

Калинин М.Н.^{1,2}, Хасанова Д.Р.^{1,2}, Ибатуллин М.М.^{1,2}¹Кафедра неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия
¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index)

Цель исследования – оценка риска геморрагической трансформации (ГТ) с учетом соответствующей шкалы (Hemorrhagic Transformation Index, HTI) для уточнения возможных сроков начала антикоагулянтной терапии (АТ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемическим инсультом (ИИ) в бассейне средней мозговой артерии (СМА).

Пациенты и методы. Проанализированы данные при поступлении 304 последовательно отобранных пациентов (111 мужчин и 193 женщины в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст 72,7 года) с любой формой ФП и ИИ в бассейне СМА. Конечная точка исследования – любая ГТ по данным компьютерной томографии головного мозга в первые 2 нед после развития ИИ. Баллы шкалы HTI были распределены на близкие по вероятности ГТ категории, в результате чего было получено четыре модели. Их сравнение с эталоном (правило Динера) и выбор наиболее подходящей модели проводили с помощью бинарной логистической регрессии и соответствующего анализа (receiver operating characteristic, ROC). Окончательная модель HTI и правило Динера использовались далее в анализе выживаемости по Ройстону–Пармару для прогнозирования риска ГТ по дням после начала ИИ. На его основе строились графики функции риска и выживания, а также числа больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT) и числа больных, которым можно навредить (number needed to harm, NNH). Возможные сроки АТ определяли по графикам NNT и NNH.

Результаты и обсуждение. Все изученные модели превосходили правило Динера по точности прогноза ГТ. Однако модель с распределением баллов HTI 0–1, 2–3, 4–5, 6–8 оказалась наилучшей по результатам тестов, причем она позволяла дополнительно выделять группу пациентов с очень высокой (>0,8) вероятностью ГТ и несколько лучше дифференцировать больных с низким (0,05–0,1) риском. В анализе выживаемости функция риска имела пики в 1-й и на 3-й день после начала ИИ. С 1-го по 3-й день после развития ИИ происходило прогрессивное снижение NNT у пациентов с HTI 0–1, а с 4-го дня их кривые приобретали вид плато. У пациентов с HTI 2–3 с 1-го по 4-й день NNT снижалось, переходя в плато с 5-го дня. У пациентов с HTI 4–6 NNH было минимальным в первые 3 дня после начала ИИ, а затем значительно возрастало вплоть до конца 2-й недели. У пациентов с HTI 6–8 NNH оставалось очень низким на протяжении всего периода наблюдения, с незначительным повышением с 4-го по 9-й день и последующим выходом на плато.

Заключение. Наибольший риск ГТ наблюдается в 1-й и на 3-й дни после начала ИИ. Пациентам с HTI 0–1 рекомендуется назначение АТ на 4-й день после начала ИИ, с HTI 2–3 – на 5-й день, с HTI 4–5 – через 2 нед. У больных с очень высоким риском ГТ (HTI 6–8) можно начинать АТ с 9-го дня при условии отсутствия ГТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагическая трансформация; фибрилляция предсердий; антикоагулянты; прогноз; анализ выживаемости.

Контакты: Михаил Николаевич Калинин; ninilak@gmail.com

Для ссылки: Калинин МН, Хасанова ДР, Ибатуллин ММ. Возможные сроки начала антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий: последующий анализ индекса геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):12–21.

Possible timing for anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: further analysis of the hemorrhagic transformation index

Kalinin M.N.^{1,2}, Khasanova D.R.^{1,2}, Ibatullin M.M.^{1,2}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Postgraduate Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

¹49, Butlerov St., Kazan 420012; ²12a, Karbyshev St., Kazan 420101

Objective: to assess the risk of hemorrhagic transformation (HT), by taking into account an appropriate scale (the hemorrhagic transformation index (HTI)) to clarify the possible timing of anticoagulant therapy (AT) initiation in patients with atrial fibrillation (AF) and ischemic stroke (IS) in the middle cerebral artery (MCA) bed.

Patients and methods. The admission data of 304 consecutively selected patients (111 men and 193 women aged 32 to 94 years (mean age, 72.7 years) with any form of AF and IS in the MCA basin were analyzed. The end point of the study was any HT according to brain computed tomography findings in the first 2 weeks after the development of IS. The HTI scores were divided into categories based on their predicted HT probabilities, thus yielding four models. Their comparison with the standard (the Diener rule) and the choice of the most appropriate model were done using the binary logistic regression and appropriate analysis (receiver operating characteristic, ROC). The final HTI model and the Diener rule were further used in the Royston–Parmar survival analysis to predict the risk of HT by days after the onset of IS. This was used to plot hazard function and survival, as well as the number of patients to be treated (number needed to treat, NNT) and the number of patients who can be harmed (number needed to harm, NNH). Possible periods for AT initiation were determined by the NNT and NNH plots.

Results and discussion. All the HTI models under study were superior to the Diener's rule in the accuracy of HT prediction. However, the HTI model with 0–1, 2–3, 4–5, 6–8 score arrangements was found to be the best one, as shown by the results of tests; it could additionally identify patients at very high (>0.8) risk for HT and somewhat better differentiate patients at low (0.05–0.1) risk. A survival analysis showed that the hazard function peaked on 1 and 3 days after the onset of IS. There was a progressive NNT drop in patients with a HTI score of 0–1 on 1 to 3 days; their curves reached a plateau on day 4. In patients with a HTI score of 2–3, NNT declined on days 1 to 4, with a plateau on day 5. In those with a HTI score of 4–5, NNH was minimal within the first 3 days following the onset of IS, and then there was a significant NNH rise until the end of the second week. In patients with a HTI score of 6–8, NNH remained very low throughout the follow-up period with a significant increase on days 4 to 9, with a subsequent exit to the plateau.

Conclusion. The greatest risk of HT is observed on 1 and 3 days after the onset of IS. AT is recommended to patients with a HTI score of 0–1 on day 4 after the onset of IS, to those with a HTI score of 2–3 on day 5, and to those with a HTI score of 4–5 following 2 weeks. AT may be initiated in patients at very high risk for HT (a HTI score of 6–8) on 9 days, provided that HT is absent.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic transformation; atrial fibrillation; anticoagulants, prognosis; survival analysis.

Contact: Mikhail Nikolaevich Kalinin; ninilak@gmail.com

For reference: Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. Possible timing for anticoagulation therapy initiation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: further analysis of the hemorrhagic transformation index. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2): 12–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-12-21

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из главных причин ишемического инсульта (ИИ) во всем мире. Современные исследования показали, что ФП выявляется у 20–30% больных до, во время или вскоре после церебрального кардиоэмболического события, причем 13–26% всех ИИ связаны с неклапанной ФП [1, 2]. Неклапанная ФП повышает риск ИИ в 5 раз, а ФП при митральном стенозе – в 20 раз. ИИ, возникший по причине ФП, часто ассоциирован с развитием геморрагической трансформации (ГТ), высоким риском повторного ИИ и неблагоприятным функциональным исходом [3, 4].

Антикоагулянтная терапия (АТ) является важнейшим элементом первичной и вторичной профилактики ИИ у больных с ФП [1, 3]. Однако слишком раннее ее назначение после ИИ сопряжено с риском ГТ, а слишком позднее – с риском повторного ИИ. На сегодняшний день отсутствуют данные доказательной медицины о сроках назначения АТ у больных с ИИ и ФП. Например, Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart Association/ American Stroke Association, АНА/АСА) рекомендует индивидуальный подход к началу АТ, после обсуждения возможных рисков кардиоэмболических и геморрагических осложнений: для большинства пациентов с ФП этот срок составляет от 4 до 14 дней после дебюта ИИ, а при высоком риске развития ГТ – свыше 14 дней [3, 5, 6]. Практические рекомендации Европейской ассоциации аритмологов (European Heart Rhythm Association, EHRA) по неклапанной ФП базируются на мнении консенсуса, известном

как «правило Динера», причем единственным критерием для принятия решения служит клиническая тяжесть инсульта – балл по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [7, 8]. Принимая во внимание, что ГТ по своей феноменологии является комплексным и многофакторным патологическим процессом, включающим глубину ишемии мозга, коагулопатию, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и реперфузионное повреждение, только критерия тяжести инсульта для принятия решения, конечно, недостаточно. Таким образом, прогнозирование ГТ может значительно повлиять на процесс принятия решения о начале или возобновлении АТ.

Нами был разработан и успешно опробован индекс геморрагической трансформации (Hemorrhagic Transformation Index, НТИ), который оценивает риск ГТ у больных с ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА) в первые 2 нед заболевания [9]. Хотя существует ряд аналогичных шкал, не исследовано их прогностическое влияние на возможные сроки назначения АТ у больных с ФП и ИИ.

Целью настоящей работы была оценка риска ГТ с учетом шкалы НТИ для уточнения возможных сроков начала АТ у больных с ФП и ИИ в бассейне СМА.

Пациенты и методы. Данная работа является анализом ранее проведенного нами исследования [9]. Из уже имеющейся базы данных, состоящей из 783 больных с ИИ в бассейне СМА, госпитализированных в течение первых 12 ч после начала инсульта, последовательно отобраны 304 па-

циента (мужчин 111, женщин 193 в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст 72,7 года) с любой формой ФП.

Все пациенты проходили обследование и получали лечение в Республиканском Головном сосудистом центре Минздрава Республики Татарстан в соответствии с действующим стандартом оказания помощи больным с ИИ. Из электронной базы данных были извлечены клинические данные пациентов при поступлении: возраст, пол, факторы риска, балл по NIHSS, день развития ГТ (в случае бессимптомной ГТ – день ее обнаружения), жизненно важные показатели, анализы крови, результаты электро- и эхокардиографии (ЭКГ, ЭхоКГ), а также предшествующая и назначенная антитромботическая терапия. Неклапанной считалась ФП, удовлетворяющая следующим критериям: отсутствие механического искусственного клапана, умеренного и выраженного митрального стеноза, обычно ревматической этиологии [7].

Пациентам с ИИ при поступлении выполняли бесконтрастную компьютерную томографию (КТ) головного мозга для оценки симптома гиперденсивной СМА, лейкоареоза и объема инфаркта по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) [9]. КТ в динамике выполняли обычно на 7-й и 14-й дни либо в любое время при наличии клинических показаний. Все отобранные пациенты имели хотя бы одно КТ-исследование в динамике.

Конечная точка исследования была ретроспективно проанализирована по проспективно собранным данным: учитывали любую ГТ на КТ в динамике в течение 14 дней с момента развития ИИ. Клинически явной считали ГТ в соответствии с определением NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) [10]. Затем ГТ была классифицирована на геморрагический инфаркт 1-го, 2-го типов либо паренхиматозную гематому 1-го, 2-го типов (согласно данным исследования ECASS) [11].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Статистический анализ. Описательная статистика включала медианные значения (М) с межквартильным диапазоном (МКД) и проценты для непрерывных (распределение отличалось от нормального) и категориальных данных соответственно. NIHSS, ASPECTS и НТИ анализировали как непрерывные переменные из-за множества категорий. Базовые характеристики сравнивали между группами пациентов по критерию U Манна–Уитни либо χ^2 Пирсона для непрерывных и категориальных переменных соответственно.

Для удобства прогнозирования сроков назначения АТ по шкале НТИ ее баллы были сгруппированы на близкие по вероятности ГТ категории. В результате были получены четыре модели, которые сравнивали между собой и с правилом Динера в отношении точности прогноза ГТ. Тестирова-

ние проводилось с помощью бинарной логистической регрессии (БЛР), при этом для коррекции смещения вследствие небольшого размера выборки применялся бутстрэп с 1000 псевдовыборками с последующим вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с коррекцией смещения и ускорением (bias corrected and accelerated confidence intervals, ВСа ДИ). После получения коэффициентов БЛР проводили предельный анализ: для каждой категории пациентов рассчитывали средние значения прогнозируемой вероятности ГТ и скорректированные на множественные сравнения по Шидаку 95% ДИ. При этом ДИ вычисляли по дельта-методу.

Окончательная модель выбиралась по результатам посточечных тестов и соответствующего анализа (receiver operating characteristic, ROC). Критерии силы свидетельств в пользу той или иной модели, основанные на разнице информационного критерия Байеса (Bayesian information criterion, BIC), были следующими: 0–2 – слабые, 2–6 – положительные, 6–10 – сильные, >10 – очень сильные [12]. При сравнении площадей под ROC-кривой (area under the curve, AUC) за эталон принимали правило Динера. Равенство AUC оценивали по алгоритму Делонга [13], при этом значения p приведены с учетом поправки на множественные сравнения по Шидаку. AUC и их 95% ДИ рассчитывали по методу 10-кратной кросс-валидации [14].

После выбора окончательной модели проводилось прогнозирование риска ГТ по дням после развития ИИ с помощью параметрического анализа выживаемости¹ по Ройстону–Пармару (Royston–Parmar) [15]. В качестве предиктора использовали выбранную модель НТИ или правило Динера. Условие пропорциональности риска во времени оценивали с помощью теста остатков Шоенфельда в полупараметрической регрессии Кокса; при его нарушении в уравнение параметрической регрессии включали эффекты взаимодействия предиктора со временем. Выбор единиц измерения коэффициентов (риски, шансы, пробит или пропорции) и степеней свободы базовой функции риска и эффектов взаимодействия каждого предиктора со временем осуществляли разведочным способом по минимальным значениям информационных критериев Акаике (Akaike information criterion, AIC) и BIC. Согласованность модели НТИ и правила Динера оценивали по статистике конкордантности Харрелла (Harrell's C) и Сомерса (Somers' D), информационным критериям (AIC и BIC) и доле объясненной дисперсии (R^2). Далее для каждой категории НТИ и правила Динера строили соответствующие графики риска ГТ по дням после начала ИИ. Если кривые располагались ниже базовой функции, то рассчитывали NNT: $1/(\text{функция выживания соответствующей категории} - \text{базовая функция выживания})$, если выше – NNH: $1/(\text{функция риска соответствующей категории} - \text{базовая функция риска})$. Возможные сроки назначения АТ определяли по графикам NNT и NNH.

¹Анализ выживаемости (survival analysis, time-to-event analysis) – особый вид регрессионного анализа, в котором объектом прогнозирования является время до наступления какого-либо события. В данной работе используются следующие понятия: *риск (hazard)* – вероятность возникновения ГТ в определенный момент времени с учетом того, что к этому моменту ГТ еще не наступила; *выживание (survival)* – вероятность невозникновения ГТ к определенному моменту времени; *базовая функция* – базовый риск или выживание, рассчитанные без каких-либо предикторов; *число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT)*, – среднее число пациентов, у которых необходимо предотвратить провоцирующие факторы, чтобы еще у одного больного не наступила ГТ; *число больных, которым можно навредить (number needed to harm, NNH)*, – среднее число пациентов, которых необходимо подвергнуть провоцирующим факторам, чтобы еще у одного больного наступила ГТ. Чем меньше NNT, тем лучше, и наоборот, чем меньше NNH, тем хуже. Понятия «риск» и «выживание», «NNT» и «NNH» являются рецепроными.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов с ФП и ИИ при поступлении

Характеристика	Любая ГТ, n=117	Без ГТ, n=187	p
Факторы риска:			
возраст, годы, M (МКД)	75 (67–80)	75 (66–80)	0,757
мужской пол, n (%)	38 (32,5)	73 (39,0)	0,248
АГ, n (%)	112 (95,7)	171 (91,4)	0,152
дислипидемия, n (%)	33 (28,2)	67 (35,8)	0,169
СД, n (%)	40 (34,2)	54 (28,9)	0,330
повторный инсульт/ТИА, n (%)	56 (47,9)	89 (47,6)	0,963
сопутствующий инфаркт миокарда, n (%)	10 (8,6)	9 (4,8)	0,191
злоупотребление алкоголем, n (%)	4 (3,4)	11 (5,9)	0,335
Анализ крови, M (МКД):			
глюкоза, ммоль/л	7,69 (6,54–10,10)	6,75 (5,75–8,01)	<0,001
тромбоциты, × 10 ⁹ /л	231 (182–271)	230 (189–275)	0,503
лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,4 (6,3–10,2)	7,7 (6,3–9,3)	0,095
МНО	1,06 (1,02–1,20)	1,09 (1,02–1,29)	0,146
АЧТВ, с	32,0 (29,3–35,5)	32 (28,3–35,3)	0,826
креатинин, мкмоль/л	87,0 (77,2–104,9)	92,9 (80,1–110,5)	0,094
АЛТ, ЕД/л (n=117/186)	21 (16–33)	20 (14–30)	0,162
АСТ, ЕД/л (n=113/169)	27 (21–25)	24 (19–33)	0,050
билирубин общий, ммоль/л (n=113/175)	13,1 (9,4–20,3)	12,6 (9,1–18,5)	0,618
холестерин общий, ммоль/л (n=100/156)	4,68 (4,15–5,52)	4,97 (4,25–5,79)	0,079
Клинико-инструментальные данные, M (МКД):			
время от дебюта ИИ до поступления, ч	3,0 (1,5–8,0)	4,5 (2,0–10,0)	0,005
СНА:DS ₂ -VASC (до настоящего ИИ)	6 (5–6)	5 (4–6)	0,120
НТИ	5 (4–7)	1 (1–2)	<0,001
NIHSS	20 (16–24)	8 (5–14)	<0,001
ASPECTS	4 (1–6)	7 (6–9)	<0,001
симптом гипертензивной СМА, n (%)	84 (71,8)	33 (17,7)	<0,001
ФП на ЭКГ, n (%)	99 (84,6)	142 (75,9)	0,069
неклапанная ФП, n (%)	109 (93,2)	164 (87,7)	0,126
искусственный клапан, n (%)	0 (0)	10 (5,35)	0,011
лейкоареоз, n (%)	84 (71,8)	122 (65,2)	0,234
ЧСС на ЭКГ, в минуту	93 (77–111)	86 (70–100)	0,007
ФВ ЛЖ, % (n=114/175)	53 (46–58)	55 (47–60)	0,107
САД, мм рт. ст.	160 (140–180)	150 (135–170)	0,119
ДАД, мм рт. ст.	90 (80–100)	90 (80–100)	0,741
Лечение, n (%):			
ВВ ТЛТ	20 (17,1)	21 (11,2)	0,145
антиагрегант	68 (58,1)	111 (59,4)	0,831
антикоагулянт	6 (5,1)	24 (12,8)	0,028
антиагрегант + антикоагулянт	23 (19,7)	31 (16,6)	0,494
Неблагоприятный исход, n (%):			
смерть	27 (23,1)	11 (5,9)	<0,001
зависимость от посторонней помощи	108 (92,3)	121 (64,7)	<0,001
День обнаружения ГТ, M (МКД)			
	2 (1–4)		
Тип ГТ, n (%):			
клинически явная	70 (59,8)		
геморрагический инфаркт 1-го типа	10 (8,6)		
геморрагический инфаркт 2-го типа	73 (62,4)		
паренхиматозная гематома 1-го типа	11 (9,4)		
паренхиматозная гематома 2-го типа	23 (19,6)		

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (ЭхоКГ, метод Симпсона); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВВ ТЛТ – внутривенная тромболитическая терапия.

Результаты. Базовые характеристики пациентов с ИИ и ФП представлены в табл. 1.

Группы пациентов с и без ГТ статистически значимо различались по предикторам ГТ (АГ, уровень гликемии, частота сердечных сокращений – ЧСС – на ЭКГ, NIHSS, ASPECTS, НТИ и симптом гипертензивной СМА), неблагоприятному исходу (смерть или зависимость от посторонней помощи – оценка >2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина при выписке), а также срокам от момента развития ИИ до госпитализации. Однако последующий поливариационный анализ показал, что влияние уровня гликемии, АТ, ЧСС на ЭКГ, неблагоприятного ис-

хода (смерть или зависимость от посторонней помощи – оценка >2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина при выписке), а также срокам от момента развития ИИ до госпитализации. Однако последующий поливариационный анализ показал, что влияние уровня гликемии, АТ, ЧСС на ЭКГ, неблагоприятного ис-

Таблица 2. БЛР: ОШ без/с коррекцией по уровню гликемии, ЧСС на ЭКГ, времени от дебюта ИИ до госпитализации, АТ и неблагоприятному исходу

Параметр	Без коррекции		С коррекцией		Разница	
	ОШ (95% ВСа ДИ)	p	ОШ (95% ВСа ДИ)	p	$\chi^2(1)$	p
Правило Динера	5,08 (3,52–7,36)	<0,001	4,09 (2,39–6,41)	<0,001	3,57	0,059
Модель 1	6,92 (4,72–10,56)	<0,001	6,26 (3,85–9,57)	<0,001	1,01	0,316
Модель 2	4,62 (3,44–6,60)	<0,001	4,43 (2,88–6,37)	<0,001	0,20	0,657
Модель 3	5,96 (4,23–8,67)	<0,001	5,79 (3,59–8,31)	<0,001	0,08	0,775
Модель 4	8,08 (5,30–13,87)	<0,001	7,29 (4,05–12,60)	<0,001	0,71	0,399

хода и сроков госпитализации на ОШ всех тестируемых моделей было статистически незначимым (табл. 2). В силу небольшого размера выборки пациенты с ФП и искусственным клапаном отсутствовали в группе с ГТ, поэтому мы не смогли включить в поливариационный анализ эту переменную.

Группировка баллов шкалы НТИ на категории и модели их сопоставления с правилом Динера по прогнозируемой вероятности ГТ представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Как показал анализ БЛР, правило Динера и все тестируемые модели являются статистически значимыми в предикции ГТ, хорошо согласованными, и связующая функция у них выбрана правильно. Однако разница ВИС между правилом Динера и каждой моделью превышает 10, что свидетельствует об очень убедительных преимуществах всех четырех моделей. При этом модель 3 показала наилучшие результаты в посточеночных тестах и ROC-анализе, поэтому и была выбрана для дальнейшего использования в анализе выживаемости (табл. 4).

Категории НТИ 0–1 и 2–3 в модели 3 аналогичны категориям NIHSS <8 и 8–16 в правиле Динера как по прогнозируемой вероятности ГТ, так и по распределению пациентов, хотя шкала НТИ несколько лучше, чем правило Динера, определяет больных с низкой вероятностью ГТ (см. рис. 1 и рис. 2). Категории НТИ 4–5 и NIHSS >16 совпадают лишь по прогнозируемой вероятности ГТ. Результаты предельного анализа БЛР показали, что с помощью правила Динера невозможно прогнозировать вероятность ГТ выше 80%, в то же время модель 3 позволяет дифференцировать таких пациентов: имеется дополнительная категория НТИ 6–8, в которую попадают оставшиеся 20% больных.

Следует отметить, что категория NIHSS >16 неоднородна: в ней присутствуют пациенты как с низкими, так и с высокими баллами по шкале НТИ (рис. 3, а). Распределение баллов по шкале NIHSS также перекрывается между категориями НТИ во всех тестируемых моделях, что косвенно подтверждает необходимость использова-

ния для более точного прогноза ГТ совокупности параметров, а не одного критерия (см. рис. 3, б–е).

При проведении анализа выживаемости обнаружено, что в модели 3 нарушается условие пропорциональности риска (тест остатков Шoenфельда: $\chi^2(1)=18,58$; $p<0,001$), в то время как правило Динера его не нарушает ($\chi^2(1)=1,48$; $p=0,224$). Базовая функция риска показала наименьшие значения АИС и ВИС при четырех степенях свободы и единицах измерения коэффициентов в рисках. Наименьшие значения АИС и ВИС также имели эффекты взаимодействия модели 3 со временем при двух степенях свободы. Как модель 3, так и правило Динера, являются статистически значимыми предикторами в оценке риска ГТ (модель 3: экспоненциальный коэффициент 2,85, 95% ДИ 2,34–3,45; $p<0,001$; правило Динера: экспоненциальный коэффициент 3,58; 95% ДИ 2,66–4,83; $p<0,001$). Статистика согласованности также показала превосходство модели 3 над правилом Динера (табл. 5).

Полученная в результате анализа выживаемости базовая функция риска имела вид кривой с пиками в 1-й и

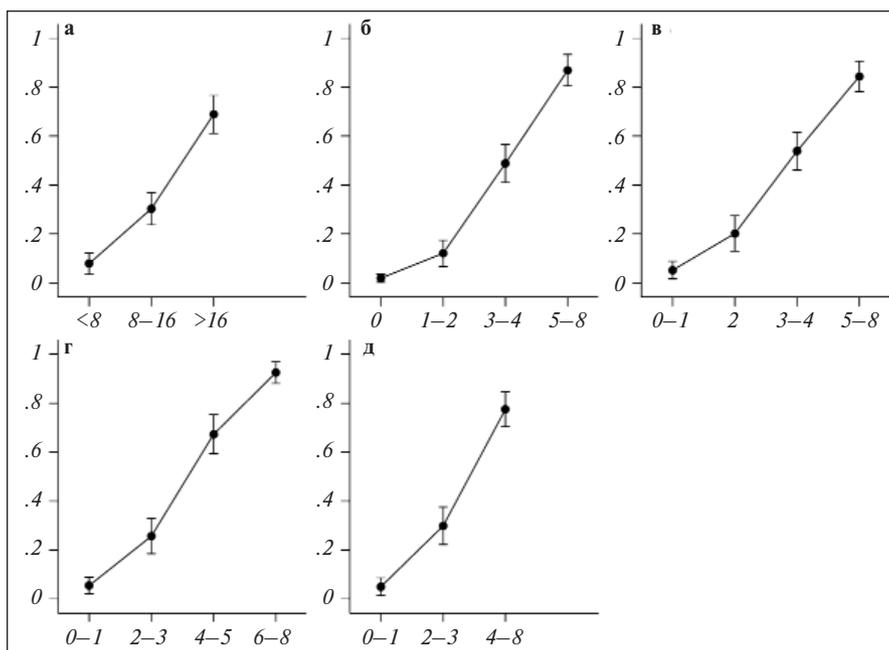


Рис. 1. Предельный анализ: средние значения прогнозируемой вероятности ГТ с 95% ДИ. По оси ординат – прогнозируемая вероятность; по оси абсцисс – группировка NIHSS (а) или НТИ (б–е) на категории (см. табл. 3); а – правило Динера; б – модель 1; в – модель 2; г – модель 3; д – модель 4

Таблица 3. Группировка шкалы НТИ на категории и сопоставление их с правилом Динера по прогнозируемой вероятности ГТ

1-й	Правило Динера		Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	День начала АГ	НТИ	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)	НТИ	ПВ (95% ДИ)
3-й	<8	0	0	0,020 (0,000–0,041)	0–1	0,052 (0,006–0,098)	0–1	0,055 (0,012–0,098)	0–1	0,050 (0,006–0,094)
6-й	8–16	1–2	1–2	0,121 (0,053–0,189)	2	0,202 (0,110–0,294)	2–3	0,257 (0,165–0,348)	2–3	0,299 (0,205–0,392)
≥12-й	>16	3–4 5–8	3–4 5–8	0,488 (0,389–0,587) 0,868 (0,787–0,950)	3–4 5–8	0,539 (0,442–0,636) 0,844 (0,765–0,923)	4–5 6–8	0,673 (0,571–0,775) 0,925 (0,869–0,980)	4–8	0,775 (0,688–0,862)

Примечание. ПВ – прогнозируемая вероятность любой ГТ в первые 2 нед после начала ИИ.

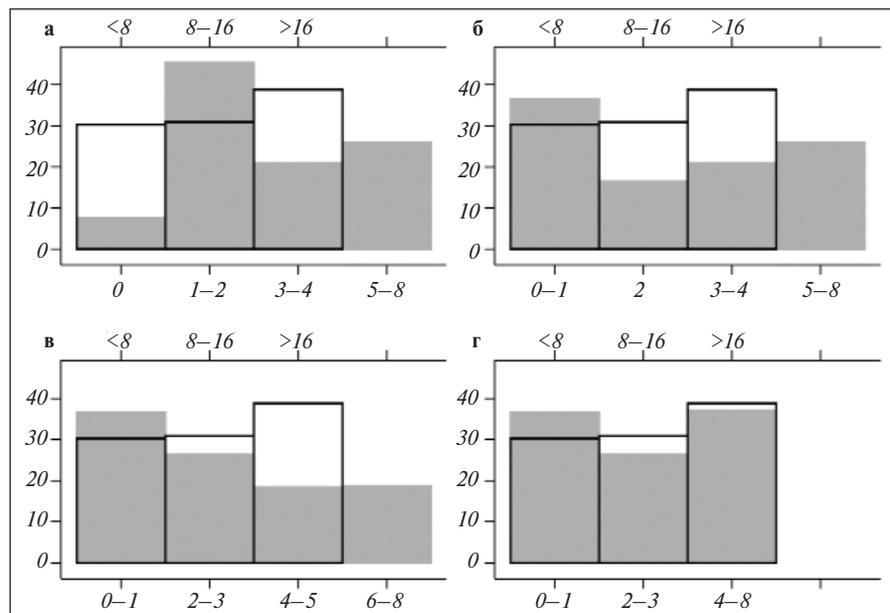


Рис. 2. Гистограммы распределения пациентов по категориям. По оси ординат – проценты; по ось абсцисс – группировка баллов NIHSS (сверху) или НТИ (снизу) на категории (см. табл. 3). Контурная гистограмма – правило Динера, серые гистограммы – тестируемые модели: а – модель 1; б – модель 2; в – модель 3; г – модель 4

на 3-й день после начала ИИ с дальнейшим логарифмическим снижением в последующие дни. Функции риска во всех категориях модели 3 и правила Динера также повторяли ее конфигура-

цию. При этом кривые категорий НТИ 0–1 и 2–3, NIHSS <8 и 8–16 располагались ниже базовой функции, а категорий НТИ 4–5, 6–8 и NIHSS >16 – выше (рис. 4, а–б).

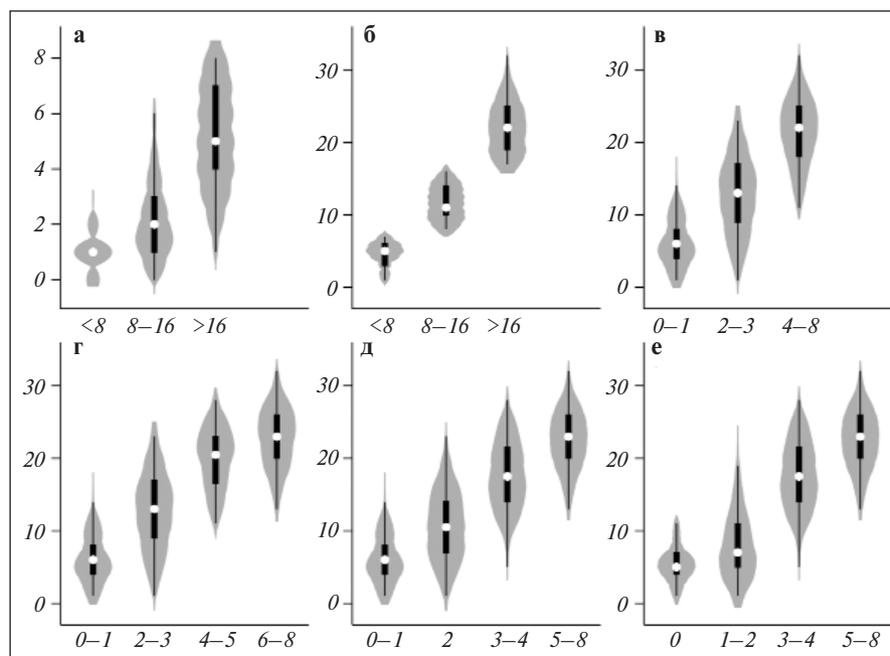


Рис. 3. Диаграмма-скрипка. Белые кружки – медианные значения; черный прямоугольник – МКД; верхние «усы» – 75-й процентиль + 1,5 МКД; нижние «усы» – 25-й процентиль – 1,5 МКД; серые области – ядерная оценка плотности распределения (чем шире, тем плотнее распределение); по оси ординат – баллы по шкале НТИ (а) или NIHSS (б–е); по оси абсцисс – группировка баллов NIHSS или НТИ на категории (см. табл. 3); а–б – правило Динера; в – модель 4; г – модель 3; д – модель 2; е – модель 1

Таблица 4. *Постоценочные тесты БЛР и ROC-анализ*

Параметр	Правило Динера	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Комментарий
Значимость модели:						
девиантность (ст. св.=92)	312,48	256,49	252,54	239,57	262,20	Мера отклонения данных от модели. Меньше – лучше Модель статистически значима при $p < 0,05$
χ^2 Вальда (ст. св.=1)	67,17	77,21	76,77	89,49	71,17	
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Псевдо-R²:						
Макфаддена	0,229	0,367	0,377	0,409	0,353	Доля объясненной дисперсии. Больше – лучше
Кокса–Снелла	0,263	0,387	0,395	0,420	0,375	
Нэйджелкерка	0,357	0,525	0,536	0,570	0,510	
Макелви–Завоинои	0,355	0,506	0,514	0,551	0,495	
Tjur's D	0,279	0,445	0,448	0,479	0,424	
Информационные критерии:						
AIC	316,48	260,49	256,54	243,57	266,20	Мера баланса между простотой модели и объясненной дисперсией. Меньше – лучше
BIC (ст. св.=2)	323,91	267,92	263,97	251,01	273,63	
Дисперсия:						
ошибка, ϵ	3,290	3,290	3,290	3,290	3,290	Дисперсия остатков. В БЛР всегда составляет 3,29 Сумма дисперсии предсказанных значений и остатков. Больше – лучше
латентная переменная, y^*	5,103	6,659	6,768	7,321	6,518	
Согласованность модели:						
χ^2 Хосмера–Лемешова для 10 групп (ст. св.=1/1/2/2/1)	0,02	0,58	3,35	2,59	1,00	Модель хорошо согласована при $p > 0,05$
p	0,875	0,448	0,187	0,274	0,317	
χ^2 Пирсона (ст. св.=1/2/2/2/1)	0,02	1,23	3,35	2,59	1,00	Связующая функция выбрана правильно при $p < 0,05$ и $p > 0,05$
p	0,875	0,542	0,187	0,274	0,317	
тест Прегибона на правильность выбора связующей функции	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
линейное прогностическое значение, p	0,875	0,299	0,133	0,201	0,320	
квадратное линейное прогностическое значение, p	0,875	0,299	0,133	0,201	0,320	
ROC-анализ:						
AUC (95% ДИ)	0,760 (0,704–0,816)	0,831 (0,779–0,882)	0,855 (0,809–0,902)	0,862 (0,816–0,908)	0,831 (0,781–0,882)	Мера прогностической способности. Больше – лучше Различия статистически значимы при $p < 0,05$
χ^2 (ст. св.=1)	–	14,63	24,52	25,57	12,75	
p	–	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	

Примечание. Ст. св. – степени свободы.

Хотя категории НТИ 4–5 и NIHSS >16 сопоставимы по прогнозируемой вероятности ГТ в течение 2 нед после начала ИИ (см. табл. 3 и рис. 1), по функции риска ГТ они не являются тождественными: по прогнозу у 50% больных в категории НТИ 4–5 ГТ возникнет к 6-му дню, в то время как в категории NIHSS >16 – к 3-му дню (см. рис. 4, в–г).

С 1-го по 3-й день после начала ИИ происходит прогрессивное снижение NNT у пациентов категорий НТИ 0–1 и NIHSS <8, а с 4-го дня их кривые приобретают вид плато (см. рис. 4, д). Следовательно, этим категориям пациентов безопасно назначать АТ с 4-го дня с момента развития ИИ,

ибо дальнейшее выжидание не снизит риск ГТ. Аналогичная ситуация наблюдается и у пациентов категорий НТИ 2–3 и NIHSS 8–16: с 1-го по 4-й день NNT снижается, переходя в плато с 5-го дня. Таким образом, у этих больных АТ можно начинать с 5-го дня.

NNH у пациентов категорий НТИ 4–6 и NIHSS >16 минимально в первые 3 дня после начала ИИ, а в последующие дни происходит его значительный рост, при этом для категории НТИ 4–5 с 1-го по 5-й день отмечается снижение абсолютного риска ГТ в 5,4 раза, а с 6-го по 14-й день – в 2,2 раза (см. рис. 4, а, е). Следовательно, отсрочка АТ на 2 нед у

Таблица 5. Анализ выживаемости по Ройстону–Пармару. Статистика согласованности ($n=304$)

Параметр	Модель 3	Правило Динера	Комментарий
Информационные критерии:			
AIC	517,36	576,75	Мера баланса между простотой модели и объясненной дисперсией. Меньше – лучше
BIC (ст. св.=6)	539,66	599,05	
Статистика конкордантности:			
C Харрелла	0,792	0,737	Мера согласованности данных с моделью. Больше – лучше
D Сомерса	0,585	0,473	
Доля объясненной дисперсии:			
R ² D (95% ДИ)	0,546 (0,449–0,625)	0,460 (0,333–0,564)	Больше – лучше

этих категорий больных наиболее оправдана в плане снижения риска ГТ.

У пациентов с вероятностью ГТ в течение первых 2 нед после начала ИИ более 80% (категория НТИ 6–8) NNN остается очень низким на протяжении всего периода наблюдения, при этом у 50% больных ГТ возникнет уже ко 2-му дню. Однако выявлено незначительное повышение

NNN с 4-го по 9-й день с последующим выходом на плато, на котором абсолютный риск ГТ снижается всего в 1,2 раза (см. рис. 4, а, в, е). Таким образом, у больных, доживших без ГТ к 9-му дню, возможно назначение АТ, ибо дальнейшее выжидание лишь незначительно уменьшает риск ГТ.

Обсуждение. Еще в 80-х годах XX в. наблюдательные исследования показали, что без АТ риск повторного ин-

сульта у больных с ФП в первую неделю после дебюта церебрального кардиоэмболического события может составлять от 8 до 12% [16]. Теоретически, раннее назначение АТ может быть эффективным во вторичной профилактике ИИ у больных с ФП. Однако метаанализ подгрупп пациентов с ФП из рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных использованию гепаринов в течение 48 ч при ИИ, не показал существенного снижения риска повторного ИИ, но обнаружил значительное повышение частоты ГТ [17]. На основании данных этих исследований до сих пор актуально представление о вреде неотложной АТ с целью вторичной профилактики ИИ [5].

Однако наблюдательные исследования показали низкий риск ГТ при назначении АТ в первые 7 дней у избранных пациентов. У 260 последовательно отобранных пациентов без высокого риска ГТ (большой размер инфаркта, неконтролируемая АГ, ГТ по данным исходной нейровизуализации, тенденция к возникновению гемморрагий) риск клинически явной ГТ на фоне АТ составил 1,5% в течение 14 дней [6].

Имеются скудные данные РКИ об эффективности антагонистов витамина К (АВК) в остром периоде ИИ [2]. В 2010 г. в Европе и США, а позднее и в России, были разрешены для клинического применения у больных с неклапанной ФП новые оральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдок-

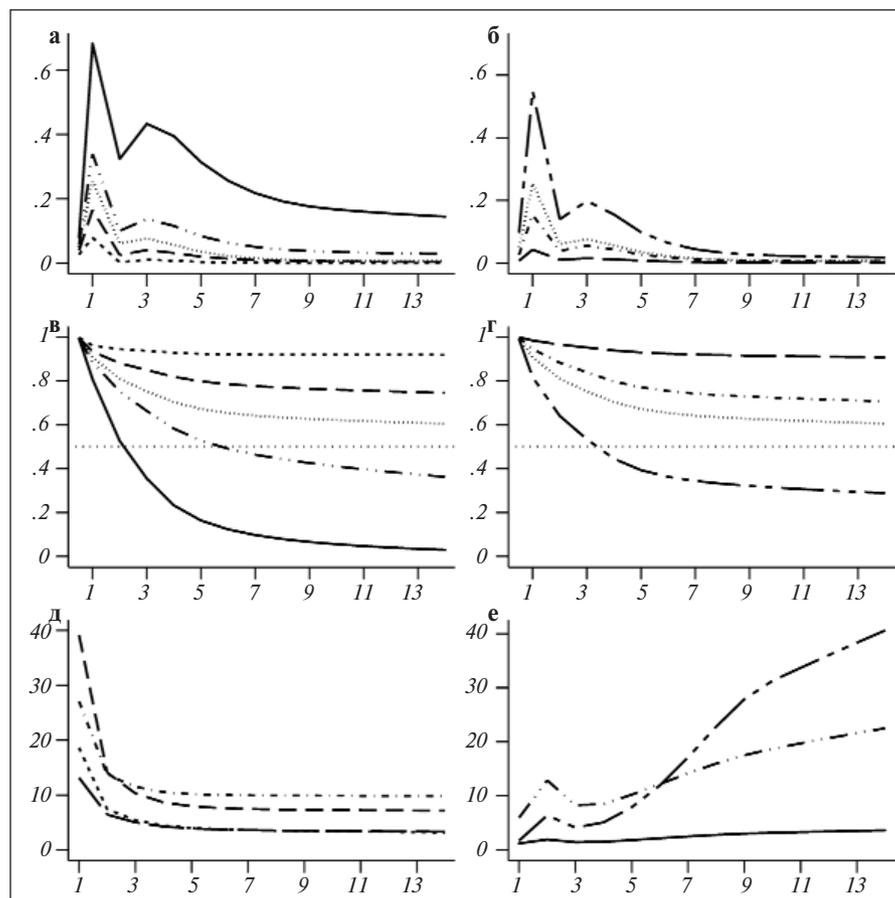


Рис. 4. Анализ выживаемости. Частые точки – базовая функция; очень короткие штрихи – категория НТИ 0–1 балл; средние штрихи – НТИ 2–3; средние штрихи с двумя точками – НТИ 4–5; сплошная линия – НТИ 6–8; длинные штрихи – NIHSS <8; короткие штрихи с точкой – NIHSS 8–16; длинные штрихи с двумя короткими штрихами – NIHSS >16; редкие точки (референтная линия) – медианное значение вероятности. По оси ординат – вероятность риска (а–б) или выживания (в–г), число пациентов (д–е); по ось абсцисс – день после начала инсульта; а, в – шкала НТИ (модель 3); б, г – правило Динера; а–б – функция риска; в–г – функция выживания; д – NNT; е – NNN

сабан. В Кокрейновских обзорах и метаанализах обнаружено, что НОАК имеют одинаковую с АВК эффективность в первичной и вторичной профилактике ИИ, но в два раза меньшую частоту внутривенных кровоизлияний. Однако ни в одно РКИ, в которых сравнивали НОАК с АВК, не были включены пациенты с недавним ИИ и ФП, вероятно, из-за опасений повышенного риска ГТ [2].

Благоприятный профиль безопасности НОАК побудил к изучению их более раннего назначения при ИИ. В нескольких проспективных наблюдательных и двух небольших РКИ оценивали риск и пользу раннего назначения (через 3–5 дней) НОАК при ИИ легкой и средней степени тяжести у больных с ФП. Результаты этих исследований показали, что раннее назначение НОАК ассоциировано с низкой частотой клинически явной и бессимптомной ГТ, в то же время позднее начало такой терапии (более чем через 7–14 дней) повышает частоту повторного ИИ. Крупные РКИ, посвященные сравнению раннего и позднего назначения АТ у больных с ФП и ИИ, должны будут подтвердить безопасность и эффективность этой стратегии. В настоящее время проходят четыре таких исследования с общим числом участников около 9000, а их результаты ожидаются после 2021 г. [2].

Основываясь на данных проспективного наблюдательного исследования RAF, включившего 1029 больных с ИИ и ФП, АНА/ASA обновила в 2018 г. рекомендации по ведению пациентов с ИИ, указав возможные сроки назначения АТ от 4 до 14 дней после начала ИИ [5]. Исследование установило, что высокий балл по CHA2DS2-VASC и NIHSS, большой объем инфаркта и тип АТ (гепарины и мост-терапия гепаринами) были ассоциированы с худшим исходом [18]. Последующее исследование RAF-NOACs также показало, что назначение НОАК между 3-м и 14-м днем после начала ИИ дает наименьшую комбинированную частоту повторных тромбозов (ИИ, ТИА и клинически явные системные тромбоэмболии) и больших геморрагий по сравнению с ранним (первые 2 дня) и поздним (позже 14 дней) началом АТ [19].

Полученные в этой работе результаты полностью согласуются с данными указанных выше исследований. В первые 3 дня после развития ИИ риск ГТ максимальный у всех пациентов, поэтому АТ противопоказана. Причем пики на 1-й и на 3-й дни объясняются патогенезом ранней и отсроченной ГТ [20]. Начало АТ на 4-й, 5-й или 14-й дни, в зависимости от количества баллов по шкале НТИ, в свете данных приведенных выше исследований кажется вполне логичным. И именно пациенты с НТИ 4–5 баллов получают наибольшую пользу от отсрочки АТ.

Пациентам с очень высоким риском (6–8 баллов по шкале НТИ) АНА/ASA рекомендует назначать АТ на индивидуальной основе за пределами двухнедельного срока [3]. Однако наше исследование показало, что эта стратегия не всегда оправдана. К 9-му дню после начала ИИ около 93,4% таких пациентов уже будут иметь ГТ (см. рис. 4, в), и назначение им АТ вполне разумно позже 14 дней. У доживших без ГТ до этого срока больных дальнейшее выжидание несущественно снижает риск ГТ (в среднем на 0,63% в день; см. рис. 4, а), но, возможно, значительно повышает вероятность кардиоэмболических осложнений (на 0,5–1,3% в день [2]); поэтому мы рекомендуем начинать АТ у этой категории пациентов с 9-го дня после развития ИИ.

В нашей когорте большинство пациентов были с неклапанной ФП (см. табл. 1). Однако мы сознательно оставили пациентов с клапанной ФП, так как, во-первых, в рекомендациях АНА/ASA нет каких-либо оговорок относительно таких пациентов [5], а во-вторых, до сих пор ведутся дебаты относительно дефиниции клапанной ФП [21].

Наше исследование имеет ряд ограничений. Свои прогнозы о возможных сроках АТ мы сделали исключительно на основе анализа риска ГТ, при этом какие-либо данные о реальных сроках назначения и типе АТ у наших больных в расчет не принимались. Работа носит ретроспективный характер, поэтому мы не имели возможности вслепую контролировать конечную точку. Изучаемая выборка была небольшого размера. Исследование также было ограничено одним клиническим центром. Госпитализированные пациенты не отличались расовым и этническим разнообразием: когорта была представлена в основном русскими, татарами и евреями; среди пациентов не было африканцев, азиатов и латиноамериканцев. В силу этих причин полученные результаты требуют дальнейшей многоцентровой проспективной валидации.

Заключение. Наибольший риск ГТ наблюдается в 1-й и на 3-й дни после начала ИИ. Как правило Динера, так и шкала НТИ являются надежными инструментами прогнозирования возможных сроков АТ. Однако с помощью шкалы НТИ дополнительно можно выделить группу пациентов с очень высокой вероятностью ГТ и несколько лучше дифференцировать больных с низким риском. Пациентам с 0–1 баллом по шкале НТИ рекомендуется назначение АТ на 4-й день после начала ИИ, с 2–3 баллами – на 5-й день, с 4–5 баллами – через 2 нед. Больным с очень высоким риском ГТ (НТИ 6–8 баллов) можно начинать АТ с 9-го дня при условии отсутствия у них ГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27.
2. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30356-9. Epub 2018 Nov 8.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041. Epub 2014 Mar 28.
4. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):534-40. doi: 10.1111/ijss.12007. Epub 2013 Mar 12.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.

- Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul; 45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
7. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct; 17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21; 39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Kalinin MN, Khasanova DR, Ibatullin MM. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017 Sep 7;17(1): 177. doi: 10.1186/s12883-017-0958-3.
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
11. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2280-4.
12. Long JS, Freese J. Scalar measures of fit for regression models. *Stata Technical Bulletin*. 2000; 56:34-40.
13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
14. Luque-Fernandez MA, Maringe C, Nelson P. CVAUROC: Stata module to compute Cross-validated Area Under the Curve for ROC Analysis after Predictive Modelling for Binary Outcomes. Statistical Software Components S458324, Boston College Department of Economics, 2017. Revised 25 Dec 2018. <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s458324.html>
15. Royston P, Lambert PC. Flexible parametric survival analysis using Stata: beyond the Cox model. College Station: Stata Press; 2011. <http://www.stata-press.com/books/preview/fpsaus-preview.pdf>
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
17. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007 Feb; 38(2):423-30. Epub 2007 Jan 4.
18. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8): 2175-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.
19. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 29;6(12). pii: e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034.
20. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Feb;34(2):185-99. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203. Epub 2013 Nov 27.
21. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;108(10):530-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002. Epub 2015 Jul 14.

Поступила 1.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.