,67$	$< 0,001$

Примечание. ASPECTS — оценка (в баллах) по данным КТ головного мозга.

ла, а вместо NIHSS — по шкале NIHSS на момент поступления. К примеру, у больного с оценкой при поступлении по шкале Бартела 0 баллов и NIHSS 25 баллов через 3 мес можно ожидать восстановления функционального статуса до 20 баллов по шкале Бартела ( $19,33 = 63,83 + 1,08 \cdot 0 - 1,78 \cdot 25$ ). Как видно из табл. 2, наблюдалась достоверная корреляция (средняя степень) между предсказанным и наблюдаемым исходом, оцениваемым по шкале Бартела через 1, 3, 6 и 12 мес с момента инсульта.

У больных с инфарктом головного мозга в бассейне СМА мы имели возможность включить в число возможных предикторов исхода оценку по шкале ASPECTS. Это привело к улучшению прогностической способности модели (табл. 3).

При анализе модели отметили, что по мере увеличения сроков инсульта повышался вклад оценки по ASPECTS, и снижался вклад исходного функционального статуса.

**Прогнозирование неблагоприятного исхода**

Для выявления пациентов с неблагоприятным исходом разработали отдельную модель. В качестве неблагоприятного исхода рассматривали оценку 6 или 7 баллов по шкале Рэнкина через 12 мес после инсульта. Соответственно, это были глубочайшая инвалидизация (полная неспособность к самообслуживанию) или смерть.

В ходе логистической регрессии проанализировали переменные, перечисленные в табл. 1. Обнаружили, что по прогностической значимости исходная оценка по ШКТ заметно опережает все остальные параметры. Снижение ШКТ до 10 баллов и ниже позволяло предсказать неблагоприятный исход с чувствительностью 82% и специфичностью 72%. Эта простая модель, состоящая из единственного показателя, обладала хорошей разграничительной способностью — *AUC* 0,86. Кроме того, мы составили оптимальную комплексную



модель, которая помимо ШКГ включила исходную оценку по шкалам NIHSS и Бартела и данные КТ: величину поперечной дислокации в миллиметрах и качественную оценку аксиальной дислокации (1 — если она имела, 0 — если нет).

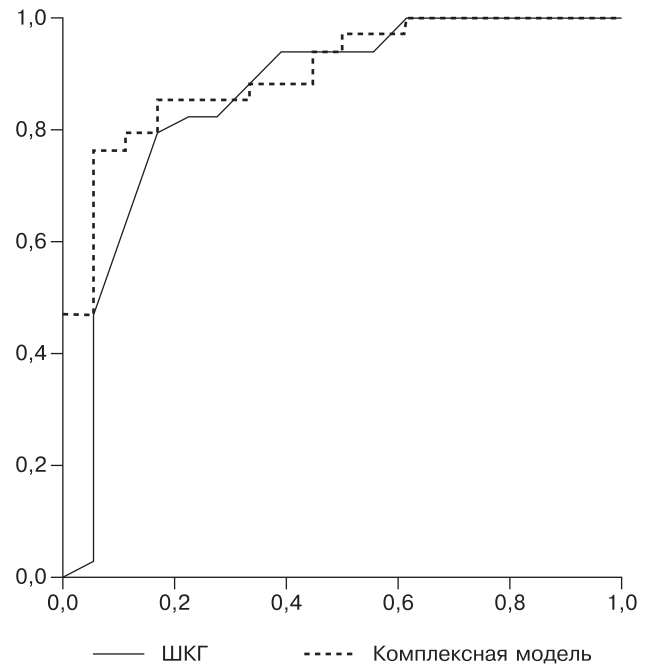
$\text{Complex\_index} = 7,14 - 0,07 \cdot \text{NIHSS} - 0,548 \text{ ШКГ} - 2,91 \text{ Bartel (0)} - 0,005 \cdot (\text{поперечная дислокация}) - 1,03$  (аксиальная дислокация).

Методом построения ROC-кривой установили, что значение  $\text{Complex\_index} < 0,36$  с чувствительностью 88% и специфичностью 66% свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе. Комплексная модель также отличалась хорошей разграничительной способностью —  $AUC$  0,9. Как видно на рисунке, профили чувствительности и специфичности для комплексной модели и ШКГ отличались незначительно: добавление дополнительных переменных к ШКГ практически не улучшило прогностическую способность модели.

### Обсуждение

История прогнозирования исходов инсульта насчитывает не одно десятилетие. Оценивая разработанные модели, следует принимать во внимание как точность прогноза, так и возможность практического применения. Наиболее удобной является такая модель, которая включает лишь общедоступные параметры, не требует дорогостоящих исследований и больших трудозатрат. Кроме того, представляет ценность возможность прогнозирования вероятного исхода в первые часы после инсульта [18]. С. Counsell и М. Dennis в систематическом обзоре выделили 83 модели для предсказания исходов инсульта [4]. Однако после методологического отбора из 83 остались лишь 4 модели, удовлетворяющие критериям качества. Наиболее хорошо валидизированными являются модели А. Baird и соавт. [1] и К. Johnston и соавт. [8—10]. В первой модели в качестве предикторов используют оценку по NIHSS и объем очага инсульта по данным МРТ в диффузионно-взвешенном режиме, выполненной в первые 36 ч. Во второй комбинируют данные анамнеза, оценку по NIHSS и объем очага инсульта при нейровизуализации, выполненной через неделю после инсульта. Валидизированы и несколько моделей, не требующих проведения инструментальных исследований. С. Counsell и соавт. [5, 6] показали, что возможно с достаточной точностью прогнозировать исходы инсульта на основании 6 клинических параметров (возраст, самостоятельное проживание и способность к самообслуживанию до инсульта, вербальный компонент ШКГ, сила рук, способность ходить). Большая группа немецких исследователей разработала и тщательно валидизировала модель, включающую возраст и оценку по NIHSS в первые часы после инсульта [14—16].

Поскольку в условиях России зачастую нейровизуализация оказывается недоступной в первые часы, а иногда и дни после инсульта, нам казалось целесообразным создать модель, основанную ис-



Чувствительность и специфичность ШКГ и комплексной модели для предсказания неблагоприятного исхода.

По оси абсцисс — специфичность; по оси ординат — чувствительность.

ключительно на клинических переменных. Как и другие исследователи, мы обнаружили высокую прогностическую значимость шкалы NIHSS и ШКГ. При этом оказалось, что способность к предсказанию функционального исхода улучшается, если учитывать оценку по шкале Бартела при поступлении. Очевидно, что этот показатель отражает как влияние инсульта на функциональный статус, так и преморбидное состояние больного. Последнее обстоятельство делает нашу модель сходной с той, что разработана С. Counsell и соавт. [5, 6] и некоторыми другими авторами [12]. Использование с прогностической целью шкал NIHSS, ШКГ и Бартела удобно в практическом плане. Эти показатели служат для оценки динамики инсульта и эффективности реабилитации, а потому их расчет оправдан независимо от целей прогнозирования. Таким образом, применение созданной нами модели не требует дополнительных трудозатрат.

Помимо общедоступной клинической прогностической модели мы, подобно другим авторам, разработали более точную модель, включающую инструментальные данные. Отличие заключалось в использовании протоколизированной оценки рентгенологических снимков. По нашим данным, такой подход предпочтительнее простого подсчета объема очага инсульта, поскольку обеспечивает более точное прогнозирование.

Отдельного обсуждения заслуживает тот факт, что такая простая шкала, как ШКГ, оказалась столь значимым предиктором неблагоприятного исхода. Следует заметить, что пациенты с инсультом составляют наиболее тяжелый контингент среди не-

врологических больных в условиях реанимации. Клиническое прогнозирование у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым инсультом может быть определяющим. Мы далеки от того, чтобы придавать ШКГ статус "приговора". Однако учет возможной эффективности лечебных мероприятий необходим в разных аспектах, в том числе и в организационном. У больных с неблагоприятным прогнозом необходим поиск новых лечебных решений, например декомпрессивная трепанация или длительная гипотермия. Если их нельзя использовать, можно рассмотреть вопрос о минимизации реабилитационных усилий.

Важный результат исследования — создание прогностической модели, рассчитанной на применение в отечественных лечебных учреждениях. Согласно принципам доказательной медицины, каждый новый метод должен сравниваться с комплексом уже применяемых лечебно-реабилитационных мероприятий методом рандомизированного исследования. Однако морально-этические нормы вступают в резкое противоречие с таким "научным" подходом. Имея модели функционального исхода и неблагоприятного прогноза, можно оценивать эффективность реабилитационных программ на основе сравнения с индивидуальным прогнозом каждого пациента.

Таким образом, были созданы модели для прогнозирования функциональных исходов тяжелого и крайне тяжелого инсульта, а также для выделения больных с неблагоприятным прогнозом. Данные модели содержат исключительно общедоступные показатели, поэтому их внедрение в клиническую практику не потребует дополнительных финансовых затрат. В то же время ранняя оценка прогноза даст возможность разрабатывать индивидуальные программы реабилитации и контролировать их эффективность на разных сроках восстановления после инсульта. Полученные модели могут принести практическую пользу в отечественных реабилитационных центрах. Общность социально-экономических и демографических показателей позволит использовать разработанные в России модели с большим успехом, чем иностранные.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baird A. E., Dambrosia J., Janket S. et al. A Three-item scale for the early prediction of stroke recovery // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 2095—2099.
2. Barber P. A., Demchuk A. M., Zhang J., Buchan A. M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1670—1674.
3. Bewick V., Cheek L., Ball J. Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves // *Crit. Care*. — 2004. — Vol. 8. — P. 508—512.
4. Counsell C., Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2001. — Vol. 12. — P. 159—170.
5. Counsell C., Dennis M. S., Lewis S., Warlow C. Performance of a statistical model to predict stroke outcome in the context of a large, simple, randomized, controlled trial of feeding // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 127—133.
6. Counsell C., Dennis M., McDowall M. Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75. — P. 401—405.
7. German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 158—162.
8. Johnston K. C., Connors A. F. Jr, Wagner D. P. et al. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 448—455.
9. Johnston K. C., Wagner D. P., Haley E. C. Jr, Connors A. F. Jr Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 466—472.
10. Johnston K. C., Connors A. F. Jr, Wagner D. P., Haley E. C. Jr Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 200—202.
11. Mahoney F. I., Barthel D. W. Functional evaluation: the Barthel Index // *Md. Med. J.* — 1965. — Vol. 14. — P. 61—65.
12. Tilling K., Sterne J. A., Rudd A. G. et al. A new method for predicting recovery after stroke // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 2867—2873.
13. Vincent J.-L. Evidence-based medicine in the ICU: important advances and limitations // *Chest*. — 2004. — Vol. 126. — P. 592—600.
14. Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Investigators. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 1821—1826.
15. Weimar C., Ziegler A., Konig I. R., Diener H. C. Predicting functional and vital outcome after acute ischemic stroke // *J. Neurol.* — 2002. — Vol. 249. — P. 888—895.
16. Weimar C., Konig I. R., Kraywinkel K. et al. Age and the National Institutes of Health Stroke Scale within 6 h after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 158—162.
17. Weir C. J., Kaste M., Lees K. R. Targeting neuroprotection clinical trials to ischemic stroke patients with potential to benefit from therapy // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 2111—2116.
18. Wyatt J. C., Altman D. G. Commentary: prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 311. — P. 1539—1541.