

**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПОЛКОВНИКОВА КСЕНІЯ ЮРІЇВНА

УДК 616.831.94-005.1-036-07:616-01-053

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ
КРОВОВИЛИВІВ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП**

14.01.15 – Нервові хвороби

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

[підпис, ініціали та прізвище здобувача]

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Бучакчийська Н.М.

ЗАПОРІЖЖЯ – 2020

АНОТАЦІЯ

Полковнікова К. Ю. Особливості перебігу та прогнозу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби» – ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Запоріжжя, 2020.

Зміст анотації. У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів клінічного, лабораторного та нейровізуалізаційного обстежень виявлені нові дані про патогенетичну роль копептину та особливості порушення концентрації натрію крові при субарахноїдальних крововиливах (САК) нетравматичного генезу та виявленні несприятливих факторів, які детермінують кумулятивний ризик розвитку ускладнень у вищезазначеної когорти пацієнтів на тлі стандартних протоколів лікування.

Проведено комплексне обстеження 109 осіб, з яких 87 хворих на САК нетравматичного генезу, що включало рутинну оцінку клініко-неврологічного статусу з додатковим визначенням тяжкості стану стандартними уніфікованими шкалами обстеження; комп'ютерно-томографічне та магнітно-резонансне обстеження структур головного мозку; дослідження мозкових судин за допомогою церебральної ангіографії; імуноферментне визначення рівня копептину сироватки та біохімічну оцінку концентрації натрію крові; комплексну статистичну обробку отриманих результатів. Аналіз стану хворих проводили з урахуванням порівняльної характеристики клінічних змін первинно та через 7 діб стаціонарного лікування.

Досліджено клінічну характеристику, особливості перебігу САК, результати неврологічних шкал і структуру ускладнень у пацієнтів на САК нетравматичного генезу. Доопрацьовано та клінічно апробовано використання узагальнюючої класифікаційної шкали Ogilvy&Carter у рамках прогнозування перебігу САК при вирішенні питання про тактику ведення хворого на різних етапах захворювання.

Оцінено взаємозв'язки між вираженістю порушень метаболізму нейроендокринного біомаркера копептину і гіпонатріємією у хворих на САК різного ступеня тяжкості.

Проаналізовано вікові особливості перебігу захворювання та визначено вік – залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків клінічних показників при САК.

Показано принципово нове важливе клініко-прогностичне значення показника копептину як універсального діагностичного маркера важкого стану пацієнтів у гострий період САК і параметра, що достовірно асоціюється з формуванням ускладнень, насамперед, вторинної ішемії та церебрального вазоспазму. Сформовано та узагальнено концепцію відносно патогенетичної ролі порушення концентрації натрію крові у хворих на САК аневризматичного та спонтанного генезу.

Доведено нове прогностичне значення щодо предикторів несприятливого перебігу та прогнозу САК.

Показано наявність зв'язку між вираженістю об'єктивних ознак тяжкості захворювання та негативного прогнозу згідно з бальною шкалою Ogilvy&Carter у хворих на САК із підвищеною експресією копептину при наявності порушення рівня натрію у сироватці.

Виконано комплексне порівняння прогностичної ролі та інформативності клінічних показників, виділено найбільш значущі фактори, що впливають на перебіг і результат захворювання у пацієнтів на САК з побудуванням математичного рівняння розрахунку персональної вірогідності виникнення відповідних ускладнень протягом наступних 14 діб, що дозволяє індивідуалізувати підхід до лікування хворого.

Оптимізовано методику виділення групи ризику хворих на САК, яким доцільно проводити найбільш активне своєчасне лікування, для профілактики відстрочених ускладнень, які призводять до формування стійких неврологічних порушень та інвалідизації.

Ключові слова: нетравматичний субарахноїдальний крововилив, шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів, шкала C.S. Ogilvy, шкала GOSE, копептин, SIADH синдром, гіпонатріємія, прогноз, логістична регресія.

Список публікацій здобувача:

1. Полковнікова К. Ю. Показники копептину крові як маркера несприятливого прогнозу при крововиливах у підпаутичний простір головного мозку нетравматичного генезу // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019. №4 (30). С. 31-37.
2. Полковнікова К. Ю. Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза // Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, №1 (118). С. 60-71.
3. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю. Нарушение осмотического баланса в условиях нетравматического субарахноидального кровоизлияния // Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16, №1. С. 83-89. *(Особистий внесок здобувача – автор брала участь у обстеженні хворих, статистичному опрацюванні даних, обробці матеріалу та написанні тексту).*
4. Полковнікова К. Ю. Возможности математической дефиниции неблагоприятного течения субарахноидального кровоизлияния в остром периоде // Сучасні медичні технології. 2020. №1 (44). С. 66-71.
5. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю., Полковніков А. Ю. Факторы риска и клинические особенности течения субарахноидального кровоизлияния у лиц разных возрастных групп // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2014. №3 (9). С.28-33. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, статистичному опрацюванні даних, обробці матеріалу, написанні тексту).*
6. Полковнікова К. Ю. Особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу у гострому періоді захворювання. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018. Т.18, вип. 4 (64). С.47-58.
7. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю., Куцак А. В. Экстрацеребральные нарушения при спонтанном субарахноидальном кровоизлиянии // Сучасні медичні технології. 2018. № 1.С. 82-87. *(Особистий*

внесок – автор брала участь у аналізі літературних даних, обробці матеріалу, написанні тексту та підготовці статті до друку).

8. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю. Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием // Патологія. 2018. Т. 15, №3(44). С. 372-377. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

9. Полковнікова К. Ю. Клініко-патогенетичне значення гіпонатріємії у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичного генезу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т.4, вип. 1 (17). С. 118-128.

10. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4, вип. 2 (18). С. 159-168. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

11. Полковнікова К. Ю. Клинико-прогностическая роль нейроэндокринного биомаркера копептина при субарахноидальном кровоизлиянии атравматической этиологии // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.) С. 55-56.

12. Полковнікова К. Ю. Особливості показників клінічних оціночних шкал в гострому періоді субарахноїдального крововиливу аневризматичного та спонтанного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики». (м. Львів, 21-22 грудня 2018 р.). С. 60-62.

13. Полковнікова К. Ю. ROC-analysis of indicator copeptin in patients with subarachnoidal haemorrhage atramatic etiology // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні». (м. Воцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.). С. 53-54.

14. Полковнікова К. Ю. Порухення осмотичного стану та експресія нейроендокринного біомаркера копептину у хворих із субарахноїдальним крововиливом аневризматичного та спонтанного генезу: патофізіологічні паралелі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності». (м. Дніпро, 11-12 січня 2019 р.). С. 87-90.

15. Полковнікова К. Ю. Гіпонатріємічний синдром при субарахноїдальному крововиливу нетравматичної етіології // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Медична наука та практика ХХІ століття». (м. Київ, 2 лютого 2019 р.). С. 69-71.

16. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Клініко-прогностичні аспекти пролонгування термінів госпіталізації і необхідності ендovasкулярної емболізації: погляд крізь призму копептину крові // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті». (м. Одеса, 15-16 березня 2019 р.). С. 49-52. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

17. Полковнікова К. Ю. Елевація рівня копептину та порушення осмолярності крові у гострому періоді захворювання як патогенетичні критерії підвищеного ризику розвитку інвалідізації пацієнта на тлі субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя». (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.). С. 65-66.

18. Полковнікова К. Ю. Модель прогностичних критеріїв оцінки кумулятивного ризику розвитку ускладнень при субарахноїдальному крововиливі атравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього». (м. Київ, 5-6 квітня 2019 р.). С. 87-89.

19. Полковнікова К. Ю. Клінічні предиктори ефективності лікування та адекватності нейропротекції в умовах спонтанного або аневризматичного субарахноїдального крововиливу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання». (м. Дніпро, 12-13 квітня 2019 р.). С. 60-63.

20. Полковнікова К. Ю. Вік-залежні особливості взаємозв'язку між клінічними показниками при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.». (м. Одеса, 19-20 квітня 2019 р.). С. 61-64.

21. Полковнікова К. Ю. Концентрація копептину та осмолярності крові у гострому періоді субарахноїдального крововиливу як патофізіологічний предиктор ризику інвалідизації хворого // Збірник матеріалів наукового симпозиуму з міжнародною участю «Актуальні питання інтервенційної нейрорадіології». (м. Запоріжжя, 19-20 вересня 2019 р.). С 34- 35.

22. Полковнікова К. Ю. Пат. 135650 Україна МПК G01N 33/00 G01N 33/50. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом – № u 2019 01197; заявл. 06.02.2019; опубл. 10.07.19 // Пром. власність. – 2019. – № 13. – С. 4.87.

SUMMARY

New data on the pathogenetic role of copeptin and osmolar balance features in subarachnoid hemorrhages (SAH) of atraumatic genesis are revealed in the dissertation, based on the comprehensive study of the parameters of clinical, laboratory and neuroimaging examinations, as well as the detection of adverse factors that determine the

cumulative risk of complications development in the above mentioned cohort of patients. against the background of standard treatment protocols.

A comprehensive examination of 109 patients of 87 patients with SAH of aneurysmal and spontaneous etiology was performed, which included a routine assessment of the clinical and neurological status with an additional definition of the severity of the condition by standard unified scales of the examination; computer tomography and magnetic resonance imaging of the brain structures; study of cerebral vessels features in selective total cerebral angiography; immuno-enzyme assay of serum copeptin levels and biochemical evaluation of blood electrolyte status; comprehensive statistical processing of the results. The analysis of patients' condition was conducted taking into account the comparative characteristics of clinical changes at the baseline and 7 days after inpatient treatment.

The clinical characteristics, the characteristics of the SAH course, the dynamics of neurological scales results and the structure of complications in patients hospitalized for SAH of nontraumatic etiology were investigated. Expressiveness and direction of pathological changes that determine the characteristics of the SAH course in subjects of different age groups were evaluated. The use of the generalizing classification scale Ogilvy & Carter in the framework of the prediction of the SAH course in solving the question of patient management tactics at different stages of the disease has been finalized and clinically tested. The structure of risk factors prevalence for development of non-traumatic genesis in SAH patients was studied. The associative pathophysiological relationships between the expressiveness of neuroendocrine biomarker copeptin metabolic disorders and hyponatremia in patients with SAH of varying severity were evaluated. A fundamentally new important clinical and prognostic value of the copeptin as an universal diagnostic marker of the severe condition of patients in the acute period of SAH and a parameter that is reliably associated with the complications formation, primarily secondary ischemia, hydrocephalus and cerebral vasospasm, is shown. The concept of the pathogenetic role of osmotic degeneration in patients with SAH of aneurysmal and spontaneous genesis has been formed and generalized. New prognostic value is proven for predictors of unsatisfactory clinical efficacy of therapy and the development of persistent

neurological disorders / disability at SAH. The presence of reliable correlation between the expressiveness of objective signs of disease severity and the negative prognosis according to the Ogilvy & Carter scale in patients with SAH with increased of copeptin expression in the presence of a plasma osmolality violation is shown. Complex comparison of prognostic significance and informativeness of clinical indicators is performed, and the most significant and optimal reliable potential factors are determined that effectively determine the course and outcome of the disease in patients with the construction of the mathematical equation for calculating the personal likelihood of the occurrence of complications during the next 14 days and allows more rational planning of the tactics of preventive therapy at the initial stage of the SAH course. The method for selecting the risk group of SAH patients, which is advisable to carry out the most active and timely treatment, including urgent endovascular intervention, for the prevention of delayed complications that lead to the formation of persistent neurological disorders and irreversible neurological deficits has been optimized.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА УСКЛАДНЕНЬ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ (огляд літератури)	22
1.1 Епідеміологія, етіологія та основні фактори ризику розвитку САК.....	22
1.2 Особливості перебігу САК, основні ускладнення та можливості терапевтичної корекції.....	27
1.3 Коцептин як потенційний маркер несприятливого прогнозу судинних подій у пацієнтів на САК	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів.....	41
2.2 Клінічні методи обстеження пацієнтів	54
2.3. Інструментальні методи дослідження.....	57
2.4 Лабораторні методи дослідження.....	59
2.5 Статистичні методи дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ КОПЕПТИНУ ПРИ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОМУ КРОВОВИЛИВІ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ.....	64
3.1 Клініко-прогностичне значення сироваткового рівня коцептину при субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу.....	64
3.1.1 Можливості ROC-аналізу при оцінці діагностичної інформативності рівня коцептину крові в рамках детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень при крововиливі в підпаутинний простір	64
3.2 Вміст біомаркеру коцептину крові у хворих на спонтанний та аневризматичний субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання в залежності від клінічних особливостей захворювання	72

РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ НАТРІЮ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ НА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ ...93

4.1 Характеристика рівня натрію сироватки крові у хворих на субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання в залежності від ступеня тяжкості та прогнозу перебігу САК93

4.2 Аналіз та визначення взаємозв'язку між концентрацією копептину, рівнем натрію сироватки крові та бальним показником за клінічними шкалами у хворих на САК.....102

РОЗДІЛ 5. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ.....107

5.1 Показники тяжкості стану при субарахноїдальному крововиливі згідно різних спеціалізованих шкал в залежності від віку пацієнтів.....107

5.2 Вік-залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків клінічних показників при спонтанному субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу.....116

РОЗДІЛ 6. СТАТИСТИКО-МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРСОНАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ТА КЛІНІЧНОГО РЕЗУЛЬТАТУ В УМОВАХ НЕТРАВМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ.....125

6.1 Можливості логістичного регресійного аналізу в формуванні індивідуальної моделі прогностичних критеріїв оцінки вірогідності розвитку ускладнень на тлі субарахноїдального крововиливу.....125

6.2 Незалежні предиктори клінічної ефективності лікування та негативного прогнозу у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив.....138

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....145

ВИСНОВКИ.....164

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....167

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....168

Додаток А Список публікацій за темою дисертації	187
Додаток Б Апробація результатів дисертації	191
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту на корисну модель в систему охорони здоров'я	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА	–	артеріальна аневризма
АГ	–	артеріальна гіпертензія
АС	–	церебральний ангіоспазм
АТ	–	артеріальний тиск
ВСА	–	внутрішня сонна артерія
ВЧК	–	внутрішньо-черепний крововилив
ВЧТ	–	внутрішньо-черепний тиск
ВШК	–	внутрішньо-шлуночковий крововилив
ЗМА	–	задня мозкова артерія
ІЛ	–	інтерлейкін
ІМТ	–	індекс маси тіла
КТ	–	комп'ютерна томографія
КТАГ	–	комп'ютерна томографія ангіографія
МА	–	мішкоподібна аневризма
МНП	–	мозковий натрійуретичний пептид
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ННЛ	–	неврогенний набряк легенів
ПІ	–	пульсаційний індекс
ПМА	–	передня мозкова артерія
ПНП	–	передсердний натрійуретичний пептид
ПСА	–	передня сполучна артерія
САК	–	субарахноїдальний крововилив
СМА	–	середня мозкова артерія
СМР	–	спинномозкова рідина
ССЗВ	–	синдром системної запальної відповіді
ЦАГ	–	церебральна ангіографія
AVP	–	arginin - vasopressin
GCS	–	Glasgow come scale (шкала ком Глазго)

GOSE	–	шкала результатів Глазго (Glasgow Outcome Scale Extended)
HH	–	шкала Hunt & Hess (Ханта і Хесса)
NA	–	натрій
SIADH	–	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону)
WFNS	–	шкала World Federation of Neurosurgical Societies (Всесвітньої федерації нейрохірургів)

ВСТУП

Актуальність теми. Цереброваскулярні та серцево-судинні захворювання останні десятиліття посідають перші місця серед найбільш актуальних проблем сучасної медицини, одну з перших позицій у структурі смертності населення в усьому світі і в Україні [1-6], та є основною причиною інвалідизації, особливо у похилому віці [7]. Прогнозування наслідків гострої мозкової катастрофи – одна з найактуальніших проблем неврології [8, 9], що потребує удосконалення заходів лікування та профілактики [10-13].

Субарахноїдальний крововилив (САК) – одна з найпоширеніших форм внутрішньочерепної судинної патології та один із найтяжчих типів порушень мозкового кровообігу [14-16]. В Україні щороку спостерігається до 5 тисяч аневризматичних крововиливів при середньому показнику захворюваності 12 випадків/100 тисяч населення на рік на 42 мільйони [17-19]. САК становить лише 5 % всіх випадків інсульту [20], але має досить високі показники смертності, від 36 % [21, 22] до 42 % [23], та необоротну втрату працездатності.

Основна причина ускладнень САК обумовлена повторними крововиливами при наявності аневризми (до чверті відсотків упродовж 2 тижнів, до 50 % упродовж півріччя), при яких летальність досягає 70 % [24-27]. Важливим фактором ускладнень є розвиток церебрального вазоспазму, який спостерігається приблизно у 60-65 % хворих на САК, прогресує після 3-4 доби захворювання (максимально на 7-14 добу) і призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідизації у 10-15 %, а за деякими джерелами – до 30 % внаслідок вторинних ішемічних порушень [28-30]. Досить часто САК супроводжується порушенням концентрації натрію у крові. Гіпонатріємія спостерігається у 10-34 % пацієнтів, які страждають на САК, що погіршує перебіг захворювання [31].

На сьогоднішній день в Україні мають місце стандартні критерії діагностики та лікування пацієнтів, що дає позитивний результат у лікуванні населення [1, 24, 26, 28, 32, 33], однак багато питань щодо САК залишаються відкритими, а саме: своєчасне виявлення змін головного мозку, що можуть вплинути на прогноз та

наслідки САК. Останнім часом з'являються поодинокі роботи з визначення в сироватці крові

C-кінцевого фрагмента попередника аргінін-вазопресину – копептину, що синтезується з вазопресинном, гормоном стресу в гіпоталамусі, та виділяється у нейрогіпофіз і сприяє регуляції осмотичного, серцево-судинного гомеостазу. Висловлена думка, що рівень копептину може корелювати зі станом хворого у майбутньому [34, 35], але результати цих досліджень досить суперечливі. Були отримані дані, які довели, що зростання рівня копептину корелює зі спазмом судин, несприятливим прогнозом захворювання [36-38], без уточнення аспектів цієї спряженості.

Таким чином, виникає можливість використання досліджуваного маркера копептину для оцінки тяжкості крововиливу та прогнозу щодо ускладнень захворювання, що може полегшити проведення своєчасної діагностики і скоротити час прийняття важливого для хворого терапевтичного рішення. Однак невідомо, як саме зміна концентрації копептину асоціюється з результатами візуалізаційних діагностичних досліджень, неврологічним станом хворого, концентрацією натрію у крові, у достатній мірі не визначена його клініко-діагностична та прогностична роль при САК. Ці невирішені питання і є обґрунтуванням актуальності цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб за темою «Комплексна діагностика та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U005212, термін виконання 2015 – 2019 рр.

Мета дослідження. Удосконалення діагностики та прогнозування кумулятивного ризику розвитку ускладнень субарахноїдального крововиливу шляхом комплексної оцінки та моніторингу клініко-інструментальних і лабораторних показників гострого періоду захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-статистичну характеристику, особливості перебігу, структуру ускладнень у хворих, госпіталізованих з приводу САК аневризматичної та спонтанної етіології.

2. Дослідити клініко-діагностичне та прогностичне значення показника копептину у сироватці крові в рамках потенційного маркера перебігу субарахноїдального крововиливу.

3. Визначити взаємозв'язок між ступенем структурних змін головного мозку та церебрального кровообігу (за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії, дигітальної селективної церебральної ангіографії), показниками уніфікованих шкал (Hunt-Hess, WFNS, Fisher, Glasgow Coma Scale) та рівнем копептину сироватки у хворих різних вікових груп.

4. Оцінити клініко-патогенетичне значення розвитку гіпонатріємії, як можливий прояв SIADH синдрому, та вивчити її взаємозв'язок із клінічними, лабораторними та нейровізуалізаційними показниками у досліджуваній категорії хворих.

5. Проаналізувати вікові особливості перебігу та прогнозу субарахноїдального крововиливу за даними клінічного та лабораторного обстеження хворих.

6. Побудувати статистичну модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику розвитку ускладнень при нетравматичних субарахноїдальних крововиливах.

Об'єкт дослідження: САК нетравматичного генезу.

Предмет дослідження: особливості перебігу та клінічних, нейровізуалізаційних проявів нетравматичного САК, прогностичні критерії САК, метаболізм копептину та обмін натрію.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження з вивченням скарг і анамнезу хвороби, оцінка клініко-неврологічного статусу згідно з картами обстеження та визначення неврологічного дефіциту за шкалами: Hunt-Hess, WFNS, Fisher, Ogilvy, Glasgow Coma Scale, GOSE; лабораторні дослідження для визначення концентрації копептину та натрію у сироватці крові; комп'ютерно-томографічне та магнітно-резонансне дослідження головного мозку; церебральна ангіографія з визначення

структурних особливостей судин головного мозку; комплексна статистична обробка отриманих результатів з використанням параметричних і непараметричних методів, побудови ROC-кривої, дисперсійного аналізу ANOVA, логістичної регресії та розрахунку відносного ризику та відношення шансів.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі дослідження хворих із верифікованим САК аневризматичного та спонтанного генезу в гострому періоді було отримано низку принципово важливих результатів. Вперше сформульовано та узагальнено дані відносно порушень метаболізму копептину при САК для прогнозу перебігу захворювання.

Вперше визначені вік-залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків між клінічними та допоміжними методами дослідження.

Підтверджені та вивчені показники копептину у сироватці крові хворих на субарахноїдальній крововилив у порівнянні з оцінкою тяжкості стану за спеціалізованими шкалами та нейровізуалізаційними змінами.

Вперше отримані нові дані, що сироватковий рівень копептину на 3 добу від маніфестації захворювання $\geq 0,605$ нг/мл є високоінформативним маркером детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень у пацієнтів на САК з високою діагностичною точністю.

Показано наявність достовірної взаємодії між тяжкістю захворювання та негативним прогнозом згідно з бальною шкалою Ogilvy&Carter у хворих на САК та підвищеною експресією нейроендокринного біомаркеру копептину, при наявності зміни концентрації натрію у сироватці, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH – Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), так і церебрального синдрому сольового виснаження.

Вперше виконано порівняння прогностичної значимості та інформативності клінічних показників, що виявляються від початку розвитку САК, і виділені найбільш значущі та оптимально достовірні прогностичні фактори, що визначають перебіг та результат захворювання у пацієнтів на САК (порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму, похилий вік, масивність і

наявність паренхіматозного компонента, топічна локалізація мішкоподібної аневризми).

Вперше побудовано методом логістичної регресії адаптивне математичне рівняння розрахунку персональної вірогідності виникнення ускладнень впродовж наступних 14 діб захворювання від його початку, встановлена точність прогнозування апріорного ризику залежно від поєднання вихідних клінічних факторів побудованої моделі.

Практичне значення отриманих результатів. Удосконалено комплексну систему обстеження пацієнтів на САК з використанням прогностичної шкали Ogilvy&Carter разом із стандартними шкалами, дослідженням рівня копептину сироватки крові та рівня натрію, що дозволило оцінити тяжкість стану та передбачити прогноз перебігу захворювання.

Доведена необхідність проведення діагностичного аналізу сироватки крові на копептин як маркеру прогнозу САК та рівня натрію для корекції лікування, з метою запобігання розвитку можливого SIADH-синдрому.

Оптимізована методика виділення групи ризику хворих на САК з урахуванням виведеної формули, виявлених предикторів несприятливого прогнозу захворювання та окремої вікової категорії, якій доцільно проводити найбільш активне своєчасне лікування для профілактики відстрочених ускладнень, що призводять до формування в подальшому стійких неврологічних порушень та інвалідизації пацієнта.

У межах раціоналізації визначення ймовірності розвитку ускладнень створено Excel-файл з записаним макросом для автоматичного розрахунку у хворих у гострій стадії САК, що дозволяє оцінити процентну ймовірність розвитку церебрального вазоспазму, вторинної ішемії мозку.

За результатами проведеного дослідження отримано Патент 135650 Україна МПК G01N 33/00 G01N 33/50. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом / Полковникова К.Ю. – № u 2019 01197; заявл. 06.02.2019; опубл. 10.07.19 // Пром. власність. – 2019. – № 13. – С. 4.87.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати проведеного дослідження впроваджені у практику роботи: в відділеннях НКП

«Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, відділення неврології для хворих з порушенням кровообігу мозку та відділення нейрохірургії; ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», інсультний блок; КНП «8-а міська клінічна лікарня м. Львова», нейрохірургічне відділення. Результати проведеного дослідження також впроваджені та використовуються в навчальному процесі кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

Особистий внесок здобувача. Дисертантом з науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження, обрані адекватні методи його виконання. Автором проведено патентний пошук з аналізом наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплекс досліджень, починаючи з етапу первинного неврологічного обстеження та в динаміці, а також оцінку неврологічного дефіциту за шкалами: Hunt-Hess, WFNS, Fisher, Ogilvy, GOSE, Glasgow Coma Scale. Інструментальні (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія головного мозку, тотальна селективна церебральна ангіографія) та лабораторні (імуноферментне визначення рівня копептину крові та рівня натрію крові) дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані й підготовлені дані для наукових публікацій, особисто написані усі розділи дисертаційної роботи й автореферат. Розроблений і сформульований патент. Автор брав активну участь у впровадженні отриманих результатів у практику охорони здоров'я, особисто доповідав результати досліджень на вітчизняних, в тому числі з міжнародною участю, і закордонних конференціях. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертації презентовані на Міжнародних науково-практичних конференціях: 79-а підсумкова науково-практична конференція Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 05 грудня 2018 р.), «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я» (м. Харків, 04 жовтня 2018 р.),

«Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 21-22 грудня 2018 р.), «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.), «Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні» (м. Воцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.), «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Дніпро, 11-12 січня 2019 р.), «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Київ, 6-7 лютого 2019 р.), «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (м. Дніпро, 8-9 березня 2019р.), «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті» (м. Одеса, 15-16 березня 2019 р.), «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні питання інтервенційної нейрорадіології» (м. Запоріжжя, 19 – 20 вересня 2019 р.).

Матеріали дисертаційної роботи були повідомлені й обговорені на спільному розширеному засіданні кафедр терапевтичного профілю ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (03.06.2020 р.) протокол № 4.

Публікації. За матеріалами роботи опублікована 21 робота, з них 6 статей у фахових виданнях, акредитованих ДАК України (5 – написані без співавторів), у тому числі у журналах, що включені у міжнародні наукометричні бази, та 11 – у матеріалах наукових конференцій різного рівня. Отримано 1 патент України на корисну модель «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом».

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 199 сторінках друкованого тексту (з них основного тексту 151 сторінка). Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

Робота ілюстрована 5 рисунками, містить 44 таблиці. Бібліографічний список містить 192 джерела (37 – кирилицею і 155 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА УСКЛАДНЕНЬ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологія, етіологія та основні фактори ризику розвитку САК

За різними оцінками захворюваність на САК у світі становить 9/100 000 чоловік на рік з регіональними варіаціями. В одному систематичному огляді було виявлено, що захворюваність на САК нижча в Південній та Центральній Америці (4,2 / 100 000 чоловік на рік), вища в Японії (22,7 / 100 000 чоловік / у) та Фінляндії (19,7 / 100 000 чоловік на рік) [39]. Цікаво, що частота виявлення аневризми судин головного мозку в Японії або Фінляндії не вище, ніж в інших країнах [40], але ризик розриву суттєво вище [41]. Частота виникнення САК нижча в Китаї (2,0 / 100 000 чоловік на рік) [42].

В Україні щороку відбувається до 5 тисяч аневризматичних крововиливів при середньому показнику захворюваності 12 випадків / 100 тисяч чоловік на рік на 42 мільйони населення [32, 43, 44].

САК становить лише 5 % всіх випадків інсульту [14], але має досить високі показники смертності та незворотну втрату працездатності. Ретроспективне когортне дослідження у двох великих норвезьких популяціях за період з 1984 по 2007 рр. засвідчило, що смертність за 30 днів становила 36 % [45, 46]. Загальнонаціональне данське дослідження показало, що аналогічний 30-денний показник смертності становив 38 % [47]. Тенденції та детермінанти багатонаціонального моніторингу Всесвітньої організації охорони здоров'я в дослідженні серцево-судинних захворювань (дослідження інсульту WHO MONICA), велике спостереження за 11-ма популяціями в Європі та Китаї свідчать про те, що смертність протягом 30 днів становить 42% [42]. Огляд даних показників смертності в Швеції та основних причини смерті з 1987 по 2002 рр. виявив у 18 443 пацієнтів на САК на 28 день смертність 31,7% [48]. Ще одне дослідження в Австралії та Новій Зеландії встановило 28-денний показник смертності на рівні 39% [49]. Ризик постійної втрати працездатності є дуже

високим серед тих пацієнтів, що вижили, а рівень захворюваності становить приблизно 50% [50, 51].

Частота появи нових випадків САК у Сполучених Штатах становить близько 30 000 чоловік на рік або 10 /100 000 чоловік на рік [52, 53]. Розрив аневризми судин головного мозку становить від 75 до 85% САК для нетравматичного варіанта [54, 55]. Важливими факторами ризику появи аневризми судин головного мозку є артеріальна гіпертензія, паління, хронічне вживання алкоголю [56, 57], сімейний анамнез наявності внутрішньочерепних аневризм у родичів першого ступеня [58, 59], а також жіноча стать [60]. У Сполучених Штатах захворюваність аневризматичним САК вище в афроамериканських та латиноамериканських популяціях порівняно з білими [61]. У Новій Зеландії частота аневризматичного САК виявляється вищою у корінних мешканців островів, ніж у білого населення [62, 63].

Розташування і тип аневризми є важливими чинниками ризику її розриву. Більшість аневризм виникає у передній частині Вілізієвого кола, тоді як аневризми задньої локації хребетної та базилярної систем складають лише 12% інтракраніальних аневризм згідно з результатами Міжнародного дослідження інтракраніальних аневризм, що не розірвалися, у 4060 пацієнтів [64]. Атеросклероз пропонується як можливий механізм формування фузіформної аневризми [65]. Фактори ризику розриву аневризми становлять: жіноча стать [66, 67], розмір та розташування аневризми [68], гіпертензія [69], паління [70], старші пацієнти [71] і зловживання кокаїном [72].

Більшість аневризм залишаються непоміченими протягом життя або до моменту розриву. Аневризма часто є випадковою знахідкою при дослідженні іншої внутрішньочерепної патології [73]. Найбільш поширеною ознакою аневризми є САК. Найчастіше САК представляє гострий головний біль, що описується пацієнтом так: «Це найгірший головний біль мого життя» [74]. Головний біль при САК найчастіше супроводжується нудотою, блювотою, ригідністю м'язів шиї та світлобоязню. У 30-40% пацієнтів головний біль, що виникає за кілька тижнів до САК, суттєво відрізняється від головного болю в інший період [75]. Залежно від ступеня тяжкості САК пацієнт може мати такі симптоми, як: сонливість, порушення свідомості, вогнищевий неврологічний дефіцит і навіть кома.

Тяжкість перебігу САК клінічно оцінюється за класифікацією Ханта і Хесса та згідно зі шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS). Прогностична перевага однієї шкали над іншою є несуттєвою, ці шкали мають обмеження через мінливість внутрішніх та зовнішніх факторів. Широко розповсюджена шкала WFNS складається з вогнищевого неврологічного дефіциту та шкали ком Глазго. Вищі оцінки в обох шкалах пов'язані з найгіршими результатами та прогнозами. Неврологічний стан також необхідно оцінювати за допомогою шкали ком Глазго, яка має більшу прогностичну цінність та меншу мінливість [76]. Смертність обумовлена, переважно, неврологічними ураженнями, спричиненими первинним крововиливом та / або рецидивом крововиливу, а також відстроченою церебральною ішемією. Смертність – це результат обсягу первинного крововиливу та початкового неврологічного статусу після САК [77]. Літні пацієнти та пацієнти з супутніми захворюваннями мають більш високий ризик смертності. Клінічна мета – запобігти повторному крововиливу та відстроченій ішемії мозку.

Після потрапляння крові в субарахноїдальний простір із аневризми одночасно починають відбуватися такі процеси: згортання крові, гемоліз еритроцитів; розпад лейкоцитів і тромбоцитів; модифікація (окислення, гідроліз, утворення комплексів) компонентів крові; абсорбція на адвентиціальній поверхні судин і проникнення (інфільтрація, імбібіція, транспорт) в стінку судин всіх компонентів, що знаходяться в субарахноїдальному просторі. У результаті цих процесів у спинно-мозковій рідині з'являється велика кількість різних речовин [78].

Грунтуючись на результатах численних досліджень, у патогенезі судинного спазму виділяють 3 групи факторів: перша – речовини, що викликають судинний спазм (серотонін і його метаболіти, катехоламіни, гістамін, ангіотензин, вазопресин, простагландини і тромбоксан A₂); друга – речовини, які можуть сприяти розвитку спазму артерій (продукти розпаду еритроцитів, тромбін, продукти розпаду фібриногену, простагландини, тромбоксан A₂, гістамін, серотонін та калій); третя – фактори, що посилюють спазм за рахунок підвищення чутливості вазоконстрикторів судин мозку внаслідок активації симпатичної нервової системи, підвищення вмісту калію в лікворі, наявності ангіотензину і продуктів розпаду фібриногену [79].

Причиною судинного спазму може бути безпосередній вплив оксигемоглобіну на судини. Оксигемоглобін у великих кількостях наявний у субарахноїдальному просторі після субарахноїдального крововиливу і його інтракраніальне введення призводить до розвитку тривалого спазму артерій у тварин із експериментальним САК [80].

Неконтрастна комп'ютерна томографія (КТ) – це основний спосіб візуалізації САК [81]. Наявність САК потребує додаткової оцінки та візуалізації за допомогою КТ-ангіографії (КТАГ) або церебральної ангіографії. Неконтрастна КТ з наступною КТАГ забезпечує діагностику САК у 99% випадків [82]. При наявності нормальної безконтрастної комп'ютерної томографії люмбальна пункція є обов'язковою для уникнення можливої помилкової діагностики [83]. Шкала Фішера використовується для класифікації САК, візуалізованих за допомогою КТ. Ця шкала базується на кількості крові субарахноїдального простору на черепно-мозкових томограмах і є предиктором мозкового вазоспазму, відстроченої церебральної ішемії і, можливо, загального результату пацієнта [84-86].

Церебральну ангіографію (ЦАГ) довгий час вважали «золотим стандартом» діагностики не тільки церебральних аневризм, але і вазоспазму. Крім того, її проведення в гострому періоді не завжди можливе. Мультидетекторна спіральна КТАГ має такі переваги порівняно з ЦАГ: це неінвазивний метод, менший ризик появи ускладнень і супутніх захворювань, вимагає менше ресурсів (персонал, обладнання, вартість), не завдає болю пацієнту, не вимагає застосування седативних засобів у більшості пацієнтів; підходить для обстеження хворих, які знаходяться у важкому і навіть критичному стані, надає можливість візуалізувати кісткову і судинну тканину. Все це робить КТАГ незамінним інструментом ургентної діагностики САК і його ускладнень, має унікальні можливості для деталізації та зіставлення характеристик раннього і відстроченого вазоспазму, а також пов'язаних із ним ішемічних порушень [87].

Церебральний ангіоспазм умовно розподіляють на 3 типи: субангіографічний, ангіографічний та клінічний [88].

Субангіографічний вазоспазм – це спазм, який актуально існує на фізіологічному рівні, але не може бути виявлений стандартними візуалізаційними методиками,

наприклад, якщо ступінь звуження недостатньо великий або в спазм залучені артерії, ангиографічне дослідження яких має певні технічні труднощі.

Ангиографічні ознаки вазоспазму можуть бути зареєстровані при стандартному ангиографічному дослідженні. Ангиографічні ознаки вазоспазму можуть мати різну клінічну вираженість. Причини цього невідомі, можливо, має значення різна толерантність індивідумів до ступеня звуження артерій (можливо, генетично обумовлена) або відмінності колатерального кровообігу. Клінічний вазоспазм може бути діагностований при фізикальному дослідженні пацієнта. Перші клінічні ознаки ангиоспазму у більшості хворих з'являються на 3-4 добу після розриву аневризми і досягають максимуму на 7-11-у добу захворювання [89]. За даними літератури ангиоспазм є причиною погіршення стану на 1-6 добу після крововиливу у 18 % хворих, на 7-14-у добу – у 73,2 % і пізніше 2 тижнів – у 80,6 %. При цьому у 85 % хворих зі спазмом відзначається порушення свідомості, у 59 % – рухові порушення і у 35 % – психічні розлади [90]. Клінічні прояви спазму обумовлені виникненням ішемії головного мозку. Виділено два типи початку клінічних проявів ангиоспазму – прогресивний і апоплектиформний. Перший тип розвитку спазмогенної ішемії виникає частіше у хворих із компенсованим і субкомпенсованим станом у ранні терміни геморагічного періоду, а основною ознакою наростання ішемії є поступове поглиблення розладів свідомості на другому тижні захворювання, протягом 3-5 днів. Загальним для таких пацієнтів є відсутність вираженої внутрішньочерепної гіпертензії і масивний об'єм крові в лікворі в перший тиждень захворювання або різка ксантохромія ліквора в наступні два тижні [91]. Швидкий або апоплектиформний тип розвитку ішемії головного мозку відзначений у хворих із суб- і декомпенсованим станом у більш пізні строки геморагічного періоду. Поглиблення загально мозкової та вогнищевої неврологічної симптоматики у таких пацієнтів розвивається протягом хвилин або годин, що часто є приводом для припущення про розвиток повторного крововиливу з аневризми. Спостерігається значний ступінь поглиблення неврологічної симптоматики при швидкому темпі розвитку ішемії мозку. При цьому у них не відзначається значного підвищення лікворного тиску [92].

При спазмогенній ішемії головного мозку провідними в клінічній картині захворювання є ознаки ураження стовбура головного мозку і підкіркових структур. Причиною цього можуть бути особливості церебрального кровопостачання, одна з них полягає в тому, що зазначені структури кровопостачаються короткими гілками магістральних артерій, що мають невеликий діаметр. В умовах звуження магістральних судин короткі гілки виявляються залученими в патологічний процес за рахунок звуження їх початкового відрізка та набряку стінки магістральних судин, що порушує кровообіг в них [93].

Таким чином, пацієнти з гарними неврологічними оцінками під час госпіталізації мають кращий прогноз. Відстрочена церебральна ішемія та серцева недостатність вказують на серйозність перебігу САК. Неконтрастна комп'ютерна томографія – це корисний інструмент для скринінгу, але люмбальна пункція все ще залишається важливим діагностичним методом при негативних результатах на КТ. Гіпертензія є загальновідомою причиною САК, а систолічний АТ потрібно знижувати до 140 мм рт. ст., щоб запобігти рецидиву крововиливу. На даний час не існує достовірно встановлених біомаркерів для прогнозування виникнення відстроченої ішемії мозку та контролю за її прогресуванням. Встановлене управління вторинною ішемією включає індуковану гіпертензію, підтримку еуволемії та пероральне призначення вазодилататорів. Проте поглиблене вивчення особливостей патогенезу та розробка нових діагностичних критеріїв та маркерів САК у плані удосконалення прогнозування перебігу та розвитку ускладнень захворювання потребує більшої уваги науковців і є перспективним напрямком медицини.

1.2 Особливості перебігу САК, основні ускладнення та можливості терапевтичної корекції

Спонтанний розрив внутрішньочерепних аневризм може призвести до субарахноїдального крововиливу, підтипу геморагічного інсульту з високим ступенем смертності [94]. Хоча раннє хірургічне або ендovasкулярне лікування покращує загальний результат відновлення пацієнтів, САК залишається основною причиною

фізичних, психологічних та фінансових збитків у розвинених країнах, а також у країнах, що розвиваються [95]. Таким чином, САК залишається всесвітньо провідною причиною високої смертності та інвалідності, а менше 60 % пацієнтів, що вижили після САК, повертаються до функціональної фізичної незалежності [96, 97]. Неврологічний дефіцит після САК багато в чому визначається кількістю і місцем початкової кровотечі. Попередні дослідження були зосереджені переважно на внутрішньочерепних ускладненнях САК, незалежних предикторах наслідків захворювання, таких, як: рання травма мозку, відстрочена ішемія мозку та хронічна гідроцефалія [98, 99, 100, 101].

Для оцінки тяжкості стану при субарахноїдальному крововиливі застосовують шкалу Hunt-Hess (H-H) [102].

За клініко-анатомічними характеристиками відповідно до класифікації, запропонованої В.В. Лебедевим у 1991 році, виділяють [103]:

- I. Неускладнений САК.
- II. Субарахноїдально-перенхіматозний крововилив.
- III. Субарахноїдально-вентрикулярний крововилив.
- IV . Субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив.
- V. САК із субдуральними (ізолюваними або поєднаними з паренхіматозними або вентрикулярними) гематомами.

Для попередньої оцінки результатів захворювання на етапі виписки зі стаціонару використовувалась шкала результатів Глазго [104].

Для оцінки результатів захворювання використовують також термін «несприятливі наслідки», під яким розуміють наслідки від 3 балів і вище за GOSE.

Судинний спазм після САК протікає у вигляді початкового звуження просвіту артерій, як компенсаторна відповідь на крововилив. Відбувається скорочення гладких м'язових клітин (перші години і перша доба після розриву аневризми) і звуження просвіту артерій, обумовлене впливом згустку крові та продуктів його розпаду, в основі чого лежать зміни структури гладких м'язових клітин та ендотелію, розвиток фіброзу судинної стінки за рахунок зміни кількості колагену, проліферація і міграція

міофіброblastів, а також якісна зміна колагену міофіброblastами, розвиток запалення як реакція на САК [86, 92].

Всі описані зміни призводять до звуження просвіту артерій та подальшої ішемії мозкової тканини. Судинний спазм, який визначається за допомогою ангіографії та супроводжується появою вогнищевої неврологічної симптоматики, відноситься до так званого «симптоматичного» спазму. За допомогою церебральної ангіографії в перші сім діб після розриву аневризми спазм діагностується у 42 %, протягом 2-го тижня – у 60 % і на третьому тижні – у 48 % випадків. Ішемічне ураження мозку в гострому періоді САК, що спостерігається на КТ у вигляді ділянок зниженої щільності, продемонстровано в 64,3 % випадків і найчастіше виявляється наприкінці 2-го тижня. Всі описані зміни призводять до звуження просвіту артерій і подальшої ішемії мозкової тканини. Частота розвитку ішемії корелює з поширеністю спазму на ангіограмах: спазм 1-4 сегментів артерій супроводжується розвитком ішемії в 53 % випадків, спазм 4-7 сегментів – у 75 %, 7-9 сегментів – у 93 % випадків [105].

Окрім первинного та вторинного ураження нервової системи, викликаного даним підтипом крововиливу, САК також асоціюється з позаневрологічними медичними ускладненнями. Дійсно, пацієнти з САК часто демонструють ознаки недостатності інших органів і систем. З удосконаленням хірургічного та ендovasкулярного лікування внутрішньочерепних аневризм позаневрологічні ускладнення починають відігравати більш вагомую роль у загальному результаті пацієнтів із САК [106], оскільки такі ускладнення можуть збільшити тривалість перебування у стаціонарі, а також потребу в наданні інтенсивної терапії. Серед позаневрологічних ускладнень домінують: набряк легенів та пневмонія, серцева аритмія, дисфункція нирок і печінки, порушення електролітного балансу та гематологічні порушення.

Пошкодження центральної нервової системи призводить до катастрофічної реакції симпатичної нервової системи, що в кінцевому результаті викликає опосередковане пошкодження всіх органів і систем катехоламінами [107]. У пацієнтів із САК спостерігається масивна симпато-адренергічна активація, що призводить до підвищення рівня циркулюючих у крові катехоламінів, а також у лікворі та сечі, що

може бути причиною генезису деяких системних ускладнень після САК. Симпатична активація спостерігалася як підвищення рівня норадреналіну плазми на доклінічному та клінічному етапах дослідження САК [108]. Відзначалося, що у людей з пошкодженням головного мозку, особливо після САК, може спостерігатись високий симпато-адреналовий тонус у поєднанні з високою концентрацією катехоламінів. Рівень катехоламінів, що виділяються в системну циркуляцію пацієнтів із САК, був навіть вище, ніж у пацієнтів із зупинками серця або асфіксією [109]. Тим часом було визнано, що реаптейк норадреналіну знижується після САК. Патологічні розлади можуть виникнути після раптового і стійкого підвищення рівня системних катехоламінів. Катехоламіни потенціюють активацію ендотеліну, що відіграє певну роль у розвитку вазоспазму. Ендотелін-індукований вазоспазм у мозку пов'язаний із відстроченою ішемією головного мозку після САК [110, 111]. Проте рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 (CONSCIOUS-2 і CONSCIOUS-3) показало, що антагоніст рецептора ендотеліну-1 (класосентан) знижує ризик виникнення мозкового вазоспазму, але не має суттєвого впливу на функціональний результат після САК [112, 113, 114]. Крім того, гормональні профілі пацієнтів із САК продемонстрували збільшення натрійуретичного пептиду, реніну, ангіотензину II, що супроводжувалося високою концентрацією серцевого тропоніну I (сTnI) та стабільним низьким рівнем вазопресину. Встановлено, що рівні мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) і передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП) у пацієнтів із САК підвищені в 2-3 рази порівняно з тими рівнями, що спостерігаються у здорових добровольців протягом 3-4 днів [115]. Проте в іншому дослідженні протягом 7 днів після САК було виявлено зниження концентрації альдостерону та концентрації в плазмі ПНП і натрійуретичних пептидів С [115]. Натрійуретичний пептид В-типу демонструє значну ефективність у плані діагностики і прогнозування відстроченої ішемії мозку після САК [115]. Швидкий натрійурез розвивається ще до появи ішемічних симптомів після САК, що свідчить про те, що він є тригером для симптоматичного вазоспазму. Спочатку виникає втрата церебральних електролітів після САК, що викликає надмірний натрійурез і осмотичний діурез. Натрійурез призводить до зменшення загального об'єму крові та підвищує ризик виникнення

симптоматичного вазоспазму після САК як у пацієнтів, так і на експериментальній моделі САК [116]. Підвищені рівні ПНП і МНП були виявлені у пацієнтів із САК, які, на диво, не були пов'язані з іншими біомаркерами чи серйозним пошкодженням мозку. Рівні плазматичних натрійуретичних пептидів були набагато вищими, ніж рівні натрійуретичних пептидів, які підтвердили думку, що серце є джерелом плазматичних ПНП і МНП після САК.

Збільшення активності ренину у плазмі крові приблизно в 3 рази спостерігалось шляхом вимірювання рівня ангіотензину I, що свідчить про гостру активацію системи ренін-ангіотензину на ранніх стадіях після експериментального САК [117]. Значна кореляція була виявлена між екскрецією катехоламінів із сечею та концентрацією ренину і ангіотензину II у плазмі крові. Пацієнти із САК, що мають підвищений рівень ренину у плазмі, демонстрували більш високий рівень смертності та захворюваності, ніж ті, що мали нижчі показники ренину плазми, що вказує на те, що система ренін-ангіотензину може відігравати певну роль у деяких несприятливих наслідках САК [117].

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) – це запальне явище, що охоплює все тіло і представляє негайну відповідь імунної системи на САК. ССЗВ супроводжує різні види гострих порушень мозкового кровообігу, включаючи ішемічний інсульт, САК і паренхіматозний мозковий крововилив. САК може індукувати ССЗВ за допомогою активації імунної системи [118]. Підвищення внутрішньочерепного тиску та активація симпатичної нервової системи сприяють САК-індукованому ССЗВ [119]. Крім того, пацієнти, які мали аневризму, мають підвищену ймовірність розвитку ССЗВ [120, 121]. Зважаючи на частоту системних порушень, було виявлено, що ССЗВ виникає з частотою від 29 % до 87 % у пацієнтів із САК [122]. Також САК часто супроводжується лейкоцитозом, підвищеним рівнем прозапальних цитокінів і підвищенням температури тіла [123]. Підвищені рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного білка були виявлені в системній циркуляції пацієнтів із САК, причому навіть більш високі піки концентрації були пов'язані із відстроченою ішемією мозку [124]. Стандартні критерії ССЗВ включають тахікардію, тахіпноє, підвищення температури тіла і збільшення кількості білих кров'яних тілець

[125]. ССЗВ не тільки сприяє дисфункції внутрішніх органів, але також загострює перебіг відстроченої ішемії мозку, що сприяє загалом погіршенню результату захворювання. Крім того, ССЗВ спричиняє гостру легеневу дисфункцію та значно обтяжує перебіг САК [126].

Легеневі ускладнення на фоні САК є групою станів, яка включає в себе пневмонію, аспірацію та неврогенний набряк легенів (ННЛ) [127]. Легеневі ускладнення є найчастішою екстрацеребральною причиною смерті після САК [128]. Диференціальний діагноз легневих ускладнень може бути складним. ННЛ зазвичай підозрюють, коли відсутнє основне захворювання легенів, а діагностується ННЛ у 23-71 % пацієнтів під час госпіталізації [129].

ННЛ має двофазність у пацієнтів із САК, спочатку розвивається кардіогенна форма ННЛ, викликана серцевою дисфункцією відразу після САК, а потім – гідростатична форма ННЛ, що виникла внаслідок гіперволемії та низької кардіальної скоротливості через 7 днів після САК [130].

У більшості попередніх досліджень науковці приділяють особливу увагу дисфункціям легенів та серця, проте інші види екстрацеребральної органної недостатності після САК, включаючи ниркову, ендокринну та печінкову, залишаються вивченими недостатньо [131].

Стрес-гіперглікемія наявна у 70-90 % всіх хворих із САК на момент госпіталізації [132]. Серед механізмів цієї активації – збудження волокон печінкових і панкреатичних симпатичних нервів, що призводить до збільшення виходу глюкози з печінки, стимуляції деструкції глюкагону та гальмування вивільнення інсуліну з підшлункової залози. Нещодавнє дослідження показало, що катехоламіни беруть участь у розвитку резистентності печінки до інсуліну за допомогою активації прозапальних шляхів [133].

Гіперглікемія загострює стан головного мозку, викликаний САК, шляхом посилення динамічного дисбалансу мітохондрій, апоптозу та запалення, що сприяє подальшому пошкодженню [134]. Рівень глюкози при госпіталізації відображає тяжкість перебігу САК [135].

САК асоціюється із порушеннями електролітного балансу та гомеостазу обсягу циркулюючої крові. Гіпонатріємія спостерігається у 10-34 % пацієнтів, які страждають на САК, що погіршує прогноз [136]. Такі пацієнти виявляють надмірний натрійурез і осмотичний діурез, що призводить до зниження системного об'єму крові. Всі пацієнти з САК демонстрували збільшення об'єму сечі та підвищену екскрецію натрію в сечі. Адреномедулін, вазорелаксанти пептид, що секретується у спинномозкову рідину (СМР) судинними сплетіннями шлуночків мозку, має натрійуретичні ефекти в нирках. Концентрація адреномедуліну в СМР була значно вищою в пізньому періоді порівняно із раннім періодом САК [136]. Результати досліджень із використанням логістичного регресійного аналізу показали, що концентрація адреномедуліну в СМР у пізній період корелює з гіпонатріємією та відстроченою ішемією мозку. На самому початку САК гіпонатріємія без зменшення обсягу циркулюючої крові була попереджена інфузією натрію та води, резистентної щодо екскреції нирками. Відсутні суттєві кореляційні зв'язки між концентрацією гормонів та натрійурезом. Метою лікування гіпонатріємії є підтримання позитивного водно-електролітного балансу.

Низька концентрація калію в сироватці крові виявляється приблизно у 50 % всіх хворих із САК. Вважається, що гіпокаліємія спричинена спадом рівня катехоламінів після САК. Високий рівень циркулюючого катехоламіну призводить до надмірної активації Na^+/K^+ -АТФази шляхом стимуляції β_2 -адренергічного рецептора. Наслідком цього є вихід іонів калію з позаклітинного до внутрішньоклітинного простору. Таким чином, у пацієнтів на САК виявляється нижча концентрація калію в сироватці крові. Ефекти падіння рівня калію щодо майбутніх прогнозів перебігу САК залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що зміна рівня калію не була пов'язана з несприятливими результатами САК. Навпаки, інше дослідження показало зв'язок між рівнем калію у сироватці крові та віддаленими результатами САК [137]. Таким чином, у випадках важкої гіпокаліємії калій необхідно додавати як внутрішньовенно, так і ентерально.

Ниркова дисфункція, за даними деяких авторів, відмічалася у 0,8-7 % пацієнтів на САК. Смертність протягом першого року була значно вищою у хворих на інсульт

із ушкодженням нирок, ніж при відсутності патології нирок, і збільшувалася разом із прогресуванням ниркової недостатності [138]. Крім того, протеїнурія є незалежним прогностичним фактором смертності в перший рік у хворих на інсульт. У ретроспективному аналізі серії 787 пацієнтів на САК доведено, що навіть незначне зниження функції нирок негативно впливало на результат лікування і одужання протягом 3 місяців незалежно від інших відомих прогностичних факторів [139].

Ниркова недостатність була пов'язана з об'ємним перевантаженням та агресивним впливом високого артеріального тиску. Крім того, САК-індукована симпатична активація може відігравати вирішальну роль при прогресуванні ниркової недостатності [140].

У сучасній літературі наявні дані про високу частоту розладів коагуляції та фібринолізу у пацієнтів із САК, що також пов'язано з несприятливим прогнозом. Протромбін, частково активований тромбoplastиновий час, та фібриноген були в нормі у пацієнтів із САК. Проспективне дослідження показало високий рівень плазмового тромбінового/антитромбінового комплексу, асоційованого із несприятливими клінічними результатами [141]. Зокрема, виявляється генералізоване підвищення рівня плазмічного D-димера, індексу лізису субарахноїдального згустку. Отже, D-димер може бути корисним лабораторним показником для оцінки клінічного статусу та прогнозу, оскільки він співвідносився із довгостроковими результатами пацієнтів [141].

Отже, для удосконалення екстренної неврологічної допомоги при САК рекомендується приділяти більше уваги екстрацеребральним ускладненням. Майбутні дослідження повинні розрізняти відповідні моделі САК, що спрямовані на вивчення екстрацеребральних ускладнень. Механізми цих ускладнень після САК потребують подальшого вивчення. Вважають, що раптове збільшення серцевої симпатичної інервації є найважливішим механізмом патогенезу екстрацеребральних ускладнень при САК [142], проте ця думка базується лише на непрямому методі вимірювання рівня циркулюючих катехоламінів. Більшість поточних результатів надходять з ретроспективних досліджень, які мають багато методологічних недоліків. Таким чином, надзвичайно важливо виконувати великі, подвійні сліпі, рандомізовані, проспективні дослідження [143].

1.3 Копептин як потенційний маркер несприятливого прогнозу судинних подій у пацієнтів на САК

Дослідження Zhu X.D. та ін. [38] представляє особливий інтерес, за їх даними в популяції 303 хворих із аневризматичним САК був виявлений підвищений рівень копептина, а його рівні корелювали не тільки з несприятливим прогнозом у терапії пацієнтів, але і з більш високою смертністю, а також зі спазмом судин у підгострому періоді. Поглиблене розуміння патофізіології аневризматичного САК призвело до зростаючого інтересу у визначенні сироваткових маркерів, які можуть дати більш точні прогнози для таких пацієнтів. Оскільки однією із основних ознак успішної терапії або несприятливого результату є прогрес негативної неврологічної симптоматики або повна відсутність позитивної динаміки з 4 по 14 день після САК, багато дослідників намагалися визначити потенційні сироваткові маркери, які дозволяють прогнозувати спазм судин, зокрема, і несприятливий функціональний результат загалом. Сироваткові маркери прогнозування відстроченого спазму судин, однак, не були визначені достовірно. Наприклад, визнання важливої ролі запальних ушкоджень після аневризматичного САК [144] призвело до підвищення інтересу щодо дослідження значення маркерів запалення. Підвищення сироваткового рівня С-реактивного білка можна розглядати як маркер прогнозування несприятливого результату через 3 місяці після аневризматичного САК, але не в якості предиктора ішемії головного мозку або міокарда (потенційного вазоспазму) [144]. Аналогічним чином, визначення несприятливих змін, ініційованих при контакті крові з екстравазальною матрицею, що викликає порушення коагуляції і фібринолізу, призвело до попереднього вивчення потенційної значущості підвищеного рівня D-димеру. У дослідженні Zhu X.D. та ін. підвищені рівні копептину були основними факторами, що прогнозували появу спазму судин, а також несприятливий результат [38]. В умовах стресу гіпоталамо-гіпофізарна вісь продукує гормони стресу: кортикотропін, рилізінг-гормони і вазопресин. Серед безлічі наслідків гіперпродукції вазопресину – посилення реабсорбції води в нирках і підвищення артеріального тиску, що опосередковується, переважно, вазоконстрикцією. Зусилля спрямовані на визначення рівня вазопресину в сироватці в клінічних умовах,

однак, були обмежені у зв'язку з тим, що він нестійкий при кімнатній температурі і швидко руйнується у плазмі крові [131]. 164-амінокислоти прекурсора пептиду аргінін вазопресину (nonapeptide arginine vasopressin - AVP) – провазопресину, трансформується у три пептиди: AVP, нейрофізин 2 (neurophysin II) і копептин (copeptin) [131].

Оскільки більша частина копептину виробляється в еквімолярних співвідношеннях з AVP і його легше виміряти в сироватці крові, він може бути опосередкованим маркером для визначення AVP. Підвищені рівні копептину повинні співвідноситися з несприятливими прогнозами ішемічного інсульту, інтрапаренхіматозних крововиливів, травми головного мозку, а також сепсису, пневмонії та інфаркту міокарда [37].

У ретроспективному дослідженні Zhu X.D. та ін. акцент зроблено саме на копептині при аневризматичному САК, а результати переконливо доводять, що підвищений рівень цього маркера тісно корелює зі спазмом судин, стаціонарною смертністю, смертністю протягом першого року після САК і негативним функціональним результатом у пацієнта протягом першого року після САК. Сироваткові рівні копептину були виміряні у 303 хворих [145]. В якості контрольної групи досліджували 150 здорових, рівнозначних за гендерною ознакою та віком добровольців. Спазм судин був підтверджений комп'ютерною томографією і ангіографією у всіх випадках. Епідеміологія і результати обстеження 303 пацієнтів демонструють – 10,6 % стаціонарна смертність, 13,9 % – смертність протягом першого року, 29,7 % – незадовільні результати лікування протягом першого року, 43,2 % – спазм судин – однозначно корелюють із результатами у великих серіях досліджень. У цьому дослідженні показники шкали Всесвітньої Федерації Неврологічних Хірургів (WFNS), модифікованої шкали Фішера (Fisher grade), і рівні копептину (без урахування розміру аневризми, вазоспазму, товщини згустку, розміру ішемії, комп'ютерної томографії) були пов'язані зі збільшенням смертності та несприятливим результатом згідно з багатофакторним аналізом [146]. Передбачувана цінність копептину була практично ідентична оціночній шкалі WFNS у плані смертельного результату протягом першого року, але була дещо нижчою, ніж у шкалі

WFNS у плані спазму судин. Виникають деякі питання стосовно того факту, що в поєднанні з логістичним регресійним аналізом копептин не дав позитивного результату щодо площі під кривою шкали WFNS при статистичній оцінці значущих варіантів. Проте, потенційну роль рівнів копептину в сироватці крові у плані корекції плану ведення пацієнтів із аневризматичним САК необхідно враховувати при проведенні подальших досліджень.

Zissimopoulos A. зі співавторами [147] вивчали перебіг САК у 32 пацієнтів, 21 чоловіка та 11 жінок (середній вік 59 ± 7 років), які були госпіталізовані в реанімаційне відділення лікарні м. Александруполіс. Дослідники проводили вимірювання рівнів копептину плазми крові в Лабораторії ядерної медицини за допомогою радіоімунологічного методу. Використовувався відповідний комплект від Phoenix Pharmaceuticals Inc. (США). Діапазон коливань значень копептину становив 0,4-4,4 ммоль / л. Відзначено поступове збільшення показника копептину (125-578 ммоль / л) у 19 пацієнтів із поганим прогнозом захворювання ($P < 0,005$). Чотири з них з надзвичайно високими показниками копептину померли. Зниження показника копептину для решти 15 хворих співвідносилось із поліпшенням їх клінічного стану ($P < 0,005$). Одинадцять хворих, як виявилось, мали високі показники копептину, а потім відбулося поступове зменшення цього маркера в діапазоні від 85-12 ммоль / л, і загалом відзначався хороший прогноз стану цих пацієнтів. Два пацієнти з нормальними показниками продемонстрували задовільний клінічний стан. Автори зробили такий висновок: пацієнти з поступовим підвищенням кількості копептину показали поганий прогноз захворювання. Чотири пацієнти з надзвичайно високими показниками копептину померли, тоді як пацієнти з поступовим зниженням або нормальною кількістю копептину мали хороший прогноз. Отримані результати підтверджують, що дослідження рівнів копептину є надійним прогностичним фактором при моніторингу пацієнтів із внутрішньочерепним крововиливом [147].

Основним висновком сучасного дослідження наступної групи авторів [148] є те, що копептин відображає ступінь тяжкості САК, який оцінюється за шкалою WFNS після реанімації, та аналогічний оцінці тяжкості ішемічного інсульту. Середній показник копептину в досліджуваній когорті був порівняний із зареєстрованим

середнім показником у когортах з геморагічним інсультом (16,3 пмоль / л) та ішемічним інсультом (11,6 пмоль / л) [148]. Встановлено, що середні рівні копептину у здорових людей мають діапазон від 3,7 до 4,2 пмоль / л [149]. У даному дослідженні наявність внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК) у пацієнтів з аневризматичним САК статистично значно частіше асоціювалася з більш високими показниками копептину. Zweifel та співавтори показали, що більш високий показник копептину у пацієнтів з ВЧК був пов'язаний зі збільшенням обсягу гематоми та поганим клінічним результатом [149].

Відстрочений церебральний вазоспазм є визнаним фактором для поганого результату [37, 131]. Кінцевий результат визначає каскад нейросудинних подій, що охоплюють зміни відразу після САК, а також відстрочену ішемію церебральної системи за рахунок вазоспазму. Наявні для практичної медицини біомаркери на початку перебігу САК не можуть надійно прогнозувати відстрочені цереброваскулярні події [150]. На думку авторів, підйом рівнів копептину не може точно передбачати відстрочений АС, проте серійне тестування протягом усього періоду захворювання може виявити тісну кореляцію. Тим не менше, у недавньому ретроспективному аналізі Zhu X.D. зі співавторами виявив тісний зв'язок між копептином і вазоспазмом [38]. Однак, згідно з поточними результатами вони дійшли висновку, що підйом рівнів копептину не слід використовувати як предиктор для вазоспазму, оскільки клінічні оцінки мають більшу точність.

Чи є елевация копептину при САК специфічною ознакою або відображає загальну реакцію на стрес, залишається недостатньо доведеним. Копептин виділяється з гіпоталамуса в еквімолярному співвідношенні з вазопресином, тому збільшення кількості копептину у пацієнтів із САК може бути скоріше результатом активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі як реакції на стрес. Це дуже ймовірно, оскільки, крім ішемічного та геморагічного інсульту, це було показано при різних захворюваннях, зокрема інфекції дихальних шляхів, серцевій недостатності та шоці [151]. Тим не менше, це не виключає ролі копептину як потенційного біомаркера для визначення тяжкості перебігу САК.

Незважаючи на силу проспективного протоколу та детальну характеристику пацієнтів, вищезазначене пілотне дослідження виявилось занадто малим за кількістю хворих, щоб зробити остаточні висновки. Проте результати цього дослідження, а також аналогічні висновки Zhu X.D. зі співавторами, необхідно взяти до уваги у подальшому дослідженні копептину у пацієнтів із САК.

У науковій літературі використовують, переважно, визначення маркерів для поганого прогнозу при САК [152]. Історично САК завжди вважався руйнівним захворюванням. Виживання пацієнта із САК зі збереженням певних функцій вже вважалось успішним результатом. Проте прогрес у лікуванні зараз дозволяє допомогти пацієнтам відновити повну функцію у багатьох випадках. Щоб це відбулося у повній мірі, терапевтичне ставлення до таких пацієнтів повинно змінитися в напрямку повного уникнення неврологічного дефіциту та нової сучасної думки про те, що кожен пацієнт із САК, який має хорошу клінічну оцінку та відсутність ознак пошкодження мозку на КТ, є людиною з потенціалом повернути собі повністю функціональне і продуктивне життя.

Копептин синтезується з вазопресином у гіпоталамусі і виділяється в портальну циркуляцію нейрогіпофізу. Вазопресин сприяє регуляції осмотичного та серцево-судинного гомеостазу. Крім того, вазопресин активізує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь через потенціювання секреції АКТГ, індукованої гормонами, що вивільняє кортикотропін, і, таким чином, забезпечує індивідуальну стрес-відповідь на гіпоталамічному рівні [153]. Відомо, що копептин має прогностичну цінність для різних захворювань, оскільки він відображає тяжкість захворювання і, таким чином, можливість відновлення. Наприклад, рівні копептину є незалежними предикторами виживання критично хворих пацієнтів, що страждають геморагічним та септичним шоком. Також рівень копептину має прогностичні наслідки у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю [154]. У зв'язку з цим було висунуто гіпотезу, що близьке і відтворюване співвідношення рівнів копептину до ступеня активації вісі стресу є основою його унікальної корисності як прогностичного біомаркера. У даному дослідженні копептин співвідносився з обсягом гематоми, що, у свою чергу, пов'язано з клінічною тяжкістю та результатом. Відповідно

до цієї гіпотези більш раннє дослідження показало кореляцію між тяжкістю пошкодження головного мозку та рівнем копептину при надходженні [155].

Отримані дані показали, що зростання рівня КП корелює зі спазмом судин, несприятливим прогнозом захворювання без уточнення аспектів цього зв'язку. Також недостатньо вивчено перебіг захворювання та концентрацію копептину у хворих різних вікових груп.

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю., Куцак А. В. Экстрацеребральные нарушения при спонтанном субарахноидальном кровоизлиянии // Сучасні медичні технології. 2018. № 1. С. 82-87.

2. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю. Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием // Патологія. 2018. Т. 15, №3(44). С. 372-377.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика пацієнтів

Під час дослідження було проведено комплексне обстеження 109 осіб, з яких 87 хворих на САК нетравматичного генезу та 22 практично здорові особи. Розподіл за віком типовий для захворювання – більшість хворих віком від 30 до 60 років (31-40 років – 20,69 %, 41-50 років – 26,44 %, 51-60 років – 28,74 %) з переважанням хворих у віці 40-60 років, хворі похилого віку (старше 60 років) – 20,7 %.

Середній вік склав $49,97 \pm 1,26$ років (коливаючись у середньому від 23 до 82 років). Чоловіків було 44, жінок – 43 особи. В якості групи порівняння була обстежена когорта співставна за основними гендерно-демографічними ознаками із групою хворих, 22 практично здорові особи (11 жінок та 11 чоловіків), середній вік $50,71 \pm 2,66$ (28-67 років).

Розподіл хворих на САК за віком представлений у табл. 2.1

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком

Вік	Кількість хворих	%
21 -30	3	3,45 %
31 -40	18	20,69 %
41 -50	23	26,44 %
51 -60	25	28,74 %
61 -70	15	17,24 %
71 +	3	3,45 %
Усього	87	100 %

Гендерні розбіжності пацієнтів із САК в різних вікових групах наведені у рис. 2.1.

Виявлено такі епідеміологічні дані:

- переважання осіб чоловічої або жіночої статі не виявлено;
- серед пацієнтів обох статей переважали особи середнього віку: у жінок – 63,2 %, у чоловіків – 50 %.

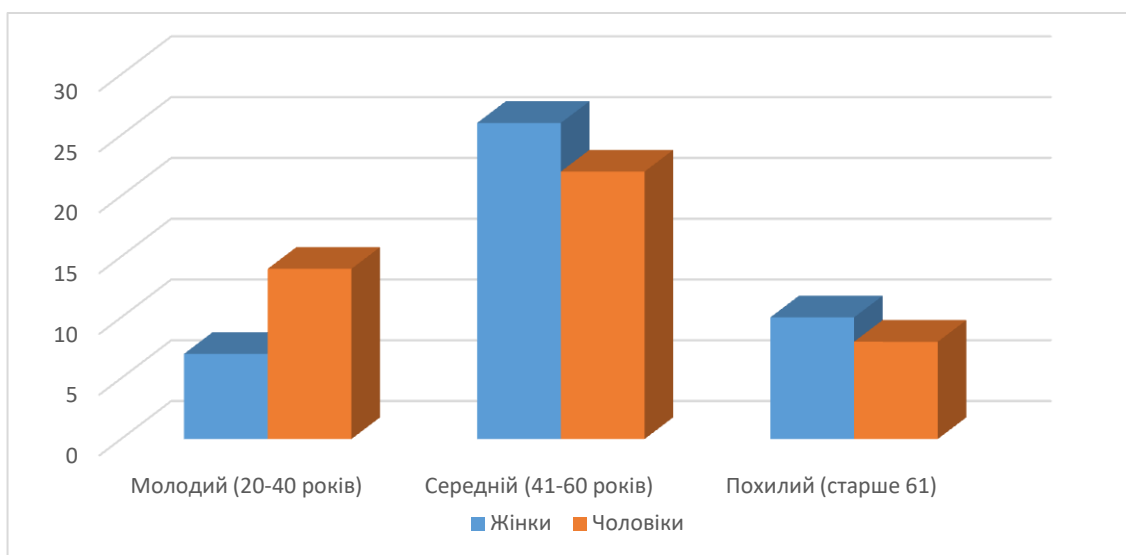


Рис. 2.1. Частка пацієнтів із САК у різних вікових групах і гендерному співвідношенні

Терміни госпіталізації хворих при САК предствалені у табл. 2.2

Таблиця 2.2

Терміни надходження хворих після САК

Термін після останнього САК (доба)	Кількість хворих (%)
1	46 (52,87 %)
2	22 (25,29 %)
3	14 (16,09 %)
4	3 (3,45 %)
5	1 (1,15 %)
7	1 (1,15 %)
Усього	87

Як бачимо, надходження більше половини хворих відбулось у першу добу після САК – 46 чоловік (52,87 %). Хворі, що надійшли, відповідно до загальноприйнятих положень, у найбільш сприятливий для хірургічного втручання період, тобто в перші 3 доби після САК, складали переважну більшість (82 пацієнти, 94,25 %).

У більшості хворих з рецидивуючими САК інтервал між останнім і передостаннім крововиливом склав менше 30 діб (5 осіб). У 1 хворого цей інтервал був більше 30 діб. У 3 з них він склав понад 1 рік, у тому числі у 2 - більше 10 років. Максимальний термін між САК склав 19 років у одного хворого. Усього рецидив САК діагностовано у 10 пацієнтів (11,50%).

Троє хворих були оперовані з приводу церебральних аневризм за 15, 10 і 7 років до повторного нинішнього надходження до стаціонару. При повторному надходженні було встановлено, що нові крововиливи обумовлені аневризмами іншої локалізації.

Кількість САК до нинішньої госпіталізації наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Кількість САК до госпіталізації

Кількість САК до госпіталізації	Кількість хворих	%
1	10	11,50 %
2	-	-
3	-	-
4	-	-
Усього	10	11,50%

Розподіл за локалізацією був таким: найбільш часто виявлялися аневризми передньої мозкової артерії та передньої сполучної артерії ПМА-ПСА – 25,29 %, внутрішньої сонної артерії (17,24 %) та середньої мозкової артерії (23,00 %), а найбільш рідко – аневризми вертебро-базиллярного басейну (2,3 %).

Розподіл хворих за локалізацією аневризм представлено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл за локалізацією аневризм

Локалізація аневризми	Кількість хворих	%
Не виявлено	22	25,29 %
ПМА-ПСА	22	25,29 %
ВСА	15	17,24 %
СМА	20	23,00 %
Основна артерія	1	1,15 %
Хребтова артерія	1	1,15 %
Сегмент А2 ПМА	4	4,60 %
ЗМА	2	2,30 %
Усього	87	100 %

Великі та гігантські аневризми діагностовані у 13 хворих (великі – 10 осіб, гігантські – 2 особи, фузіформні – 1 людина), що склало 14,94 %.

Множинні аневризми виявлено у 15 хворих (17,24 %).

Розподіл хворих за кількістю аневризм представлено у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за кількістю аневризм

Число аневризм у одного хворого	Кількість	%
1	72	82,76 %
2	10	11,49 %
3	4	4,59 %
4	1	1,15 %
Усього	87	100 %

Таким чином, у 87 хворих було виявлено 108 аневризм.

Різні супутні захворювання зафіксовані у 55 (63,22 %) пацієнтів. Вони представлені органічними і функціональними ураженнями як головного мозку, так інших органів і систем. Найбільшу увагу приділено захворюваності на есенціальну гіпертензію, оскільки остання, по-перше, вважається якщо не етіологічним, то патогенетичним фактором формування аневризм, по-друге, призводить до різних патологічних змін судинної системи мозку, що знижує ауторегуляторні можливості останньої і, тим самим, ускладнює перебіг післяопераційного періоду.

Артеріальна гіпертензія в анамнезі відзначена у 43 хворих (49,43 %). Таким чином, із урахуванням переважання серед хворих з аневризмами осіб старше 40 років, кількість хворих на артеріальну гіпертензію не перевищує поширеність цього захворювання в популяції загалом.

18 хворих (20,69 %) мали інші супутні захворювання. Їх спектр був надзвичайно широкий і охоплював патологію практично всіх органів і систем:

- хвороби серця і судин (крім есенціальної гіпертензії) – 4 хворих (4,60 %);
- захворювання та синдроми ураження нервової системи – 5 хворих (5,75 %);
- хвороби органів травлення – 1 хворий (1,15 %);
- ендокринні захворювання – 6 хворих (6,90 %) (у т.ч. цукровий діабет – 4 (4,60 %));
- ревматоїдний артрит – 1 хворий (1,15 %);
- залізодефіцитна анемія – 1 хворий (1,15 %).

Найбільш широко були представлені такі поширені захворювання, як: ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка, цукровий діабет.

Різні захворювання і синдроми ураження нервової системи в анамнезі відзначені у 5 хворих. Найчастіше це були дисциркуляторна енцефалопатія, судомний синдром, САК в анамнезі. «Сімейні» аневризми виявлено у 2 хворих: в 1 випадку аневризма була у одного з батьків, у 1 випадку – у рідної сестри. У 1 хворої крововилив з аневризми розвинувся на тлі вагітності у строк 17 тижнів.

Виявлені такі фактори ризику розвитку САК:

- наявність у сімейному анамнезі САК у родичів – у 2 (2,30 %) пацієнтів;

- наявність в анамнезі шкідливих звичок: паління – у 22 (50 %) чоловіків і 7 (18,28 %) жінок; зловживання алкоголем – у 5 (11,36 %) чоловіків і 1 (2,33 %) жінки;
- наявність в анамнезі есенціальної гіпертензії – у 17 (38,64 %) чоловіків і 26 (60,47 %) жінок;
- атеросклероз та гіперхолестеринемія – у 10 жінок та 14 чоловіків (23,26 і 31,82 % відповідно) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Фактори ризику розвитку САК

Фактори	Кількість жінок	Відсоток	Кількість чоловіків	Відсоток
Наявність у сімейному анамнезі САК у родичів	1	2,33 %	1	2,27 %
Наявність в анамнезі шкідливих звичок: паління	7	18,28 %	22	50,00 %
Наявність в анамнезі шкідливих звичок: зловживання алкоголем	1	2,33 %	5	11,36 %
Наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби	26	60,47 %	17	38,64 %
Атеросклероз та гіперхолестеринемія	10	23,26 %	14	31,82 %

Розподіл пацієнтів за типом субарахноїдального крововиливу відбувався таким чином: 38 пацієнтів мали ізольований тип САК (43,68 %), 29 пацієнтів мали субарахноїдально-вентрикулярний крововилив (33,33 %), у 14 пацієнтів діагностовано субарахноїдально-паренхіматозний крововилив (16,09 %) та у 6 – субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив (6,90 %). Таким чином, переважає ізольований тип САК у наведеній вибірці пацієнтів (табл. 2.7).

Типи субарахноїдального крововиливу

Тип	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості, %
Ізольований САК	38	43,68 %
САПК (субарахноїдально-паренхіматозний крововилив)	14	16,09 %
САВК (субарахноїдально-вентрикулярний крововилив)	29	33,33 %
САПВК (субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив)	6	6,90 %
Усього	87	100,0 %

Частіше спостерігались такі прояви (табл. 2.8): гострий головний біль у 50 пацієнтів (57,47 %), м'язові тонічні симптоми у 48 чоловік (55,17 %), загальна гіперестезія та реактивні больові симптоми у 41 та 40 хворих відповідно (47,13 % та 45,98 %). Майже четверта частина хворих скаржилася на нудоту і блювоту (27,59 %), короткочасну втрату свідомості (27,59 %), а судомні напади відбувалися у 13 пацієнтів (14,94 %). У 54 хворих виник вазоспазм (62,07 %), також була діагностована віддалена (вторинна) ішемія (31,03 %), руховий дефіцит на фоні вторинної ішемії спостерігався у 16 (18,39 %), четверо хворих мали серед ускладнень мовні порушення (4,6 %), набряк головного мозку розвинувся у 7 осіб (8,05 %). Гідроцефалію мали 15 осіб (17,24 %), повторний крововилив був діагностований лише у 3 хворих (3,45 %).

Характер проявів у обстежених пацієнтів на САК

Ускладнення	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості, %
Головний біль	50	57,47 %
Нудота / блювота	24	27,59 %
Реактивні больові симптоми	40	45,98 %
Загальна гіперестезія	41	47,13 %
М'язові тонічні симптоми	48	55,17 %
Судомний напад	13	14,94 %
Короткочасна втрата свідомості	24	27,59 %
Руховий дефіцит	16	18,39 %
Мовні порушення	4	4,60 %
Вазоспазм	54	62,07 %
Віддалена (вторинна) ішемія	27	31,03 %
Гідроцефалія	15	17,24 %
Набряк головного мозку	7	8,05 %
Повторний крововилив	3	3,45 %

Розподіл хворих за вираженістю обсягу крововиливу і наявністю крові у шлуночках головного мозку згідно з модифікованою шкалою Fisher представлено у таблиці 2.9. У 34 пацієнтів не була виявлена кров у субарахноїдальному просторі (39,08 %), у 22 осіб у субарахноїдальному просторі діагностовано дифузний або вертикальний шар крові до 1 мм завтовшки (25,29 %), що відповідає 1 та 2 ступіню вираженості крововиливу відповідно. Ще у 17 хворих було знайдено локалізований тромб і / або вертикальний тромб більше 1 мм і у 14 пацієнтів був найбільш масивний крововилив – кров була розташована інтрацеребрально або вентрикулярно з дифузним або відсутнім субарахноїдальним тромбом (16,09 %), що відповідає 3 та 4 ступеням субарахноїдального крововиливу.

Таблиця 2.9

Розподіл хворих за вираженістю обсягу крововиливу і наявністю крові у шлуночках головного мозку згідно з модифікованою шкалою Fisher

Ступінь	Кількість пацієнтів	Відсоток від загальної кількості
1	34	39,08 %
2	22	25,29 %
3	17	19,54 %
4	14	16,09 %
Усього	87	100,0 %

Розподіл хворих за ступенем тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки САК наведено у таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Розподіл хворих за ступенем тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки тяжкості САК (WFNS)

Ступінь	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості
1	33	37,93 %
2	37	42,53 %
3	14	16,09 %
4	2	2,30 %
5	1	1,15 %
Усього	87	100,0 %

Більшість хворих наведеної вибірки мали найлегший ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією Всесвітньої організації нейрохірургів – 33 пацієнти (37,93 %),

що відповідає 15 балам за шкалою ком Глазго та відсутність рухового та мовного дефіциту. Другий ступінь тяжкості діагностований у 37 осіб (42,53 %), що становить 13-14 балів за шкалою ком Глазго та відсутність рухового і мовного дефіциту. Наступна велика когорта пацієнтів належить до 3 ступеня тяжкості – 14 хворих (16,09 %), вони мали 13-14 балів за шкалою ком Глазго та певний ступінь вираженості рухового і / або мовного дефіциту. Дві людини були віднесені до 4 ступеня тяжкості (2,30 %) із 7-12 балами за шкалою ком Глазго та наявністю / відсутністю рухового і / або мовного дефіциту. Один хворий (1,15 %) належав до категорії крайнього 5 ступеня тяжкості із 4-6 балами за шкалою ком Глазго та наявністю / відсутністю рухового і / або мовного дефіциту.

Розподіл хворих за ступенем тяжкості згідно зі шкалою Hunt & Hess представлено у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Розподіл хворих за ступенем тяжкості згідно шкали Hunt & Hess

Ступінь	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості
1	34	39,08 %
2	36	41,38 %
3	14	16,09 %
4	3	3,45 %
5	-	0,00 %
Усього	87	100,00 %

Таким чином, згідно з класифікацією Hunt & Hess у даній когорті 34 пацієнти (39,08 %) не мали симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. Найбільша кількість пацієнтів належала до 2 ступеня тяжкості – 36 осіб (41,38 %) із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту

(крім паралічу черепних нервів). Сонливість, оглушення або легкий вогнищевий дефіцит та 3 ступень тяжкості діагностовано у 14 хворих (16,09 %). Тяжкий стан у вигляді сопору, помірного або важкого геміпарезу з ранньою децеребраційною ригідністю, вегетативними розладами виявлено у 3 хворих (3,45 %). Вкрай важкий стан і 5 ступень тяжкості із глибокою комою, децеребраційною ригідністю та термінальним станом не виявлено у жодного пацієнта.

Розподіл хворих за шкалою результатів GOSE наведено у таблиці 2.12.

Таблиця 2.12

Розподіл хворих за шкалою результатів GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended)

Ступінь	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості
3	1	1,15 %
4	10	11,49 %
5	16	18,39 %
6	28	32,18 %
7	32	36,78 %
Усього	87	100,00 %

Згідно зі шкалою результатів GOSE одна людина (1,15 %) з 3 ступенем має нейром'язову неспроможність: пацієнт у свідомості, однак важка неврологічна симптоматика змушує продовжувати лікування у відділенні реанімації. Виявлено, що 10 хворих (11,49 %) із 4 ступенем тяжкості мають важку неспроможність: є грубий неврологічний дефект, через який пацієнтам необхідний сторонній догляд. Помірна несамостійність: психічний статус у межах норми, при цьому пацієнти не можуть виконувати низку необхідних дій та потребують амбулаторного спостереження діагностовано у 16 хворих (18,39 %), що відповідає 5 ступеню. Легка несамостійність: психічний статус у межах норми, хворі самі себе обслуговують, самі рухаються або зі сторонньою підтримкою. проте потребують спеціального працевлаштування (виявлено

у 28 осіб (32,18 %) із 6 ступенем тяжкості). Сприятливе відновлення: пацієнти поступово повертаються до колишнього життя, є незначні неврологічні порушення, пересуваються самостійно (демонструє найчисельніша когорта хворих – 32 людини (36,78 %) у групі 7 ступеня тяжкості).

Розподіл пацієнтів згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Розподіл пацієнтів згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter)

Сумарний бал	Кількість пацієнтів, осіб	Відсоток від загальної кількості
0	23	26,44 %
1	25	28,74 %
2	28	32,18 %
3	10	11,49 %
4	1	1,15 %
Усього	87	100,00 %

Відсоток вірогідності прогнозу САК складає 78–80 % успішного результату, згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter), мали 76 хворих із балами від 0 до 2 (87,36 %), тобто найбільша кількість хворих. Три бали та 65–67 %, менш успішний результат, продемонстрували 10 хворих (11,49 %). У одного хворого (1,15 %) нараховано 25 %, несприятливий результат та сумарні 4 бали.

Оперативне лікування було проведено 40 хворим (46,00 %), консервативна терапія відповідно застосовувалася для 47 хворих (54,00 %). Середня тривалість стаціонарного лікування склала 17,64 ліжко-днів.

Ведення хворих і консервативну медикаментозну терапію проводили за загальними принципами, прийнятими для лікування хворих у гострій стадії крововиливу [156].

Хворі без супутніх ускладнень перебували в палаті інтенсивної терапії інсультного центру та нейрохірургічного відділення.

У передопераційному періоді основними завданнями були: профілактика рецидиву САК, профілактика і лікування судинного спазму та ішемії мозку, боротьба з набряком мозку, нормалізація і стабілізація основних фізіологічних показників. Основними методами профілактики повторного крововиливу були: проведення операційного лікування, охоронний режим, аналгезія і седація при проведенні всіх маніпуляцій, профілактика коливань артеріального тиску і артеріальної гіпертензії (систоличний АТ на рівні 120-150 мм рт ст). З метою профілактики гіпотензії підтримували нормоволемічний або помірний гіперводемичний стан (центральний венозний тиск 6-12 см вод. ст.), для чого використовували колоїдні та кристалоїдні розчини. Для профілактики і терапії церебрального ангіоспазму та ішемії мозку застосовували німодипін (німотоп). Препарат призначали в таблетованій формі по 60 мг кожні 4 години per os або у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії. У ряді випадків застосування препарату доводилося припиняти через розвиток стійкої артеріальної гіпотонії. Для боротьби з наслідками спазму здійснювали заходи, спрямовані на підтримку нормальної перфузії мозку – профілактику гіпотензії та гіповолемії, підтримували електролітний баланс, знижували внутрішньочерепний тиск.

Лікування набряку мозку осмодіуретиками в поєднанні з салуретиками проводили при клінічних і КТ ознаках наростаючого набряку мозку, що загрожували розвитком дислокаційного синдрому; підвищенні значень внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) (у разі проведення моніторингу) > 15 мм рт. ст., що не знижується на тлі седації і / або аналгезії; рівні Na плазми крові <150 ммоль / л (контроль електролітів крові не рідше 2 разів / добу).

У післяопераційному періоді на перший план виходили профілактика і лікування ішемії та набряку мозку, а також різних соматичних ускладнень.

З метою профілактики та лікування ангіоспазму, ішемії мозку продовжували введення німодипіну. Лікування частини хворих проводили в умовах моніторингу ВЧТ.

2.2 Клінічні методи обстеження пацієнтів

Оцінку неврологічного статусу проводили згідно з традиційними рекомендаціями [157, 158].

Досліджували анамнез захворювання та скарги хворого.

Неврологічний статус хворого: оцінювали вищі мозкові функції, свідомість та її порушення; когнітивні функції – орієнтація в часі та місці, психічна активність, увага, мова, праксис, гнозис.

Функції ЧМН:

I п. – Нюховий нерв: аносмія, нюхова агнозія та нюхові галюцинації.

II п. – Зоровий нерв: дослідження гостроти зору за допомогою діагностичних таблиць, геміанопсія.

III п. – Окоруховий нерв: рухи очних яблук догори, всередину, вниз та функції акомодатції.

IV п. та VI п. – Блоковий нерв та відвідний нерв: рухи очних яблук вниз та в сторони.

V п. – Трійчастий нерв: зміна чутливості у зонах іннервації гілками трійчастого нерва з обох сторін. Болючість при надавлюванні на точки виходу гілок нерва. Порушення з боку жувальних м'язів.

VII п. – Лицевий нерв: обличчя симетричне, порушення з боку мимічної мускулатури. Лагофталм, симптом Белла, тик, фібриляції, фасцикуляції мимічних м'язів. Гіперакузія, порушення смаку на передніх двох третинах язика, сухість у роті.

VIII п. – Вестибулярно-слуховий нерв: зниження слуху, шум у вухах, слухові галюцинації, запаморочення.

IX п. та X п. – Язикомо-глотковий нерв та блукаючий нерв: фонація, ковтання та смак на задній третині язика. Розлади дихання та серцевої діяльності.

XI п. – Додатковий нерв: здатність підвести плечі, повороти голови в сторони.

XII п. – Під'язиковий нерв: розташування язика по середній лінії, порушення рухливості язика, атрофії м'язів та фібрилярні скорочення.

Рухова функція кінцівок та рефлекси: перевіряємо активні та пасивні рухи в кінцівках. М'язову силу в усіх групах м'язів верхніх і нижніх кінцівок та оцінюємо за балами від 0 - 5 балів. М'язовий тонус верхніх і нижніх кінцівок. Досліджуємо рефлекси: сухожилльні рефлекси (карпорадіальний, біціпітальний, триціпітальний, колінний та ахіллів) з обох сторін, їх жвавність; черевні рефлекси (верхній, середній та нижній), підошовні рефлекси. Патологічні пірамідні рефлекси: Бабінського, Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Штрюмпеля, Чедока, Россолімо верхнього та нижнього. Субкортикальні рефлекси: Марінеску-Радовічі, хоботковий, назо-лабіальний Аствацатурова. Патологічні рухові феномени: гіперкінези, тремор кінцівок та голови.

Координаторна функція: мозочкова, сенситивна атаксія, хода, статика (проба Ромберга), пальце-носова та п'ятково-колінна проби.

Чутлива функція: дослідження поверхневої та глибокої чутливості. Менінгеальні симптоми: реактивні больові феномени; точки Керера з обох сторін, симптом Пулатова, больовий феномен Бехтерева, симптом Менделя. Ригідність м'язів потилиці – при згинанні голови, симптом Керніга з обох сторін, симптом Брудзинського (верхній, середній та нижній) з обох сторін.

З боку вегетативної системи: колір шкіри, дермографізм, гіпергідроз.

Також стан хворих оцінювали за відповідними шкалами при САК.

Шкала коми Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) – шкала для оцінки ступеня порушення свідомості та коми дітей старше 4 років і дорослих. Шкала була опублікована в 1974 році Грехемом Тіздейлом і Б. Дж. Дженет, професорами нейрохірургії Інституту неврологічних наук університету Глазго.

Шкала складається з трьох тестів, що оцінюють реакцію відкривання очей (E), а також мовні (V) і рухові (M) реакції. За кожен тест нараховується певна кількість балів. У тесті відкривання очей від 1 до 4, в тесті мовних реакцій від 1 до 5, а в тесті на рухові реакції від 1 до 6 балів. Таким чином, мінімальна кількість балів – 3 (глибока кома), максимальна – 15 (ясна свідомість).

Шкала результатів Глазго (англ. Glasgow Outcome Scale, GOSE) широко застосовується в медицині, дозволяє оцінити якість життя постраждалих після черепно-мозкової травми з урахуванням соціальної активності та залишкових психоневрологічних порушень [159].

Також використовували узагальнюючу класифікаційну шкалу для оцінки прогнозу результату САК C.S. Ogilvy et B.S. Carter і таблицю оцінки прогнозів САК (табл. 2.15 та 2.16) [160].

Таблиця 2.15

Узагальнююча класифікаційна шкала для оцінки прогнозу результату САК C.S. Ogilvy et B.S. Carter

Критерії	Бали
Вік старше 50 років	1
Згідно зі шкалою Ханга-Хеса 4 чи 5 балів	1
Згідно зі шкалою Фішера 3 чи 4 бали	1
Мозкова аневризма більше 10 мм	1
Мозкова аневризма вертебробазилярного басейну розміром 25 мм	1

Таблиця 2.16

Оцінка прогнозу результату САК

Сума балів згідно з критеріями	Відсоток вірогідності прогнозу САК
0–2	78–80 %, успішний результат
3	65–67 %, менш успішний результат
4–5	25 %, несприятливий результат

Крім того, клінічний моніторинг проводився із урахуванням тяжкості стану хворих при надходженні, оцінювали за класифікацією Hunt і Hess [161], що характеризує наявність і вираженість менінгеальних знаків, фокального неврологічного дефіциту, рівня зміни свідомості. Відповідно до цих показників виділено 5 ступенів тяжкості.

Шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS) [162] розроблена на основі критичного аналізу прогностичної цінності параметрів, що використовуються в шкалі Ханта-Хеса, крім того, в неї ввели оцінку рівня свідомості за шкалою коми Глазго [159].

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м)}^2$. Середній ІМТ склав $26,66 \pm 0,32 \text{ г/м}^2$. Причому надлишкова вага виявилася у 67 хворих (77,00%).

2.3 Інструментальні методи дослідження

Суттєвим доповненням для вирішення поставлених завдань була оцінка структурних характеристик головного мозку і лікворовмісних просторів, що проводилася за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (рентгенівський комп'ютерний томограф «Toshiba» Asteon Super 4).

Оцінка даних проводилася за єдиною методикою [163]. Методологія оцінки томограм полягала у «визначенні рівня зрізу» мозку на підставі ідентифікації анатомічних утворень відповідно заданим площинам дослідження і виявлення томографічних феноменів, що дають інформацію про характер патологічних змін головного мозку. До числа таких феноменів належать: зміна щільності речовини головного мозку (вогнищева та дифузна), розмірів і конфігурації лікворовмісних просторів мозку, наявність і ступінь поширення місцевого і загального набряку головного мозку. Аналіз томографічної картини включав загальну візуальну оцінку і визначення кількісних показників. Враховувалися розміри, кількість і локалізація вогнищ зміненої щільності, що виявляються на послідовних зрізах у динаміці, а також наявність дифузної зміни щільності білої речовини в перивентрикулярних зонах і семіовальних центрах. Для вимірювання щільності речовини головного мозку використовували умовні одиниці щільності за шкалою Hounsfield.

Розповсюдження крові по субарахноїдальним просторам було оцінене з використанням класифікації Sano [164]: Ступінь 0 – відсутність візуалізації крововиливу; ступінь 1 – наявність крові в параселярній ділянці; ступінь 2 – кров у параселярній ділянці та цистернах стовбура; ступінь 3 – кров у параселярній ділянці,

цистернах стовбура і латеральній борозні; ступінь 4 – кров у всіх базальних цистернах і латеральній борозні.

Для характеристики масивності крововиливу застосовувалась градаційна шкала Fisher [165] – система оцінки тяжкості крововиливу за даними комп'ютерної томографії.

Для оцінки клініко-анатомічної форми крововиливу використовували класифікацію Лебедева В. В. [166], в якій також враховується наявність або відсутність дислокаційного синдрому.

Пацієнтам, у яких розвинувся неврологічний дефіцит, проводилась магнітно-резонансна томографія головного мозку із використанням магнітно-резонансного томографа і_Open 0.36T, що використовує постійний магніт із вертикальним магнітним полем напруженістю 0,36 Тесла. Магнітна система томографа і_Open 0.36T створює магнітне поле з найвищою однорідністю 5ppm (V_{rms}) в сфері діаметром 40 см, що забезпечує отримання достовірних даних без спотворень на усій ділянці дослідження. Потужна радіочастотна система з РЧ-підсилювачем потужністю до 6 кВт у поєднанні з потужною градієнтною системою забезпечують оптимальні для МР томографа значення градієнта в межах від 11 до 30 мТ/м і швидкістю нарощування від 55 до 120 мТ/м/мс, що дозволяє отримувати радіочастотні імпульси оптимальної форми і дає більшу гнучкість при формуванні необхідних послідовностей.

Для проведення ангіографічного дослідження використовували ангіографічний комплекс AXIOM Artis MR «Siemens». Кожному хворому проводилось селективне дослідження всіх судинних басейнів через феморальний доступ за методикою Сельдингера. Оцінювалися всі фази кровотоку. Обробка графічної інформації здійснювалась з використанням програмного забезпечення ангіографа. У разі нетипової топографії АА дослідження проводилось у режимі ротації для уточнення просторової орієнтації виявленої АА. Ангіографічна характеристика артеріального спазму проводилась з використанням програмного забезпечення ангіографічного комплексу (при наявності звуження просвіту артерій більше 50%) і кількісної методики оцінки діаметра церебральних артерій (визначення співвідношення діаметра вимірюваної ділянки артерії – сегменти А1, М1, супраклиноїдна частина ВСА на відстані 0,5 см від

розвилки ВСА – до діаметру тієї ж ділянки артерії в нормі). Для характеристики поширеності та вираженості звуження просвіту артерій використовували класифікацію Крилова В. В. зі співавторами. [167].

2.4 Лабораторні методи дослідження

Натрій та калій у сироватці крові пацієнтів визначався фотометричним та турбодіметричним методами.

Визначення концентрації калію в сироватці крові турбодіметричним методом без депротейнування передбачало, що при взаємодії іонів калію з іонами тетрафенілбората в лужному середовищі утворювалась стабільна суспензія. Каламутність суспензії, виміряна при довжині хвилі 578 нм, пропорційна концентрації іонів калію в досліджуваному зразку. Лінійність методу: 1,0-10,0 ммоль/л. Нормальні значення: сироватка крові дорослого – 3,5-5,1 ммоль/л. Концентрація калію стабільна протягом 24 годин при температурі від +2 до +80 С, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові [168].

Визначення концентрації натрію в сироватці крові колориметричним методом передбачало, що натрій, який міститься у досліджуваному зразку, зв'язується з осаджуючим реагентом. Іони осаджуючого розчину, що залишилися, утворюють забарвлений комплекс з тіогліколятом. Концентрація натрію пропорційна різниці між контрольною (без преципітації) та дослідною пробами. Лінійність методу: 1,0–250 ммоль/л. Нормальні значення: сироватка крові дорослого – 136-145 ммоль/л. Концентрація натрію стабільна протягом 24 годин при температурі +2 – +80 С, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові [168].

Метод визначення гематокриту (за методом Уінтроба) – кров, попередньо позбавлену здатності згортатися, центрифугували протягом 10 хв при 1000 g (g – прискорення вільного падіння) в стандартній пробірці малого діаметра для визначення гематокриту. Клітини крові, питома вага яких вище, ніж питома вага плазми, осідали на дно. Підрахувавши відношення формених елементів до обсягу цільної крові (в пробірці), визначали гематокрит [169].

Дослідження вмісту копептину крові проводилося імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі TEKAN Austria GmbH з використанням комерційних тест-систем відповідно до інструкцій. Дослідження проводилися на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діагностичесікій центр «МЕДЛАЙФ-БІО». Для визначення копептину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Coreptin (Human) ELISA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, U.S.A.

У цьому наборі використовувався принцип ферментативно-пов'язаного аналізу на сорбенти (ELISA) на підставі подвійних («сендвіч») мічених антитіл для визначення копептину людини (MRproADM). На першому етапі в лунки планшета, на яких попередньо сорбовані моноклональні антитіла до копептину (MRproADM), додавали зразок, що містить копептин людини (MRproADM), і проводили інкубацію. Після цього для формування імуного комплексу вносили антикопептин антитіла (анти-MRproADM) мічені біотином та пов'язані з стрептавідин-HRP. Далі проводилась інкубація і видалення з розчину ферментів, які не прореагували, шляхом багаторазового промивання планшета для аналізу. На наступному етапі додавались хромогенні субстрати А і В. Після чого розчин став синього кольору, а потім змінив колір на жовтий під впливом кислоти. Кольоровий градієнт розчину і концентрація копептину людини (MRproADM) пов'язані позитивною кореляцією. Один тип антитіл до пептиду (біотиніліруваний пептид) іммобілізується на внутрішніх поверхнях комірок планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули копептину і MRproADM знаходиться у наборі у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрину із стрептавідином, що має високу спорідненість до біотину. Після інкубації та промивань у комірки вносили кон'югат пероксидази із стрептавідином, інкубували, промивали, вносили субстрат і вимірювали активність зв'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів. Комплект реагентів: 1. Стандарт (1600 нг / л) – 0,5 мл. 2. Розчин для розведення стандарту – 3 мл. 3. Стрипирований планшет для ІФА – 12 стрипів по 8 лунок. 4. Розчин стрептавідин-пероксидази хрину – 6 мл. 5. Буфер для відмивання концентрату (30x) – 20 мл. 6. Анти-СРР антитіла мічені біотином – 1 мл. 7. Хромогенний розчин А – 6 мл. 8. Хромогенний розчин В – 6 мл.

9 Стоп -реагент – 6 мл. 10. Інструкція – 1. 11. Плівка для заклеювання планшета – 2. 12. Пакет з ZIP-замком – 1. Обладнання: фотометр імуноферментний з довжиною хвилі 450 нм. Аналіз проводився з використанням безпосередньо нерозведених зразків сироватки або плазми крові. Для дослідження даних параметрів забір крові проводився вранці натщесерце із ліктьової вени в поліетиленові пробірки (епендорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при температурі +37 °С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 °С протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв. при 1500 обертах на хвилину, відокремлювали супернатант й розливали у пробірки типу «Епендорф». Допускалось зберігання зразків при температурі -2-8°C, якщо аналіз проводиться протягом 24 годин після їхнього забору. Для більш тривалого зберігання зразки необхідно було заморозити й зберігати при температурі не вище -70°C. Облік результатів проводився з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, дані калібрувальних розчинів вводились у процесор «оптична щільність/концентрація». Оптичну щільність зразків визначали на рідері, встановлюючи нульове поглинання на комірці зі стандартом 0.

2.5 Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів прикладних програм «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7) «Microsoft Excel 2013», «SPSS 17». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

З метою виключення впливу характеру розподілу досліджуваних величин, виражених у кількісних шкалах, перевагу віддавали непараметричним статистичним методам аналізу (для перевірки гіпотези про нормальність розподілу варіантів, виражених у кількісній шкалі, застосовували критерії Шапіро-Уїлкса). Фінальні цифрові дані представляли у вигляді: середнє значення \pm стандартна помилка середньої величини (95% довірчий інтервал).

У разі нормального розподілу використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу з подальшим використанням Newman-Keuls, враховуючи множинність порівнянь. У тих випадках, коли розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричні – критерій Kruskal-Wallis H з подальшим порівнянням по Games-Howell.

Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Кендала.

Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частот показників, які трапляються, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу чинника. Згідно зі схемою дисперсійного аналізу проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (девіат, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення F таблиці Фішера для рівня значущості 0,05.

Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Найбільше значення площі під ROC-кривою характеризувало найвищу діагностичну цінність показника (найкраще співвідношення між чутливістю і специфічністю щодо досліджуваного явища). ROC-аналіз здійснювали для оцінки кількості ускладнень залежно від рівня копептину.

Для визначення взаємозв'язку між сукупністю незалежних перемінних (факторів) і залежною перемінною, базуючись на результатах кореляційного аналізу та отриманих регресійних рівняннях при проведенні простої регресії, використовували процедуру множинного покрокового регресійного аналізу.

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю, Полковников А. Ю. Факторы риска и клинические особенности течения субарахноидального кровоизлияния у лиц разных возрастных групп // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2014. №3 (9). С.28-33.
2. Полковнікова К. Ю. Особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу у гострому періоді захворювання. // Актуальні проблеми сучасної медицини / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018. Т.18, вип. 4 (64). С.47-58.
3. Полковнікова К. Ю. Особливості показників клінічних оціночних шкал в гострому періоді субарахноїдального крововиливу аневризматичного та спонтанного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики». (м. Львів, 21-22 грудня 2018 р.). С. 60-62.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ КОПЕПТИНУ ПРИ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОМУ КРОВОВИЛИВІ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

3.1 Клініко-прогностичне значення сироваткового рівня копептину при субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу

Незважаючи на існуючі дані про копептин при різних патологічних станах, необхідна подальша оцінка рівня цього маркера саме у пацієнтів на САК із визначенням його чутливості та специфічності стосовно прогнозу та дослідження взаємозв'язку з різними клінічними, лабораторними та нейровізуалізаційними показниками для розширення уявлення щодо його ролі в патогенезі САК та відповідно до своєчасності діагностики та прогнозування перебігу захворювання.

Для цього проведено ROC-аналіз в рамках оцінки діагностичної інформативності сироваткових значень копептину у визначенні ризику розвитку ускладнень у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив.

3.1.1 Можливості ROC-аналізу при оцінці діагностичної інформативності рівня копептину крові в рамках детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень при крововиливі в підпаутинний простір

Отримані під час дослідження дані свідчили, що сукупність ускладнень САК була діагностована у 27 (32,90 %) пацієнтів, у 55 пацієнтів поєднання описаних у попередньому розділі ускладнень верифіковано не було.

Зазначені субкогорти не відрізнялися за клініко-демографічними і гендерними характеристиками, при цьому сироватковий рівень копептину в групі пацієнтів з поєднаними ускладненнями САК статистично значимо перевищував такий у групі пацієнтів без ускладнень на 44,20 % (0,738 (0,667–0,800) нг/мл проти 0,419 (0,347–0,549), $p < 0,01$), що стало обґрунтуванням доцільності визначення точки

відсікання значення сироваткового рівня копептину для прогнозування ускладнень у пацієнтів із САК з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності.

У зв'язку з цим задля виявлення предикторної здатності та діагностичної можливості біомаркера копептину (CT-proAVP – C-terminal pro-atrial vasopressin) в рамках прогнозу розвитку ускладнень при САК (вторинна ішемія, ангіоспазм) проведено ROC-аналіз із розрахунком Cutt_off value (оптимальної точки поділу, порогова величина), яка є найбільш адекватною точкою відсікання однієї групи від іншої. Це діагностичний метод у вигляді моделі бінарного класифікатора, який дозволяє шляхом графічного аналізу оцінити співвідношення пари «чутливість - неспецифічність» для потенційного маркера.

При цьому має значення як площа під ROC-кривою (Receiver Operating Characteristic Curve), інтегральна міра діагностичної ефективності, так і вибір оптимального порогового значення для забезпечення найкращих показників чутливості та специфічності.

Аналізували такі параметри: AUC (area under curve) – площа під кривою (характеризує діагностичну цінність показника (0,9-1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже хороша; 0,7-0,8 – хороша, 0,6-0,7 – середня, 0,6 і менше – незадовільна)), чутливість і специфічність тесту, критичні значення («cut-off point») показників.

ROC-криву будували не за значенням предиктора (концентрація глікопептидного С-кінцевого фрагмента попередника аргінін-вазопресину), а за значенням наявності ускладнень.

Змінюючи поріг відсікання (від 0 до 1 з фіксованим кроком), отримали набір точок (X – чутливість, Y – неспецифічність (1-специфічність)), які представлені на рисунку 1.

Для коректної дефініції оптимального порогу відсікання визначили максимальну суму чутливості та специфічності моделі ($\max (Se + Sp)$) і мінімальну модульну різницю між ними ($\min |Se - Sp|$).

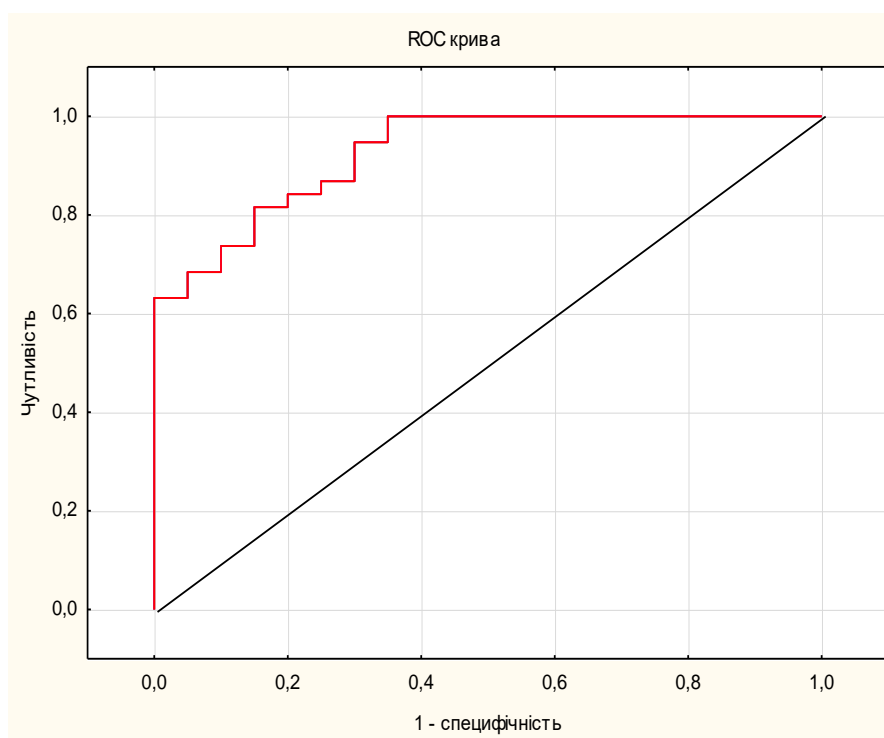


Рис. 3.1. ROC-крива для оцінки діагностичної цінності сироваткового рівня копептину в детекції ризику ускладнень у пацієнтів із САК.

Згідно з отриманими даними точка відсікання першого способу була 0,560 нг/мл, а другого - 0,605 нг/мл. Таким чином, найкраще оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо прогнозування неврологічних ускладнень при САК було 0,605 нг/мл (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Координати кривої для визначення оптимального порогового діагностичного значення концентрації копептину в рамках детермінування групи хворих з високим ризиком розвитку ускладнень САК

Позитивне, якщо більше або дорівнює	Чутливість	1 - специфічність	Специфічність	Se+Sp	Se-Sp
0,2130	1,000	0,982	0,018	1,018	0,982
0,2277	1,000	0,964	0,036	1,036	0,964
0,2539	1,000	0,945	0,055	1,055	0,945

Подовження табл. 3.1

0,2696	1,000	0,927	0,073	1,073	0,927
0,2752	1,000	0,909	0,091	1,091	0,909
0,2851	1,000	0,891	0,109	1,109	0,891
0,2925	1,000	0,873	0,127	1,127	0,873
0,2964	1,000	0,855	0,145	1,145	0,855
0,3130	1,000	0,836	0,164	1,164	0,836
0,3270	1,000	0,818	0,182	1,182	0,818
0,3294	1,000	0,800	0,200	1,2	0,8
0,3340	1,000	0,782	0,218	1,218	0,782
0,3416	1,000	0,764	0,236	1,236	0,764
0,3483	1,000	0,745	0,255	1,255	0,745
0,3505	1,000	0,727	0,273	1,273	0,727
0,3522	1,000	0,709	0,291	1,291	0,709
0,3535	1,000	0,673	0,327	1,327	0,673
0,3578	1,000	0,655	0,345	1,345	0,655
0,3679	1,000	0,636	0,364	1,364	0,636
0,3744	1,000	0,618	0,382	1,382	0,618
0,3758	1,000	0,600	0,400	1,4	0,6
0,3772	1,000	0,582	0,418	1,418	0,582
0,3789	1,000	0,564	0,436	1,436	0,564
0,3916	1,000	0,545	0,455	1,455	0,545
0,4093	1,000	0,527	0,473	1,473	0,527
0,4173	1,000	0,509	0,491	1,491	0,509
0,4204	1,000	0,491	0,509	1,509	0,491
0,4251	1,000	0,473	0,527	1,527	0,473
0,4352	1,000	0,455	0,545	1,545	0,455
0,4478	1,000	0,436	0,564	1,564	0,436
0,4671	1,000	0,400	0,600	1,6	0,4

Подовження табл. 3.1

0,4832	1,000	0,382	0,618	1,618	0,382
0,4873	1,000	0,364	0,636	1,636	0,364
0,4955	1,000	0,345	0,655	1,655	0,345
0,5057	1,000	0,327	0,673	1,673	0,327
0,5113	1,000	0,309	0,691	1,691	0,309
0,5166	0,963	0,291	0,709	1,672	0,254
0,5293	0,963	0,273	0,727	1,69	0,236
0,5421	0,963	0,255	0,745	1,708	0,218
0,5472	0,926	0,255	0,745	1,671	0,181
0,5528	0,926	0,236	0,764	1,69	0,162
0,5600	0,926	0,218	0,782	1,708	0,144
0,5647	0,889	0,218	0,782	1,671	0,107
0,5786	0,889	0,182	0,818	1,707	0,071
0,5965	0,852	0,182	0,818	1,67	0,034
0,6020	0,852	0,164	0,836	1,688	0,016
0,6048*	0,852	0,145	0,855	1,707	-0,003
0,6076	0,815	0,145	0,855	1,67	-0,04
0,6133	0,815	0,127	0,873	1,688	-0,058
0,6325	0,778	0,127	0,873	1,651	-0,095
0,6570	0,778	0,109	0,891	1,669	-0,113
0,6799	0,741	0,109	0,891	1,632	-0,15
0,6932	0,741	0,091	0,909	1,65	-0,168
0,6945	0,741	0,073	0,927	1,668	-0,186
0,6990	0,741	0,055	0,945	1,686	-0,204
0,7042	0,704	0,055	0,945	1,649	-0,241
0,7062	0,704	0,036	0,964	1,668	-0,26
0,7075	0,667	0,018	0,982	1,649	-0,315
0,7095	0,667	0	1,000	1,667	-0,333

Подовження табл. 3.1

0,7128	0,630	0	1,000	1,63	-0,37
0,7167	0,593	0	1,000	1,593	-0,407
0,7268	0,556	0	1,000	1,556	-0,444
0,7363	0,519	0	1,000	1,519	-0,481
0,7397	0,444	0	1,000	1,444	-0,556
0,7445	0,407	0	1,000	1,407	-0,593
0,7508	0,370	0	1,000	1,37	-0,63
0,7627	0,333	0	1,000	1,333	-0,667
0,7851	0,296	0	1,000	1,296	-0,704
0,7997	0,259	0	1,000	1,259	-0,741
0,8049	0,222	0	1,000	1,222	-0,778
0,8325	0,185	0	1,000	1,185	-0,815
0,8702	0,148	0	1,000	1,148	-0,852
0,8872	0,111	0	1,000	1,111	-0,889
0,9031	0,074	0	1,000	1,074	-0,926
1,0867	0,037	0	1,000	1,037	-0,963
2,2570	0	0	1,000	1	-1

Як видно з даних таблиці, значення копептину вище 0,605 нг/мл викликають незначне підвищення специфічності при істотному зниженні чутливості, при цьому значення менше 0,605 нг/мл призводять до підвищення ймовірності помилок II роду.

Таким чином, отримана і статистично обґрунтована порогова величина, як неінвазивний достовірний маркер, асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень у пацієнтів із САК.

Згідно з результатами таблиці 3.2, використаний як предиктор копептин має площу під ROC-кривою більше 0,5 ($AUC = 0,95$), що, разом з оцінкою довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5-0,9), говорить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення.

Параметри площі під ROC-кривою для копептину при САК

Площа	Стд. помилка ^a	Асимптотична значимість ^b	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			Нижній рівень	Верхній рівень
0,947	0,022	0,001	0,904	0,991

Примітка: а. У непараметричному випадку; б. Нульова гіпотеза: справжня площа = 0.5.

Таким чином, можна розподілити пацієнтів з урахуванням вихідного рівня копептину і за значенням розрахованої ймовірності наявності ускладнень при САК. При цьому необхідно порівнювати розраховану ймовірність з оптимальною точкою поділу (ймовірності), при якій співвідношення чутливості та специфічності оптимальне.

Після розрахунку чутливості та 1-специфічності при кожному значенні предиктора копептину і виборі його оптимального значення (0,605 нг/мл), для визначення ризику ускладнень при САК, проаналізували кількість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Апріорні ймовірності розвитку поєднаних ускладнень для груп з різним рівнем копептину у хворих із САК

Сироватковий рівень копептину на 3 добу захворювання	Ускладнення САК		Усього
	Виявлено поєднані ускладнення	Не виявлено поєднані ускладнення	
≥0,605 нг/мл	23	8	31
<0,605 нг/мл	4	47	51
Усього	27	55	82

Для встановлення діагностичної цінності підвищеного синтезу копептину як маркера, що асоціюється з високим ризиком розвитку нейроускладнень, визначили такі метрологічні показники: чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувана значимість.

На підставі порівняння результатів, отриманих при визначенні сироваткової концентрації копептину, визначили необхідні для розрахунку метрологічних показників вихідні дані: кількість істинно позитивних результатів (хворі з ускладненнями в поєднанні з підвищеним рівнем копептину (більше 0,605 нг / мл), діагностовані тестовим методом); кількість число істинно негативних результатів (пацієнти без ускладнень за даними як еталонного, так і тестового методу (нормальні величини копептину)); кількість хибнопозитивних результатів (хворі із підвищеним рівнем копептину більше 0,605 нг/мл при відсутності ускладнень) і кількість хибнонегативних результатів (випадки низького рівня копептину (менше 0,605 нг / мл) у осіб із зареєстрованим розвитком ускладнень).

У групі пацієнтів з сироватковим рівнем попередника аргінін-вазопресину копептину на 3 добу САК $\geq 0,605$ нг / мл ($n = 31$) ускладнення були зафіксовані в 74,2 %, що було в 9,5 разів вище (95% ДІ 3,6-24,8, $p < 0,0001$), ніж у групі пацієнтів з сироватковим рівнем копептину $< 0,605$ нг/мл (таблиця 3.3).

Таким чином, на підставі ROC-аналізу встановлено, що сироватковий рівень копептину на 3 добу САК $\geq 0,605$ нг/мл характеризується оптимальним співвідношенням чутливості (85,2 %) і специфічності (85,5 %) в оцінці кумулятивного ризику розвитку таких ускладнень САК, як вторинна ішемія в комбінації з церебральним ангіоспазмом, при цьому значення AUC становило $0,95 \pm 0,02$ 95 % ДІ 0,90-0,99, $p = 0,001$.

Значення позитивної та негативної передбачуваної цінності сироваткового рівня копептину на 3 добу САК у визначенні кумулятивного ризику ускладнень САК склали 74,2 % і 92,2 % відповідно, точність прогнозування (сума правильно класифікованих спостережень) – 85,4 %.

Резюмуючи, можна відзначити, що вивчена зміна кількісного рівня нейроендокринного біомаркера копептину, що перевищує 0,605 нг / мл, має хороші

аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC становить понад 90 %) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику ускладнень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у пацієнтів із САК.

3.2 Вміст біомаркеру копептину крові у хворих на спонтанний та аневризматичний субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання залежно від клінічних особливостей захворювання

На сьогоднішній день розроблені стандартні критерії діагностики та лікування пацієнтів з патологією на САК, однак багато питань залишаються відкритими, зокрема своєчасне виявлення змін головного мозку, які можуть вплинути на прогноз і наслідки. Останнім часом з'являються роботи зарубіжних дослідників щодо визначення в сироватці крові пацієнтів на САК копептину, автори яких припускають, що рівень копептину може корелювати зі станом хворого в майбутньому. Для цього нами досліджено динаміку біомаркера копептину крові у хворих із спонтанним та аневризматичним субарахноїдальним крововиливом у гострому періоді захворювання залежно від параметрів уніфікованих шкал для оцінки виразності крововиливу та стану хворого.

Необхідно зазначити, що загалом у групі хворих із САК рівень копептину склав у середньому $0,54 \pm 0,02$ нг/мл, що майже в 3 рази ($p < 0,001$) перевищувало аналогічний показник групи контролю (значення сироваткового показника копептину для практично здорових осіб склав $0,19 \pm 0,02$ нг/мл).

Концентраційний показник С-термінального глікопротеїну копептину сироватки крові та частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного у хворих на САК згідно з модифікованою шкалою Fisher представлено в таблиці 3.4.

За шкалою Fisher 1-му ступеню тяжкості відповідає такий результат (згідно з системою оцінки тяжкості крововиливу за даними комп'ютерної томографії): мінімальне або тонке САК без ознак внутрішньоплуночкового крововиливу (ВШК) в будь-якому із бічних плуночків, у цій когорті середні значення копептину становили

0,40±0,02 нг/мл та лише у двох пацієнтів було зафіксовано підвищення рівня копептину >0,605 нг/мл, а це 5,88 % від загальної кількості хворих, тобто пацієнти із мінімальними проявами САК згідно з комп'ютерною томографією мали нормальні значення копептину крові.

Таблиця 3.4

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного у хворих з САК згідно з модифікованою шкалою Fisher, $M \pm m$ (95 % довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Fisher	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	0,4±0,02 (0,37-0,44)	2	5,88 %
2	0,52±0,04 (0,45-0,6)*	7	35,0 %
3	0,66±0,03 (0,59-0,72)*#	10	62,50 %*
4	0,82±0,04 (0,73-0,91)*#	12	100,0 %*#

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими з 2 ступенем тяжкості.

Для 2-го ступеня тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher характерне мінімальне або тонке САК з ознаками ВШК в обох бічних шлуночках. У цій підгрупі більшість пацієнтів мали нормальні значення копептину із середнім рівнем 0,52±0,04 нг/мл, а у 7 пацієнтів виявлена елевація значень цього маркера >0,605 нг/мл (35,0 %).

Більшість пацієнтів (62,50 %) із 3-м ступенем тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher мали статистично достовірний ($p < 0,05$) підйом копептину >0,605 нг/мл, медіана його в цій когорті становила 0,66±0,03 нг/мл. Для 3-го ступеня тяжкості характерні такі ознаки згідно з комп'ютерною томографією – товстий шар САК без

ознак ВШК у будь-якому з бічних шлуночків, тобто інструментально зафіксовано масивний крововилив.

Усі хворі з 4-м ступенем тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher мали статистично високі ($p < 0,05$) значення попередника аргінін-вазопресину копептину $> 0,605$ нг/мл, в середньому по групі цей показник становив $0,82 \pm 0,04$ нг/мл, на комп'ютерній томографії виявлено наймасивніший крововилив – товстий шар САК із ознаками ВШК в обох бічних шлуночках, що відповідає найтяжчому клінічному перебігу САК.

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки тяжкості САК представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки тяжкості САК (WFNS),

$M \pm m$ (95 % довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за WFNS	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину ($> 0,605$ нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	$0,39 \pm 0,02$ (0,34-0,43)	2	6,06 %
2	$0,58 \pm 0,02$ (0,54-0,62)*	15	44,12 %*
3-5	$0,8 \pm 0,04$ (0,73-0,88)*#	14	93,33 %*#

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими із 2 ступенем.

Найлегший ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією WFNS, що відповідає 15 балам за шкалою ком Глазго та відсутності рухового та мовного дефіциту, був

асоційований із наступним середнім рівнем ключового метаболіту вазопресину копептину сироватки крові – $0,39 \pm 0,02$ нг/мл, не перевищуючи критичного значення майже у всіх осіб, окрім двох пацієнтів (6,06%).

Другий ступінь тяжкості клінічної картини САК за WFNS та 13-14 балів за шкалою ком Глазго із відсутністю рухового і мовного дефіциту та рівнем копептину $>0,605$ нг/мл був діагностований у 15 хворих (44,12%). Елевація рівнів копептину у цієї групи пацієнтів знаходилась у межах статистичної значущості ($p < 0,05$), проте загалом по групі середній рівень копептину становив $0,58 \pm 0,02$ нг/мл, не перевищуючи нормативного рівня.

Усі пацієнти із найбільш тяжкою клінічною картиною та 3-5 ступенем тяжкості САК за WFNS мали статистично достовірні ($p < 0,05$) найвищі значення копептину, які в середньому були на рівні $0,8 \pm 0,04$ нг/мл, перевищуючи гранично допустимий рівень $0,605$ нг/мл, виявлено у 14 пацієнтів (93,33%).

Для 3-го ступеня тяжкості САК за WFNS характерно 13-14 балів за шкалою ком Глазго та певний ступінь вираження рухового і/або мовного дефіциту, а для 4-5 ступеню тяжкості – 3-12 балів за шкалою ком Глазго та наявність/відсутність рухового і/або мовного дефіциту.

Дисперсію показника копептину сироватки крові та частоту реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості згідно зі шкалою Hunt&Hess представлено у таблиці 3.6.

Згідно зі шкалою Hunt&Hess пацієнти, які не мали зовсім симптомів або симптоми були мінімальні, мали головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. У них був найнижчий середній рівень копептину – $0,37 \pm 0,03$ нг/мл, і лише у одного пацієнта копептин був більше $0,605$ нг/мл, а це 5,56 % від загальної кількості пацієнтів. Отже, клінічно мінімальна неврологічна симптоматика була асоційована із найнижчими сироватковими значеннями копептину.

До 2 ступеня тяжкості згідно з класифікацією Hunt & Hess належали пацієнти із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів) та середнім рівнем копептину $0,51 \pm 0,02$ нг/мл. У цій когорті 13 пацієнтів (31,71 %) мали сироваткові рівні копептину вище $0,605$ нг/мл.

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості згідно зі шкалою

Hunt&Hess, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Н-Н	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	0,37±0,03 (0,31-0,42)	1	5,56 %
2	0,51±0,02 (0,46-0,55)*	13	31,71 %
3-4	0,74±0,03 (0,67-0,81) *#	17	73,91 %*#

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з 1 ступенем тяжкості; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими з 2 ступенем тяжкості.

Сонливість, оглушення або легкий вогнищевий дефіцит та 3 ступінь тяжкості або тяжкий стан у вигляді сопору, помірного або важкого геміпарезу, ранньої децеребраційної ригідності, вегетативних розладів та 4-й ступінь тяжкості згідно з класифікацією Hunt & Hess мали пацієнти із найвищими рівнями копептину сироватки крові. Середні значення цього маркера у цієї когорти становили $0,74 \pm 0,03$ нг/мл, а у 17 пацієнтів (73,91 %) рівень копептину статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищував 0,605 нг/мл. Отже, найтяжчі прояви клінічної картини згідно з класифікацією Hunt & Hess статистично значимо були асоційовані із критично високими рівнями копептину.

Показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості за шкалою результатів GOSE наведено у таблиці 3.7.

Згідно зі шкалою результатів GOSE 3-4 ступінь клінічної тяжкості має таку нейром'язову неспроможність: пацієнт у свідомості, однак важка неврологічна симптоматика змушує продовжувати лікування у відділенні реанімації або є грубий неврологічний дефект, через який пацієнту необхідний сторонній догляд. У цих

пацієнтів зафіксована найсуттєвіша елевація рівня копептину – середні значення склали $0,9 \pm 0,05$ нг/мл, у 100% пацієнтів цієї когорти рівень копептину перевищував критичний рівень $0,605$ нг/мл.

Таблиця 3.7

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості за шкалою результатів

GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended),

$M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за GOSE	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
3-4	$0,9 \pm 0,05$ (0,8-1,01)	8	100,0 %
5	$0,67 \pm 0,02$ (0,63-0,72)*	11	68,75 %
6	$0,6 \pm 0,02$ (0,56-0,63)*	12	46,15 %*
7	$0,34 \pm 0,01$ (0,32-0,37)*#	0	—

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із ступенем 3-4; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими із 5 ступенем.

Помірна несамостійність: психічний статус у межах норми, при цьому пацієнти не здатні виконувати низку необхідних дій та потребують амбулаторного спостереження. Діагностовано у пацієнтів із 5 ступенем тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE, рівні копептину у них становили в середньому $0,67 \pm 0,02$ нг/мл, при цьому у більшості з них копептин перевищував критичний поріг у $0,605$ нг/мл – 11 пацієнтів (68,75%).

Легка несамостійність 6 ступеня тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE: психічний статус у межах норми, хворі самі себе обслуговують, самі рухаються або зі сторонньою підтримкою, проте потребують спеціального працевлаштування. Мали пацієнти із помірною елевацією копептину сироватки крові на рівні середніх значень

0,6±0,02 нг/мл, а 46,15% пацієнтів цієї підгрупи (12 осіб) демонструють статистично значимий ($p < 0,05$) підйом цього маркера вище критичної точки 0,605 нг/мл, проте таких пацієнтів менше половини.

Сприятливе відновлення 7 ступеня тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE: пацієнти поступово повертаються до колишнього життя, є незначні неврологічні порушення, пересуваються самостійно. Мали пацієнти із найнижчими рівнями копептину (0,34±0,01 нг/мл), не реєструвалось жодного пацієнта при найлегшому ступені тяжкості клінічної картини згідно зі шкалою результатів GOSE, який би мав значення копептину вище 0,605 нг/мл.

Концентраційний показник нейроендокринного біомаркера копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) подано в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Ogilvy	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
0	0,51±0,04 (0,44-0,58)	6	30,00 %
1	0,42±0,03 (0,37-0,47)	3	12,50 %
2	0,59±0,03 (0,53-0,66)*	14	51,85 % [#]
3-4	0,75±0,07 (0,61-0,9) * [#]	8	72,73 %* [#]

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими з 2 ступенем.

Відсоток вірогідності прогнозу САК 78–80 % успішного результату згідно з узагальноюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мали хворі з балами від 0 до 2 та середні значення копептину, що не перевищували критичного порогу 0,605 нг/мл.

Проте при ступені тяжкості САК за Ogilvy, що відповідає 0 балів, 6 пацієнтів (30,00 %) мали значення копептину вище 0,605 нг/мл, у групі хворих зі ступенем тяжкості за Ogilvy 1 бал 3 пацієнти (12,50 %) мали критичну елевацію сироваткових значень копептину, 14 хворих (51,85 %) із 2-ма балами за Ogilvy демонстрували статистично достовірні ($p < 0,05$) рівні копептину вище 0,605 нг/мл.

Три-чотири бали за Ogilvy та 25–67 %, менш успішний результат продемонстрували хворі зі значною елевацією сироваткового рівня копептину – середні значення його становили $0,75 \pm 0,07$ нг/мл, а у 72,73 % хворих (8 осіб) статистично достовірно ($p < 0,05$) рівні копептину були вище 0,605 нг/мл.

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості за шкалою GCS (Glasgow Coma Scale) подано в таблиці 3.9.

Шкала ком Глазго (The Glasgow Coma Scale, GCS) – шкала для оцінки порушення свідомості та коми. За шкалою стан оцінюється за сумою балів на основі трьох параметрів: відкривання очей (E – від 1 до 4), мовна реакція (V – від 1 до 5) та рухова реакція (M – від 1 до 6). Таким чином, мінімальна кількість балів – 3 (кома III ступеня), максимальна – 15 (ясна свідомість). Ясну свідомість згідно з The Glasgow Coma Scale мали пацієнти із середнім рівнем копептину $0,39 \pm 0,02$ нг/мл, проте у двох хворих (6,06 %) цей маркер статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищував 0,605 нг/мл, тобто пацієнти з низькими значеннями копептину належали до найлегшого ступеня тяжкості згідно з The Glasgow Coma Scale, складаючи найбільшу когорту.

Помірне приглушення свідомості до 14 балів згідно з The Glasgow Coma Scale та середні значення копептину на рівні $0,61 \pm 0,02$ нг/мл демонструє когорта пацієнтів, у яких спостерігається статистично достовірна ($p < 0,05$) елевація копептину вище 0,605 нг/мл відзначена у 52,38 % пацієнтів (22 людини). При статусі рівня свідомості у 13 балів згідно з GCS 100 % пацієнтів (5 осіб) мали рівні копептину вище 0,605 нг/мл.

Таблиця 3.9

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного залежно від ступеня тяжкості за шкалою результатів

GCS (Glasgow Coma Scale),
M±m (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за GCS	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
<13	0,9±0,01 (0,88-0,93)	2	100,00 %
13	0,87±0,1 (0,68-1,07)	5	100,00 %
14	0,61±0,02 (0,57-0,65)*#	22	52,38 %*#
15	0,39±0,02 (0,34-0,43)*#§	2	6,06 %*#§

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з хворими із бальним показником <13; # – p<0,05 у порівнянні з хворими із бальним показником 13; § – p<0,05 у порівнянні з хворими із бальним показником 14.

Глибоке приглушення свідомості та менше 13 балів згідно зі шкалою ком Глазго з найвищим середнім рівнем копептину 0,9±0,01 нг/мл виявлено у 2 хворих із найтяжчою клінічною картиною, у обох пацієнтів 100 % рівні копептину були вище критичної точки 0,605 нг/мл. Отже, ступінь пригнічення свідомості згідно зі шкалою GCS асоційований із більш високими значеннями копептину сироватки крові пацієнтів.

Спроба описати зміни усереднених показників ступеня тяжкості САК різних шкал залежно від сироваткових значень копептину обстежених пацієнтів представлена в таблиці 3.10.

Характеристика динаміки усереднених показників ступенів тяжкості САК залежно від концентраційного рівня копептину обстежених осіб

Показники		Середній показник ступеня тяжкості (n=82)		Величина відмінностей між когортами з нормальним і підвищеним рівнем копептину	Величина відмінностей показників при надходженні і через тиждень	
		До 0,605 нг/мл (n=51)	Більше 0,605 нг/мл (n=31)		< 0,605 нг/мл (n=51)	> 0,605 нг/мл (n=31)
Модифікована шкала Фішера		1,49±0,1 (1,30-1,68)	3,03±0,17 (2,70-3,37)	103,36%*	—	—
Класифікація WFNS	при надходженні	1,41±0,08 (1,26-1,56)	2,45±0,13 (2,20-2,71)	73,76%*	- 8,51% #	-2,45 %
	на 7-й день	1,29±0,07 (1,16-1,43)	2,39±0,14 (2,10-2,67)	85,27%*		
Шкала Hunt&Hess	при надходженні	1,8±0,1 (1,61-1,99)	2,81±0,16 (2,49-3,13)	56,11%*	- 19,44% #	-13,88% #
	на 7-й день	1,45±0,08 (1,30-1,60)	2,42±0,12 (2,18-2,66)	66,90%*		
Шкала GOSE		6,53±0,09 (6,34-6,71)	5,1±0,16 (4,79-5,4)	-21,90%*	—	—

Бал за шкалою ком Глазго	при надходженні	11,58±0,24 (11,11-12,05)	14,61±0,07 (14,47-14,74)	26,17%*	-5,87%	-6,71%
	на 7-й день	10,9±0,32 (10,28-11,53)	13,63±0,09 (13,44-13,82)	25,05%*		
Кваліфікаційна шкала Ogilvy		1,10±0,12 (0,86-1,34)	1,81±0,20 (1,42-2,2)	64,55%*	—	—

Примітка: * – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою з рівнем копептину менше 0,605 нг/мл <0,05; # - статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою при надходженні <0,05.

Подана вище таблиця демонструє ступінь тяжкості у пацієнтів згідно з модифікованою шкалою Fisher: при значенні копептину до 0,605 нг/мл статистично достовірно ($p < 0,05$) ступінь тяжкості був на 103,36 % нижче, ніж у пацієнтів із більш високими значеннями рівня копептину (більше 0,605 нг/мл), тобто при низьких значеннях копептину сироватки у пацієнтів було виявлене мінімальне або тонке САК без ознак внутрішньошлуночкового крововиливу в будь-якому із бічних шлуночків. При високих значеннях копептину у цієї когорти пацієнтів було знайдено товстий шар субарахноїдального крововиливу без ознак ВШК у будь-якому з бічних шлуночків або в обох бічних шлуночках.

При надходженні до стаціонару клінічна картина ступеня тяжкості пацієнтів із САК згідно з класифікацією WFNS та значенням копептину до 0,605 нг/мл статистично достовірно ($p < 0,05$) була суттєво кращою – на 73,76 % порівняно з групою із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл, що відповідає 13-15 балам за шкалою ком Глазго та відсутності рухового та мовного дефіциту. При значенні копептину більше 0,605 нг/мл при надходженні у пацієнтів була більш виражена клінічна картина неврологічного дефіциту та загального ступеня тяжкості: 13-14 балів за шкалою GCS та наявність певного ступеня вираженості рухового і/або мовного дефіциту. До 7-го дня

перебування пацієнтів відбулося регресування неврологічної симптоматики та покращення їх стану, проте при значенні копептину до 0,605 нг/мл статистично достовірно ($p < 0,05$) клінічна картина була кращою на 85,27 %.

Згідно зі шкалою – НН у пацієнтів, що зовсім не мали клінічних симптомів або симптоми були мінімальними, спостерігались: головний біль та ригідність потиличних м'язів, відсутність неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів), рівень копептину був менше 0,605 нг/мл на момент госпіталізації до стаціонару. У цих же пацієнтів на 7-й день лікування клінічна картина покращилася до стану відсутності клінічних симптомів або незначного головного болю. При більш високих значеннях копептину (більше 0,605 нг/мл) клінічна картина у пацієнтів була гіршою – сонливість, оглушення або легкий вогнищевий дефіцит, що статистично достовірно ($p < 0,05$) на 56,11 % перевищувало значення ступеня тяжкості попередньої групи при надходженні та на 66,90 % більше на 7-му добу перебування у стаціонарі ($p < 0,05$).

Згідно зі шкалою GOSE більша кількість пацієнтів мала легку несамостійність: психічний статус у межах норми, хворі самі себе обслуговують, самі рухаються або зі сторонньою підтримкою, проте потребують спеціального працевлаштування; або навіть сприятливе відновлення: пацієнти поступово повертаються до колишнього життя, є незначні неврологічні порушення, пересуваються самостійно при низьких значеннях копептину до 0,605 нг/мл. При елевації цього показника більше 0,605 нг/мл відновлення у пацієнтів було на 21,90 % гірше, в межах статистичної достовірності ($p < 0,05$): психічний статус знаходився в межах норми, при цьому пацієнти не могли виконувати низку необхідних дій та потребували амбулаторного спостереження, що відповідає помірному ступеню виразності неспроможності пацієнта.

Також пацієнти з рівнем копептину до 0,605 нг/мл при надходженні до стаціонару мали більш високий бал за шкалою GCS – $14,61 \pm 0,07$ проти $10,9 \pm 0,32$ у пацієнтів із рівнем копептину вище 0,605 нг/мл, різниця між даними когортами у відсотках становила 26,17 %, що є статистично достовірним ($p < 0,05$). На 7-й день стаціонарного лікування різниця балів за шкалою GCS у пацієнтів із низькими і високими значеннями копептину становила 25,05 %, знаходилась у межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). Отже, згідно зі шкалою GCS клінічно більш виражена

неврологічна симптоматика з повільним регресом знову фіксувалась у пацієнтів із більш високими рівнями копептину – від 0,605 нг/мл і вище.

Кваліфікаційна шкала Ogilvy у взаємозв'язку з рівнями копептину демонструє таку динаміку: відсоток вірогідності прогнозу САК складає 78-80% успішного результату згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter). Таку динаміку мали хворі із балами $1,10 \pm 0,12$ та рівнем копептину до 0,605 нг/мл, а пацієнти з визначеним підйомом рівня копептину більше 0,605 нг/мл на 64,55 % мали меншу вірогідність успішного результату згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) порівняно із пацієнтами з низькими значеннями копептину, встановлена різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$).

Таким чином, ступінь тяжкості клінічної картини пацієнтів із САК та прогноз для одужання і повноцінної реабілітації тісно корелює зі значеннями копептину крові пацієнтів. Більш виражений неврологічний дефіцит та його повільний регрес асоціюється із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл.

Для більш наочного співставлення проаналізували частоту виникнення різного ступеня тяжкості стану пацієнтів із САК залежно від концентраційного рівня копептину обстежених осіб, що репрезентовано в табл. 3.11.

При надходженні у 32 пацієнтів із рівнем копептину до 0,605 нг/мл і у 2 пацієнтів із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл згідно з модифікованою шкалою Fisher не була виявлена кров у субарахноїдальному просторі (62,75 %), що відповідає 1 ступеню тяжкості крововиливу, тобто виразність обсягу крововиливу і наявність крові у шлуночках головного мозку прямо корелювали з більш високими значеннями копептину сироватки пацієнтів.

У 13 осіб у субарахноїдальному просторі діагностовано дифузний або вертикальний шар крові до 1 мм завтовшки (25,49 %), що відповідає 2 ступеню масивності крововиливу, копептин був менше 0,605 нг/мл, до цього ж ступеня тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher було також віднесено 7 пацієнтів (22,58 %), що мали більш високі значення копептину (більше 0,605 нг/мл).

Частота виникнення різного ступеня тяжкості стану пацієнтів із САК залежно від концентраційного рівня копептину обстежених осіб

Ступінь / бали	Рівні копептину (n=82)			
	До 0,605 нг/мл (n=51)		Більше 0,605 нг/мл (n=31)	
Fisher				
	При надходженні		При надходженні	
	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %
1	32	62,75%	2	6,45%
2	13	25,49%	7	22,58%
3	6	11,76%	10	32,26%
4	0	–	12	38,71%
World Federation of Neurosurgical Societies				
	При надходженні		При надходженні	
	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %
1	31	60,78%	2	6,45%
2	19	37,25%	15	48,39%
3	1	1,96%	12	38,71%
4-5	0	–	2	6,45%
Hunt & Hess				
	При надходженні		При надходженні	
	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %
1	17	33,33%	1	3,23%
2	28	54,90%	13	41,94%
3	5	9,80%	8	25,81%
4	1	1,96%	9	29,03%

The Glasgow Coma Scale (GCS)								
	При надходженні		На 7-й день		При надходженні		На 7-й день	
	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %
<13	0	–	1	1,96%	2	6,45%	5	16,13%
13	0	–	3	5,88%	5	16,13%	13	41,94%
14	20	39,22%	10	19,61%	22	70,97%	12	38,71%
15	31	60,78%	37	72,55%	2	6,45%	1	3,23%
GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended)								
	При виписці		При виписці					
	Абс., осіб	Частота, %	Абс., осіб	Частота, %				
3-4	0	–	8	25,81%*				
5	5	9,80%	11	35,48%*				
6	14	27,45%	12	38,71%				
7	32	62,75% ^{\$}	0	–				

Примітка: * – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою з рівнем копептину менше 0,605 нг/мл <0,05; # – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою при надходженні <0,05. ^{\$} – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою з рівнем копептину більше 0,605 нг/мл <0,05

На момент госпіталізації до стаціонару у 6 хворих (11,76 %) із низьким рівнем копептину і 10 хворих (32,26 %) із високим рівнем копептину було знайдено локалізований тромб і/або вертикальний тромб більше 1 мм, що відповідає 3 ступеню субарахноїдального крововиливу згідно з модифікованою шкалою Фішера. Найбільш

масивний крововилив – кров була розташована інтрацеребрально або вентрикулярно з дифузним або відсутнім субарахноїдальним тромбом – діагностовано у 12 чоловік (38,71 %) із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл, що відповідає 4 ступеню субарахноїдального крововиливу та найбільш критичному стану пацієнтів згідно з обсягом САК.

Більшість хворих цієї вибірки з рівнем копептину до 0,605 нг/мл при надходженні мали найлегший ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією Всесвітньої організації нейрохірургів – 31 пацієнт (60,78 %), що відповідає 15 балам за шкалою ком Глазго та відсутності рухового та мовного дефіциту. Лише 2 пацієнти (6,45 %) із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл також отримали 1 ступінь тяжкості згідно з WFNS на момент госпіталізації.

Другий ступінь тяжкості при концентрації копептину до 0,605 нг/мл на момент надходження до стаціонару діагностовано у 19 чоловік (37,25 %), а при концентрації копептину більше 0,605 нг/мл – у 15 чоловік (48,39 %), а це 13-14 балів за шкалою GCS та відсутність рухового і мовного дефіциту.

Наступна невелика когорта пацієнтів із рівнем копептину до 0,605 нг/мл належала при надходженні до 3 ступеня тяжкості – 1 хворий (1,96 %), він мав 13-14 балів за шкалою GCS та певного ступеня виразності руховий і/або мовний дефіцит. При високих показниках копептину 3 ступінь тяжкості згідно з WFNS при госпіталізації мали 12 осіб (38,71 %).

Дві людини були віднесені до 4-5 ступеня тяжкості (6,45 %) із 4-12 балами за шкалою GCS та наявністю/відсутністю рухового і/або мовного дефіциту. Обидва пацієнти мали рівень копептину більше 0,605 нг/мл. Отже, більш виражену клінічну картину, різного ступеня порушення свідомості та неврологічний дефіцит, мали пацієнти зі значеннями копептину більше 0,605 нг/мл згідно зі шкалою WFNS.

На момент госпіталізації згідно з класифікацією НН у цій когорті 17 пацієнтів (33,33 %) із рівнем копептину до 0,605 нг/мл зовсім не мали симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. Один пацієнт (3,23 %) із рівнем копептину більше 0,605 нг/мл мав 1 ступінь тяжкості згідно з класифікацією НН.

Найбільша кількість пацієнтів належала до 2 ступеня тяжкості згідно з класифікацією НН на момент госпіталізації – 28 осіб (54,90 %), із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів). Рівень копептину крові у цих пацієнтів був до 0,605 нг/мл.

Сонливість, приглушення або легкий вогнищевий дефіцит та 3 ступінь тяжкості згідно з класифікацією НН на момент госпіталізації діагностовано у 6 хворих (9,80 %) із нормальним значенням копептину і 8 хворих (25,81 %) із підвищенням.

Тяжкий стан у вигляді сопору, помірного або важкого геміпарезу, ранньою децеребраційною ригідністю, вегетативними розладами та значення копептину до 0,605 нг/мл виявлено у 1 хворого (1,96 %). Також при госпіталізації 4-й ступінь тяжкості мали 9 пацієнтів (29,03 %) із копептином більше 0,605 нг/мл.

За шкалою GCS стан оцінювався за сумою балів на основі трьох параметрів: відкриття очей, мовна реакція та рухова реакція. Мінімальна кількість балів – 3 (кома III ступеня), максимальна – 15 (ясна свідомість). На момент госпіталізації ясну свідомість згідно з GCS мала 31 людина (60,78 %) із копептином до 0,605 нг/мл і 2 людини (6,45 %) із копептином більше 0,605 нг/мл. Через тиждень після проведеного лікування в першій когорті кількість осіб збільшилась до 37 (72,55 %), а в другій зменшилась до 1 особи (3,23 %), тобто пацієнти з низькими показниками копептину мали найлегший ступінь тяжкості згідно з GCS, складаючи найбільшу когорту.

Помірне приглушення свідомості та копептин на рівні до 0,605 нг/мл мали 20 осіб (39,22 %) при госпіталізації, а через 7 днів у цій підгрупі було 10 осіб (19,61 %), оскільки у більшості з них стан свідомості змінився на ясний. При показниках копептину більше 0,605 нг/мл при госпіталізації було виявлене помірне приглушення свідомості на 14 балів у 22 осіб (70,97 %) і на 13 балів у 5 осіб (16,13 %). Через тиждень проведеного лікування кількість пацієнтів із високими показниками копептину становила 12 (38,71 %) і 13 (41,94 %) пацієнтів відповідно.

Глибоке приглушення свідомості та менше 13 балів згідно зі шкалою GCS при госпіталізації до стаціонару мали 2 людини (6,45 %) із копептином більше 0,605 нг/мл. Через сім днів лікування кількість людей із глибоким приглушенням свідомості

зменшилось до однієї особи (1,96 %) із копептином до 0,605 нг/мл і 5 осіб (16,13 %) із копептином більше 0,605 нг/мл. Отже, прогресивне погіршення клінічного стану хворого в динаміці протягом 7 днів згідно зі шкалою GCS тісно корелювало із більш високими значеннями копептину крові пацієнтів.

Згідно зі шкалою результатів GOSE 8 осіб (25,81 %) із копептином більше 0,605 нг/мл та 3-4 ступенем тяжкості мали при виписці нейром'язову неспроможність: пацієнт у свідомості, однак важка неврологічна симптоматика змушує продовжувати лікування у відділенні реанімації або є грубий неврологічний дефект, через який пацієнту необхідний сторонній догляд. У групі із копептином менше 0,605 нг/мл до даного ступеня тяжкості не було віднесено жодного пацієнта, що свідчить про об'єктивно більш достовірне поліпшення клінічної картини та відсутність формування стійких неврологічних порушень у хворих при початково нормальному рівні копептину крові.

Помірна несамостійність: психічний статус у межах норми, при цьому пацієнти не можуть виконувати низку необхідних дій та потребують амбулаторного спостереження. Діагностовано лише у 5 хворих (9,80 %) із копептином до 0,605 нг/мл та вже у 11 хворих (35,48 %) із копептином більше 0,605 нг/мл, що відповідає 5 ступеню тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE. Легка несамостійність після проведеного лікування у пацієнтів із 6 балами згідно зі шкалою результатів GOSE: психічний статус у межах норми, хворі самі себе обслуговують, самі рухаються або зі сторонньою підтримкою, проте потребують спеціального працевлаштування. Виявлено на перший день у 14 чоловік (27,45 %) із копептином до 0,605 нг/мл і 11 чоловік (35,48 %) із копептином більше 0,605 нг/мл.

Сприятливе відновлення у пацієнтів із 7 балами тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE: пацієнти поступово повертаються до колишнього життя, є незначні неврологічні порушення, пересуваються самостійно. Демонструє найчисельніша когорта хворих – 32 людини (62,75 %) у групі з копептином до 0,605 нг/мл, причому таких пацієнтів у когорті хворих із копептином >0,605 нг/мл не було зафіксовано після закінчення стаціонарного лікування.

Таким чином, копептин проявив себе як універсальний діагностичний маркер важкого стану пацієнтів із САК та високого ступеню ризику розвитку ускладнень.

Резюме.

На підставі проведеного ROC-аналізу встановлено, що сироватковий рівень нейроендокринного біомаркера копептину на 3 добу САК $\geq 0,605$ нг/мл характеризується оптимальним співвідношенням чутливості (85,2 %) і специфічності (85,5 %) в оцінці кумулятивного ризику розвитку таких ускладнень САК, як вторинна ішемія в комбінації з церебральним ангіоспазмом, при цьому значення AUC становило $0,95 \pm 0,02$ 95 % ДІ 0,90-0,99, $p = 0,001$.

Сироватковий рівень ключового метаболіту вазопресину копептину є високоінформативним маркером детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень у пацієнтів із САК (AUC = 0,95, 95% ДІ 0,90-0,99, $p = 0,001$; діагностична точність – 85,4 %).

Сироватковий рівень копептину $\geq 0,605$ нг/мл асоційований з підвищенням кумулятивного ризику ускладнень САК в 9,5 раз (95% ДІ 3,6-24,8, $p < 0,0001$; чутливість 85,2 %, специфічність 85,5 %).

Значення позитивної та негативної передбачуваної цінності сироваткового рівня копептину на 3 добу САК у визначенні кумулятивного ризику ускладнень САК (вторинна ішемія, ангіоспазм) склали 74,2 % і 92,2 % відповідно, точність прогнозування (сума вірно класифікованих спостережень) – 85,4 %.

Вивчена зміна кількісного рівня попередника аргінін-вазопресину копептину, що перевищує 0,605 нг/мл, має хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC становить понад 90 %) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику ускладнень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у пацієнтів із САК.

Сироватковий рівень С-термінального глікопротеїну копептину $> 0,605$ нг/мл є достовірним предиктором тяжкості перебігу САК та підвищення ризику розвитку цілої низки ускладнень у пацієнтів.

Результати клінічного обстеження груп пацієнтів із САК в поєднанні із визначенням рівня потенціального маркера тяжкості перебігу та ризику розвитку ускладнень копептину свідчать про те, що значення копептину крові пацієнтів більше

0,605 нг/мл виявлені у пацієнтів із значним обсягом крововиливу згідно з модифікованою шкалою Fisher, що відповідає 3-4 ступеню тяжкості.

Найлегший ступінь тяжкості за WFNS мали хворі із рівнем попередника аргінін-вазопресину копептину до 0,605 нг/мл, а 4-5 ступінь тяжкості із вираженим мовним і руховим дефіцитом та суттєвим пригніченням свідомості мали пацієнти із значеннями копептину більше 0,605 нг/мл.

Тяжкий клінічний стан пацієнтів згідно з класифікацією НН асоціювався також із значенням С-термінального глікопротеїну копептину більше 0,605 нг/мл; клінічно мінімальні симптоми, що відповідають 1-2 ступеню тяжкості згідно з класифікацією НН були пов'язані із рівнем копептину до 0,605 нг/мл.

Також пацієнти з низькими показниками копептину (до 0,605 нг/мл) належали до когорти з найлегшим ступенем тяжкості згідно з GCS, складаючи найбільшу групу, а значне погіршення клінічного стану хворого в динаміці протягом 7 днів згідно зі шкалою GCS було тісно пов'язане з більш високими показниками копептину крові пацієнтів.

У групі із нейроендокринним біомаркером копептину менше 0,605 нг/мл при госпіталізації до ступеня тяжкості 3-4 GOSE (наявність нейро-м'язової неспроможності) після закінчення стаціонарного лікування не було віднесено жодного пацієнта (при 8 хворих із копептином $>0,605$ нг/мл), що свідчить про об'єктивно більш достовірне поліпшення клінічної картини та відсутність формування стійких неврологічних порушень у хворих при початково нормальному рівні копептину крові. Сприятливе відновлення (7 балів) також демонструє найчисельніша когорта хворих (32 людини, 62,75 %) саме у групі з копептином до 0,605 нг/мл, в той час як таких пацієнтів в іншій групі не було зафіксовано зовсім.

Початкові значення попередника аргінін-вазопресину копептину менше 0,605 нг/мл необхідно вважати позитивним фактором більш сприятливого перебігу захворювання, меншого ризику формування стійких неврологічних порушень та розвитку важкої інвалідізації пацієнта в майбутньому.

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю. Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием // Патологія. 2018. Т. 15, №3(44). С. 372-377
2. Полковнікова К.Ю. Показники копептину крові як маркера несприятливого прогнозу при крововиливах у підпавутинний простір головного мозку нетравматичного генезу // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019. №4 (30). С. 31-37.
3. Полковнікова К. Ю. ROC-analysis of indicator copeptin in patients with subarachnoidal haemorrhage atramatic etiology // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні». (м. Воцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.). С. 53-54.
4. Полковнікова К. Ю. Клинико-прогностическая роль нейроэндокринного биомаркера копептина при субарахноидальном кровоизлиянии атравматической этиологии // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.) С. 55-56.
5. Полковнікова К. Ю. Концентрація копептину та осмолярності крові у гострому періоді субарахноїдального крововиливу як патофізіологічний предиктор ризику інвалідизації хворого // Збірник матеріалів наукового симпозиуму з міжнародною участю «Актуальні питання інтервенційної нейрорадіології». (м. Запоріжжя, 19-20 вересня 2019 р.). С 34- 35.

РОЗДІЛ 4

РІВЕНЬ НАТРІЮ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ НА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

4.1 Характеристика рівня натрію сироватки крові у хворих на субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання залежно від ступеня тяжкості та перебігу САК

Досить часто САК асоціюється із порушенням концентрації натрію та гомеостазу обсягу циркулюючої крові. Гіпонатріємія спостерігається у 10-34 % пацієнтів, які страждають на САК, що погіршує прогноз [23]. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) – це стан, що визначається надмірним вивільненням цього гормону з гіпофіза або інших джерел, або його пролонгованою дією на рецептори вазопресину. SIADH характеризується порушенням екскреції води, що призводить до гіпонатріємії з гіперволемією або еуволемією. Клінічні прояви SIADH можуть бути пов'язані з гіпонатріємією та зниженням осмолярності позаклітинної рідини, що призводить до переміщення води в клітини, що спричиняє набряк головного мозку [34]. У зв'язку з цим одним із завдань цього дослідження була клінічна оцінка ролі розвитку гіпонатріємії як можливого прояву SIADH синдрому у пацієнтів, які госпіталізовані з приводу субарахноїдального крововиливу.

У ході проведеного дослідження отримано такі результати: у 4-х осіб 1 ступеня тяжкості САК за шкалою Fisher показник сироваткового рівня натрію становив у середньому у цій групі пацієнтів $137,82 \pm 0,75$ ммоль/л, відносна кількість випадків гіпонатріємії від загальної групи пацієнтів із зазначеним рівнем тяжкості САК була 11,76 % (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії різного ступеня тяжкості у хворих з САК згідно з модифікованою шкалою Fisher, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Fisher	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	137,82±0,75 (136,35-139,3)	4	11,76 %
2	137,73±1,03 (135,7-139,75)	4	18,18 %
3	132,82±1,25 (130,38-135,27)*#	10	58,82 %*
4	133,71±1,16 (131,44-135,99)*#	4	28,57 %*

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з 1 ступенем тяжкості; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими з 2 ступенем тяжкості.

У групі 2-го ступеня тяжкості за шкалою Fisher також у 4-х пацієнтів діагностовано гіпонатріємію із середнім значенням рівня натрію 137,73±1,03 ммоль/л. Це означає, що 18,18 % пацієнтів від загальної кількості хворих цього ступеня тяжкості мали гіпонатріємію.

Більш виражена статистично достовірна ($p < 0,05$) гіпонатріємія виявлена в третій групі хворих при середньому показнику натрію сироватки крові на рівні 132,82±1,25 ммоль/л. У 10 осіб (58,82 %), що належали до групи 3-го ступеня тяжкості за шкалою Fisher лабораторно підтверджена гіпонатріємія.

Четверо хворих (28,57 % від загальної кількості осіб групи) із найбільш тяжким станом згідно зі шкалою Fisher мали також низький рівень натрію в сироватці крові статистично достовірно ($p < 0,05$), а середній показник зазначеного електроліту в групі становив 133,71±1,16 ммоль/л. Отже, найбільша кількість пацієнтів із вираженою гіпонатріємією корелює із найважчими ступенями тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher – 3-4 ступінь.

Відповідно до класифікації WFNS для оцінки тяжкості САК 1-й найлегший ступінь тяжкості відповідав такому рівню натрію сироватки крові у цих хворих – $138,94 \pm 0,53$ ммоль/л, а гіпонатріємія не виявлена у жодного пацієнта (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії за ступенем тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки тяжкості САК (WFNS),
 $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за WFNS	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	$138,94 \pm 0,53$ (137,91-139,97)	0	–
2	$135,49 \pm 0,86$ (133,8-137,18)*	15	40,54 %*
3-5	$132,24 \pm 1,21$ (129,86-134,61)*#	7	41,18 %*

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими із 2 ступенем.

У 15 пацієнтів другої групи за ступенем тяжкості відповідно до класифікації WFNS (40,54 % від загальної кількості хворих групи) виявлено статистично достовірну ($p < 0,05$) гіпонатріємію, а це 13-14 балів за шкалою ком Глазго та відсутність рухового і мовного дефіциту. Середнє значення рівня натрію у цій групі було $135,49 \pm 0,86$ ммоль/л.

У 7-ми пацієнтів із 3-5-м ступенем тяжкості САК за WFNS діагностована статистично значуща ($p < 0,05$) гіпонатріємія. Ці пацієнти склали 41,18 % від загальної кількості хворих цих груп. У середньому при цьому ступені тяжкості перебігу САК рівень натрію становив $132,24 \pm 1,21$ ммоль/л.

Рівень гіпонатріємії також корелював із тяжкістю клінічного перебігу САК згідно зі шкалою Hunt&Hess (НН) (табл. 4.3).

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих із САК за ступенем тяжкості згідно зі шкалою Hunt&Hess, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Н-Н	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
1	138,67 \pm 0,68 (137,34-139,99)	0	–
2	136,83 \pm 0,76 (135,34-138,33)	11	26,19 %
3-4	133,44 \pm 1,03 (131,42-135,47) ^{*#}	11	40,74 % [*]

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими із 2 ступенем тяжкості.

Пацієнти 1-го ступеня тяжкості згідно зі шкалою НН зовсім не мали симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль, ригідність потиличних м'язів та середній рівень натрію в сироватці крові 138,67 \pm 0,68 ммоль/л, випадків гіпонатріємії не було виявлено.

Пацієнтів із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів) віднесли до 2-го ступеня тяжкості згідно зі шкалою НН, а 11 осіб (26,19 % від загальної кількості хворих цієї групи) мали гіпонатріємію при середньому показнику сироваткового натрію по групі 136,83 \pm 0,76 ммоль/л.

При 3-4 ступенях тяжкості згідно зі шкалою НН наявна така виражена клінічна картина: сонливість, приглушення або легкий вогнищевий дефіцит, ступор, помірний або важкий геміпарез, рання децеребраційна ригідність, вегетативні розлади. Лабораторно діагностовано рівень натрію сироватки крові 133,44 \pm 1,03 ммоль/л, тобто найнижчий серед усіх груп. Статистично достовірна гіпонатріємія ($p < 0,05$) підтверджена у 11 пацієнтів цієї групи (40,74% від загальної кількості).

Рівень натріємії у хворих 3-4 ступеня тяжкості за шкалою результатів GOSE становив $131,36 \pm 1,53$ ммоль/л, а у 5 осіб цієї групи (45,45%) виявлена гіпонатріємія (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих за шкалою результатів GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за GOSE	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
3-4	$131,36 \pm 1,53$ (128,37-134,36)	5	45,45 %
5	$134,19 \pm 1,25$ (131,73-136,64)	7	43,75 %
6	$137,82 \pm 0,79$ (136,27-139,37) * #	5	17,86 %*
7	$137,34 \pm 0,82$ (135,73-138,96) * #	5	15,63%*#

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з 1 ступенем; # – $< 0,05$ у порівнянні з хворими з 2 ступенем.

У 7 осіб із 5-м ступенем тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE (43,75 %) діагностовано гіпонатріємію, середній рівень натрію в групі становив $134,19 \pm 1,25$ ммоль/л.

У 5-ти хворих із статистично достовірною гіпонатріємією ($p < 0,05$) та 6-м ступенем тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE (17,86 % від загальної кількості хворих цієї когорти) у середньому по групі сироватковий рівень натрію визначався на рівні $137,82 \pm 0,79$ ммоль/л.

При 7-му ступені тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE у пацієнтів рівень натрію в сироватці крові становив у цих хворих $137,34 \pm 0,82$ ммоль/л. Гіпонатріємія виявлена також у 5-ти хворих, що становлять 15,63 % від загальної

кількості хворих групи ($p < 0,05$). Отже, найлегший ступінь тяжкості САК у хворих за шкалою результатів GOSE відповідає найменшій кількості хворих із гіпонатріємією.

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) подано в таблиці 4.5.

Відсоток вірогідності прогнозу САК становить 78-80 % успішного результату згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мали хворі із балами від 0 до 2, тобто найбільша кількість хворих. Ступінь тяжкості САК за Ogilvy 0 балів відповідала рівню натрію в сироватці хворих $138,83 \pm 0,66$ ммоль/л при відсутності пацієнтів із гіпонатріємією. 1 бал за C.S. Ogilvy et B.S. Carter та гіпонатріємією мали 6 хворих із другої когорти, що становить 24,0 % від загальної кількості. 2 бали та статистично гіпонатріємією ($p < 0,05$) демонстрували 10 хворих (35,71 %).

Таблиця 4.5

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за Ogilvy	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
0	$138,83 \pm 0,66$ (137,53-140,12)	0	–
1	$137,36 \pm 1,02$ (135,37-139,35)	6	24,0 %
2	$134,64 \pm 0,92$ (132,83-136,46) * #	10	35,71% *
3-4	$131,73 \pm 1,51$ (128,78-134,67) * #	6	54,55 % *

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із 1 ступенем; # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із 2 ступенем.

3-4 бали та 25–67 % і, відповідно, менш успішний результат разом із гіпонатріємією мали 6 чоловік останньої групи (54,55 % від загальної кількості пацієнтів цієї когорти), знаходячись при цьому в межах статистичної достовірності ($p < 0,05$). В середньому по групі рівень натрію сироватки крові становив $131,73 \pm 1,5$ ммоль/л, тобто майже половина хворих із тяжким клінічним станом згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мала гіпонатріємію.

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих за шкалою результатів GCS наведено у табл. 4.6.

Як демонструє наведена таблиця, найнижчі середні значення рівня натрію крові пацієнтів із САК ($128,67 \pm 3,67$ ммоль/л) виявлені у пацієнтів із глибоким приглушенням свідомості та оцінкою менше 13 балів за шкалою результатів GCS, у 2 (66,66%) пацієнтів цієї когорти виявлена гіпонатріємія.

Таблиця 4.6

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії у хворих за шкалою результатів GCS (Glasgow Coma Scale), $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Ступінь тяжкості САК за GCS	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
<13	$128,67 \pm 3,67$ (121,48-135,85)	2	66,66 %
13	$133,33 \pm 1,58$ (130,23-136,44)	3	50,00 %
14	$134,8 \pm 0,78$ (133,27-136,33) *	16	36,36 %*
15	$139,09 \pm 0,53$ (138,05-140,13) * # \$	1	2,94% * # \$

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з бальним показником <13; # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із бальним показником 13; \$ – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з бальним показником 14.

Майже однакові середні по групі рівні натрію $133,33 \pm 1,58$ та $134,8 \pm 0,78$ ммоль/л відповідають помірному приглушенню свідомості пацієнтів із САК та 13-14 балам згідно зі шкалою GCS. У 3 (50,00 %) пацієнтів із 13 балами було виявлено це порушення електролітного балансу. При рівні свідомості хворих у 14 балів згідно зі шкалою GCS у 16 хворих верифікована статистично достовірна ($p < 0,05$) гіпонатріємія (36,36 %).

Пацієнти зі збереженою ясною свідомістю і 15 балами за шкалою GCS мали сироватковий рівень натрію найвищий серед усіх клінічних груп – $139,09 \pm 0,53$ ммоль/л, і лише у одного пацієнта цієї когорти зафіксована статистично достовірна ($p < 0,05$) гіпонатріємія (2,94 %).

Таким чином, більш виражений ступінь пригнічення свідомості пацієнтів із САК за шкалою GCS тісно пов'язаний із зниженням сироваткового рівня натрію та водного обміну, а також статистично достовірно частіше асоціюється з гіпонатріємією.

Оцінка показника натріємії та частоти гіпонатріємії залежно від топічної локалізації МА представлено у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії залежно від топічної локалізації МА $M \pm m$
(95% довірчий інтервал)

Топічна локалізація МА	Рівень натріємії сироватки крові, ммоль/л	Кількість хворих з гіпонатріємією, осіб	Кількість хворих з гіпонатріємією, %
ВСА	$138,85 \pm 0,97$ (136,94-140,75)	0	—
ПМА	$133,25 \pm 1,2$ (130,89-135,61)	10	50,00 %*
ПСА	$133,94 \pm 1,63$ (130,74-137,13)	6	75,00 %*

<i>Подовження табл. 4.7</i>			
СМА	135,13±0,93 (133,29-136,96)	5	31,25 %*
Іншої локалізації (біфуркації, ЗМА та ін.)	137,17±1,99 (133,27-141,07)	1	16,67 %
Невизначена локалізація МА або артеріовенозної мальформації судин	138,71±0,6 (137,53-139,89)	0	-

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із МА ВСА; # – $p < 0,05$ у порівнянні з хворими із МА іншої локалізації.

При розміщенні аневризми у внутрішній сонній артерії середній рівень сироваткового рівня натрію становив $138,85 \pm 0,97$ ммоль/л, у жодного пацієнта із даною локалізацією МА не було виявлено гіпонатріємію.

При топічній локалізації МА в ділянці передньої мозкової артерії середній рівень натрію був суттєво нижче – $133,25 \pm 1,2$ ммоль/л, а половина хворих цієї когорти мали статистично достовірну ($p < 0,05$) гіпонатріємію (10 осіб).

Найбільша статистично достовірна ($p < 0,05$) відсоткова кількість пацієнтів із гіпонатріємією (75,00 %, 6 чоловік) мала локалізацію МА в районі передньої сполучної артерії, середній рівень натрію крові майже не відрізнявся від попередньої локалізації МА – $133,94 \pm 1,63$ ммоль/л.

При розміщенні МА в зоні середньої мозкової артерії третина пацієнтів мала статистично достовірну ($p < 0,05$) гіпонатріємію (5 чоловік, 31,25 %) із середнім значенням натрію в цій групі $135,13 \pm 0,93$ ммоль/л.

При іншій локалізації МА (біфуркації, ЗМА та ін.) лише у одного хворого виявили гіпонатріємію (16,67 %). При невизначеній локалізації МА або артеріовенозній мальформації судин середні показники натрію крові становили $138,71 \pm 0,6$ ммоль/л без випадків гіпонатріємії.

4.2 Аналіз та визначення взаємозв'язку між концентрацією копептину, рівнем натрію та бальним показником за клінічними шкалами у хворих на САК

Для дослідження спрямованості та характеру зв'язку між показниками і побудовою функціональної залежності між досліджуваними змінними був проведений бінарний регресійний аналіз, під час якого як незалежний аргумент розглядали рівень експресії копептину (біомаркера ланки системи нейрогормональної регуляції), а в якості залежної змінної - рівень натріємії. Отримані дані свідчили про те, що взаємозв'язок між числовими змінними у пацієнтів з нормальним рівнем натрію в сироватці крові носив недостовірний характер, у той час як у осіб з гіпонатріємією отримане співвідношення з високим ступенем точності і адекватності, що апроксимувалось моделлю логарифмічного характеру, а саме:

$$Na = 124,19 - 29,9 \times \log_{10}(\text{Copeptin}), \text{ де}$$

$$(R = 0,83, R^2 = 0,69, \text{ нормований } R^2 = 0,66 \text{ при } F = 42,14, p < 0,001).$$

Таким чином, був продемонстрований достовірний тісний взаємозв'язок між рівнем цього пептиду, копептину та концентрацією натрію. Ця модель описує близько 70 % всієї дисперсії значень натріємії (рис. 4.1).

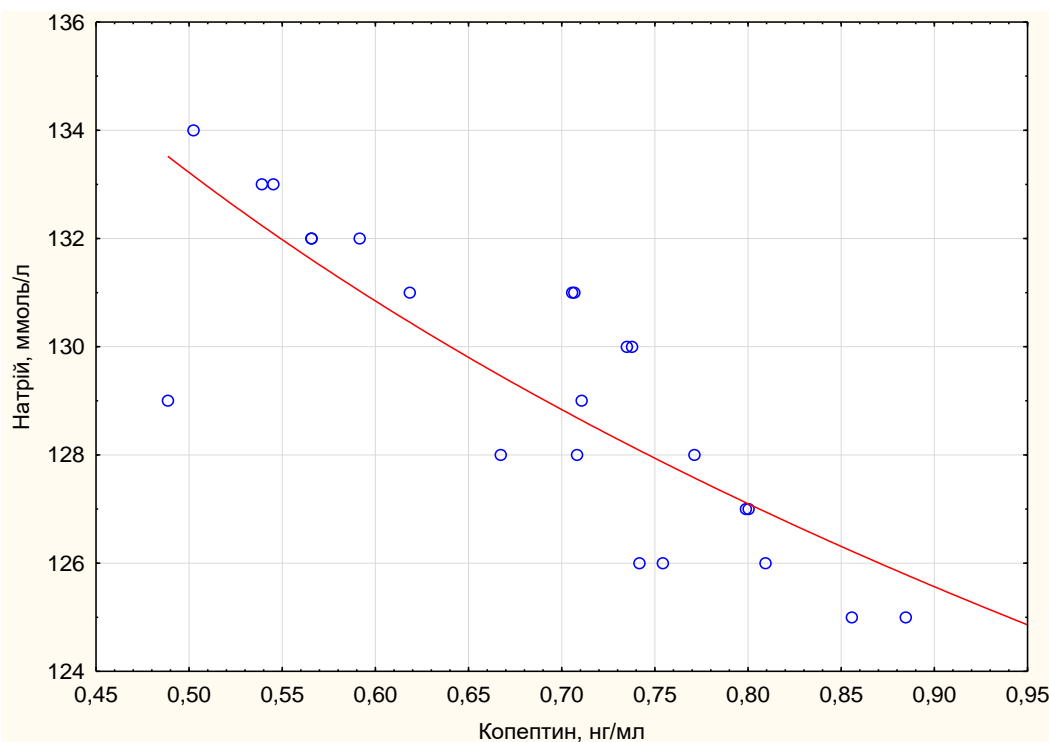


Рис. 4.1. Результати регресійного аналізу взаємозв'язку між концентрацією копептину і рівнем натрію сироватки крові у хворих на САК

Дослідження концентрації натрію сироватки у осіб хворих на САК, залежно від показників нейроендокринного біомаркера, свідчить, що взаємозв'язок сироваткового рівня натрію і показника сироваткового копептину адекватно і достовірно апроксимується рівнянням регресії логарифмічного характеру (за основою 10), при цьому, що важливо, при показниках незалежного предиктора більше 0,70 нг/мл в понад 50 % випадків реєструвалася натріємія середнього ступеня тяжкості.

Досить наочно показаний паралелізм рівня експресії копептину, сироваткової концентрації натрію залежно від мінливості бального показника за шкалою Ogilvy & Carter (рис.4.2). Так, згідно з отриманим тривимірним графіком поверхонь видно, що найбільші значення суми балів реєструються у пацієнтів з елевацією копептину, особливо на тлі зміни концентрації натрію у сироватці.

Так, згідно з графіком цих параметрів у тривимірних координатах, для пацієнтів із бальним показником більше 2 (за шкалою Ogilvy & Carter), реєструвалося істотне збільшення рівня копептину сироватки (понад 0,90 нг/мл) при синхронному зниженні концентрації натрію сироватки (Na крові менше 130 ммоль/л), що свідчить про значний різноспрямований взаємозв'язок між ознаками.

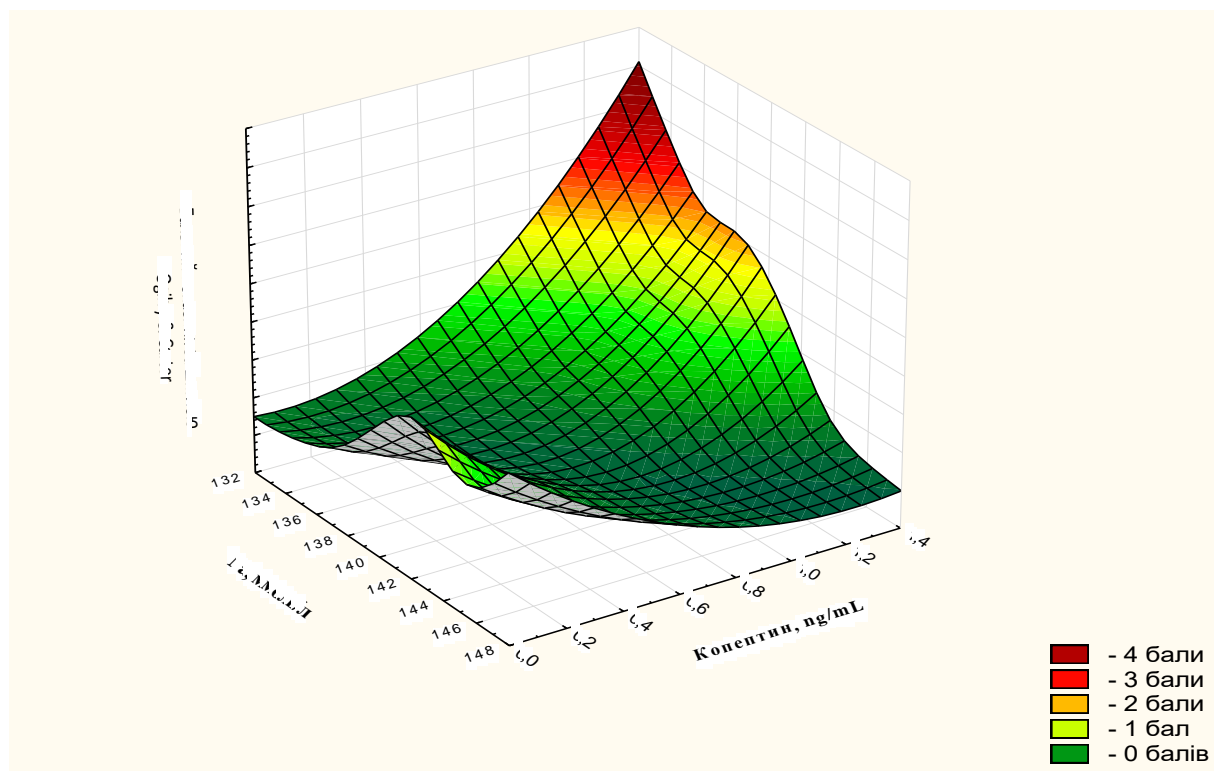


Рис. 4.2. Асоціативна спрямованість змін рівня екскреції копептину з натріємією і бальним показником за шкалою Ogilvy & Carter при САК

Отримані дані потенційно можуть бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), так і церебрального синдрому сольового виснаження.

Таким чином, візуалізаційна 3D-поверхня наочно демонструє, що діагностика підвищених концентрацій копептину, особливо в осіб із виявленою гіпонатріємією, асоціюється з набагато більш важким перебігом захворювання і погіршенням прогнозу.

Резюме

Статистично достовірні ($p < 0,05$), що випадки гіпонатріємії частіше реєструвалися при масивних за обсягом крововиливами при САК, згідно з модифікованою шкалою Fisher, що відповідало 3-4 ступеню тяжкості (58,82 % та 28,57 % пацієнтів відповідно). Також, відповідно до класифікації WFNS рівень натріємії та частота гіпонатріємії також були тісно пов'язані зі ступенем тяжкості клінічної оцінки пацієнта. Пацієнти з 1-м ступенем тяжкості за WFNS мали нормальні показники натрію крові, в той час як більше 40 % пацієнтів кожної групи з 2-5 ступенем тяжкості мали підтверджені випадки гіпонатріємії.

Частота гіпонатріємії у хворих за шкалою результатів GOSE: мінімальні неврологічні порушення та оптимальне відновлення фізичної та інтелектуальної спроможності, що відповідає 6-7 ступеню, мала найменша кількість хворих із гіпонатріємією (17,86 і 15,63 % відповідно).

Більше половини хворих (54,55 %) із тяжким клінічним станом, що відповідало 3-4 ступеню тяжкості згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter), також мали концентрацію Na у крові нижче норми.

Необхідно зазначити, що найнижчі середні показники рівня натрію крові пацієнтів із САК і найбільше випадків статистично достовірного ($p < 0,05$) порушення обміну натрію виявлені у пацієнтів із глибоким приглушенням свідомості та оцінкою менше 13 балів за шкалою результатів GCS .

Відмічено, що вираженість порушення балансу натрію та частота хронічної гіпонатріємії залежала від топічної локалізації мозкової аневризми: втрата солі виявлена статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше при локалізації МА у передній сполучній та передній мозковій артеріях (75,0 та 50,0 %), що прогнозовано пов'язано з особливостями кровопостачання гіпофізарної ділянки.

Розвиток гіпонатріємії, як можливий прояв SIADH синдрому у пацієнтів на САК, та її зв'язок із показниками клінічних шкал (Fisher, WFNS, Hunt&Hess, шкали результатів GOSE та узагальнюючої класифікаційної шкали для оцінки прогнозу результату (C.S. Ogilvy et B.S. Carter)) свідчить про її тісну асоціацію із тяжкістю клінічного перебігу та прогнозом САК.

Розвиток можливого SIADH-синдрому у пацієнтів на САК статистично не пов'язаний із віком хворих, шкалами GCS, Fisher та Hunt Hess, гематокритом, але виявився достовірно пов'язаний із ступенем тяжкості захворювання за WFNS ($p = 0,04$). Вагомий статистично достовірний ($p < 0,05$) ступінь кореляційного зв'язку виявили між натрієм та копептином – помітний позитивний ($T_{\text{Kendall}} 0,59$).

Дані проведеного бінарного регресійного аналізу для оцінки особливостей порушення концентрації натрію у хворих на САК, залежно від виразності експресії нейроендокринного біомаркера, свідчать, що зв'язок між сироватковим рівнем натрію і показником сироваткового копептину адекватно і достовірно апроксимується рівнянням регресії логарифмічного характеру: $Na = 124,19 - 29,9 \times \log_{10} (\text{Copeptin})$, при цьому, що важливо, при значеннях незалежного предиктора більше 0,70 нг/мл у понад 50 % випадків реєструвалася натріємія середнього ступеня тяжкості.

Отриманий графік візуалізаційної 3D-поверхні свідчить про наявність достовірної взаємозалежності між вираженістю об'єктивних ознак тяжкості захворювання та негативним прогнозом, згідно з бальною шкалою Ogilvy&Carter у хворих на САК, із активністю продукції копептину та зниженням концентрації натрію, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), так і церебрального синдрому сольового виснаження.

Цей тривимірний графік вказує на суттєво важкий перебіг захворювання і погіршення прогнозу у пацієнтів (бальний показник більше 2) в умовах підвищеної експресії копептину та паралельному порушенні концентрації натрію сироватки крові.

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Полковнікова К. Ю. Клініко-патогенетичне значення гіпонатріємії у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичного генезу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т.4, вип. 1 (17). С. 118-128.

2. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю. Нарушение осмотического баланса в условиях нетравматического субарахноидального кровоизлияния // Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16, №1. С. 83-89.

3. Полковнікова К. Ю. Порушення осмотичного стану та експресія нейроендокринного біомаркера копептину у хворих із субарахноїдальним крововиливом аневризматичного та спонтанного генезу: патофізіологічні паралелі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності». (м. Дніпро, 11-12 січня 2019 р.). С. 87-90.

4. Полковнікова К. Ю. Гіпонатріємічний синдром при субарахноїдальному крововиливу нетравматичної етіології // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Медична наука та практика XXI століття». (м. Київ, 2 лютого 2019 р.). С. 69-71.

5. Полковнікова К. Ю. Елевація рівня копептину та порушення осмолярності крові у гострому періоді захворювання як патогенетичні критерії підвищеного ризику розвитку інвалідизації пацієнта на тлі субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя». (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.). С. 65-66.

РОЗДІЛ 5

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

5.1 Показники тяжкості стану при субарахноїдальному крововиливі згідно з різними спеціалізованими шкалами залежно від віку пацієнтів

Згідно з модифікованою шкалою Fisher – 1-го ступеню тяжкості, на момент госпіталізації увійшли пацієнти наступних вікових категорій: 8 осіб (42,11 %) до 40 років, 20 осіб (41,67 %) 40-60 років та 6 осіб (30,00 %) старше 60 років.

Для 2-го ступеня тяжкості згідно з модифікованою шкалою Fisher при обстеженні на момент госпіталізації увійшли 6 пацієнтів (31,58 %) у віці до 40 років, 11 пацієнтів (22,92 %) – 40-60 років та 5 осіб (25,00 %) старше 60 років.

Пацієнти з 3-м ступенем тяжкості при госпіталізації згідно з модифікованою шкалою Fisher мали наступний розподіл згідно з віком: 4 пацієнти (21,05 %) до 40 років, 8 осіб (16,67 %) 40-60 років та 5 осіб (25,00 %) старше 60 років.

У хворих із 4-м ступенем тяжкості на момент госпіталізації згідно з модифікованою шкалою Fisher: один пацієнт (5,26 %) цієї підгрупи був молодше 40 років, 9 пацієнтів були віком 40-60 років (18,75 %) та 4 пацієнти (20,00 %) були старше 60 років.

Частоту виникнення різного ступеня тяжкості стану пацієнтів із САК згідно з різними шкалами залежно від віку обстежених осіб подано в таблиці 5.1.

Найлегший 1-й ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією WFNS, при госпіталізації діагностовано у 8 хворих (42,11 %) до 40 років, а через тиждень цей ступінь тяжкості виявлено у 11 осіб (57,89 %) цієї вікової категорії. 19 хворих (39,58 %) віком від 40 до 60 років на момент госпіталізації віднесено до 1-го ступеня тяжкості.

Таблиця 5.1

Частота виникнення різного ступеня тяжкості стану пацієнтів із САК згідно з різними шкалами залежно від віку обстежених осіб

Ступінь	Вікові групи											
	<40 років (n=19)				40-60 років (n=48)				>60 років (n=20)			
	При надходженні		На 7-й день		При надходженні		На 7-й день		При надходженні		На 7-й день	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Модифікована шкала Фішера												
1	8	42,11%	–	–	20	41,67%	–	–	6	30,00%	–	–
2	6	31,58%	–	–	11	22,92%	–	–	5	25,00%	–	–
3	4	21,05%	–	–	8	16,67%	–	–	5	25,00%	–	–
4	1	5,26%	–	–	9	18,75%	–	–	4	20,00%*	–	–
World Federation of Neurosurgical Societies												
1	8	42,11%	11	57,89%	19	39,58%	22	45,83%	6	30,00%	7	35,00%*
2	6	31,58%	4	21,05%	21	43,75%	20	41,67%	10	50,00%	9	45,00%*
3	3	15,79%	2	10,53%	7	14,58%	5	10,42%	4	20,00%	4	20,00%
4-5	2	10,53%	2	10,53%	1	2,08%	1	2,08%*	0	–	0	–
Hunt & Hess												
1	8	42,11%	7	36,84%	10	20,8%*	18	37,50%	12	60,00%*	6	30,00%
2	6	31,58%	7	36,84%	24	50,0%*	22	45,83%	4	20,00%	9	45,00%
3	2	10,53%	4	21,05%	9	18,75%	7	14,58%	4	20,00%	5	25,00%
4	3	15,79%	1	5,26%	5	10,42%	1	2,08%	0	–	0	–
The Glasgow Coma Scale (GCS)												
<13	2	10,53%	2	10,53%	1	2,08%	3	6,25%	0	–	3	15,00%
13	0	–	3	15,8% [#]	3	6,25%	8	16,67%	3	15,00%*	5	25,00%
14	8	42,11%	3	15,8% [#]	25	52,08%	16	33,3%* [#]	11	55,00%	5	25,00% [#]
15	9	47,37%	11	57,89%	19	39,58%	21	43,75%	6	30,00%	7	35,00%*

GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended)									
3-4	–	3	15,79%	–	4	8,33%	–	4	20,00%
5	–	2	10,53%	–	10	20,83%	–	4	20,00%
6	–	7	36,84%	–	16	33,33%	–	5	25,00%
7	–	7	36,84%	–	18	37,50%	–	7	35,00%

Примітка: * – статистична значимість відмінностей відповідних показників порівняно з підгрупою до 40 років <0,05; # – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою при надходженні <0,05.

Найменша кількість хворих старше 60 років належала до найлегшого ступеня тяжкості згідно з класифікацією Всесвітньої організації нейрохірургів (WFNS) – при госпіталізації 6 осіб (30,00 %).

Другий ступінь тяжкості клінічної картини САК за WFNS на момент госпіталізації виявлено у 6 осіб до 40 років (31,58 %), а через один тиждень від початку лікування кількість хворих цієї вікової категорії із 2-м ступенем тяжкості вже становила 4 людини (21,05 %). До 2-го ступеню тяжкості клінічної картини САК за WFNS віднесено на момент госпіталізації 21 людину (43,75 %) віком від 40 до 60 років, 10 пацієнтів (50,00 %) старше 60 років.

Пацієнти з найбільш тяжкою клінічною картиною та 3 ступенем тяжкості САК за WFNS при госпіталізації становило: 3 пацієнти (15,79 %) були віком до 40 років, 7 пацієнтів (14,58 %) – 40-60 років та 4 людини (20,00 %) старше 60 років.

Для 4-5 ступеня тяжкості за WFNS розподіл пацієнтів цієї когорти відповідно до віку на момент госпіталізації був такий: 2 пацієнти (10,53 %) були у віці до 40 років, 1 пацієнт (2,08 %) – 40-60 років.

Згідно зі шкалою НН із 1 ступенем тяжкості на момент госпіталізації був такий розподіл за віком: 8 пацієнтів (42,11 %) у віці до 40 років, 10 пацієнтів (20,83 %) – 40-60 років та 12 осіб (60,00 %) старше 60 років.

До 2 ступеня тяжкості згідно з класифікацією НН згідно з віковим розподілом кількість їх була такою: 6 пацієнтів (31,58 %) у віці до 40 років, 24 пацієнти (50,00 %) – 40-60 років та 4 людини (20,00 %) старше 60 років.

3 ступінь тяжкості згідно з класифікацією НН був виявлений у 2 осіб (10,53 %) до 40 років, 9 осіб (18,75 %) 40-60 років та 4 особи (20,00 %) старше 60 років на момент госпіталізації до стаціонару.

Тяжкий стан та 4-й ступінь тяжкості згідно з класифікацією НН мали при госпіталізації 3 людини (15,79 %) до 40 років та 5 осіб (10,42 %) 40-60 років.

Ясну свідомість згідно з GCS мали при госпіталізації 9 пацієнтів (47,37 %) до 40 років, 19 пацієнтів (39,58 %) 40-60 років та 6 пацієнтів (30,00 %) старше 60 років.

Помірне приглушення свідомості згідно з GCS мали при госпіталізації 8 пацієнтів (42,11 %) до 40 років, 25 пацієнтів (52,08 %) 40-60 років та 11 пацієнтів (55,00 %) старше 60 років. Через тиждень лікування вікова структура пацієнтів була такою: 3 пацієнти (15,79 %) до 40 років, 16 пацієнтів (33,33 %) 40-60 років та 5 пацієнтів (25,00 %) старше 60 років.

При статусі рівня свідомості у 13 балів згідно з GCS на момент госпіталізації мали 3 людини (6,25 %) у віці 40-60 років та 3 людини (15,00 %) старше 60 років. Після 7-денного лікування вікова структура пацієнтів із 13 балами оцінки стану свідомості згідно GCS була такою: 3 пацієнти (15,79 %) до 40 років, 8 пацієнтів (16,67 %) 40-60 років та 5 пацієнтів (25,00 %) старше 60 років.

Глибоке приглушення свідомості та менше 13 балів згідно зі шкалою GCS на момент госпіталізації було у 2 пацієнтів (10,53 %) до 40 років та 1 людини (2,08 %) у віці 40-60 років. Після 7-денного лікування вікова структура пацієнтів згідно з GCS була такою: 2 пацієнти (10,53 %) до 40 років, 3 пацієнти (6,25 %) 40-60 років та 3 пацієнти (15,00 %) старше 60 років.

Згідно зі шкалою результатів GOSE 3-4 ступінь клінічної тяжкості мали 3 пацієнти (15,79 %) до 40 років, 4 пацієнти (8,33 %) 40-60 років та 4 пацієнти (20,00 %) старше 60 років.

Згідно зі шкалою результатів GOSE 5 ступінь тяжкості за віковою структурою пацієнтів мали: 2 пацієнти (10,53 %) до 40 років, 10 пацієнтів (20,83 %) 40-60 років та 4 пацієнти (20,00 %) старше 60 років.

Згідно зі шкалою результатів GOSE 6 ступінь мали пацієнти із такою віковою градацією: 7 пацієнтів (36,84 %) до 40 років, 16 пацієнтів (33,33 %) 40-60 років та 5 пацієнтів (25,00 %) старше 60 років.

Сприятливе відновлення 7 ступеня тяжкості згідно зі шкалою результатів GOSE: мали 7 пацієнтів (36,84 %) до 40 років, 18 пацієнтів (37,50 %) 40-60 років та 7 пацієнтів (35,00 %) старше 60 років.

Характеристика середніх показників ступеня тяжкості САК і залежності від типу шкал різних вікових груп пацієнтів подана в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Характеристика динаміки усереднених показників ступенів тяжкості САК залежно від віку обстежених хворих $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Шкали	Вікові групи			Величина відмінностей показників між групами		
	<40 років (n=19)	40-60 років (n=48)	>60 років (n=20)			
	1	2	3	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Модифікована шкала Фішера	1,89± 0,21 (1,47- 2,32)	2,13± 0,17 (1,8- 2,45)	2,45± 0,25 (1,95- 2,95)*	12,70 %	29,63 %	15,02 %

Бал за шкалою ком Глазго GCS	при надходженні	13,95± 0,42 (13,12- 14,77)	14,25± 0,12 (14,01- 14,49)	14,15± 0,15(13,8 6-14,44)	2,15%	1,43%	-0,70%
	на 7-й день	13,74± 0,53 (12,69- 14,78)	14,06± 0,18 (13,71- 14,41)	13,65± 0,33 (12,99- 14,31)	2,33%	-0,66%	-2,92%
Класифікація WFNS	при надходженні	2,01± 0,26 (1,48- 2,52)	1,79± 0,11 (1,57- 2,01)	1,9±0,16 (1,59- 2,21)	-10,50%	-5,0%	6,15%
Шкала Hunt&Hess	при надходженні	1,99± 0,25 (1,5-2,5)	2,21± 0,14 (1,94- 2,48)	2,7±0,18 (2,34- 3,06)*	11,06%	35,68% *	22,17%
Шкала GOSE		5,95± 0,25 (5,46- 6,43)	6,0± 0,14 (5,73- 6,27)	5,7±0,28 (5,15- 6,25)	0,84%	-4,20%	-5,00%
Кваліфікаційна шкала Ogilvy		1,16± 0,21 (0,75- 1,56)	1,33± 0,14 (1,06- 1,6)	1,45± 0,29 (0,87- 2,03)	14,66%	25,0%	9,02%

Примітка: * – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою до 40 років <0,05; # – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою 40-60 років <0,05.

Згідно з модифікованою шкалою Fisher найлегший ступінь тяжкості крововиливу за даними комп'ютерної томографії відзначено у пацієнтів молодше 40 років, а найтяжчий – у пацієнтів старше 60 років, причому відсоткова різниця між даними підгрупами склала 29,63 % ($p < 0,05$). Також пацієнти старше 60 років мали більш високий бальний показник модифікованої шкали Фішера по відношенню до пацієнтів 40-60 років на 15,02%. Різниця між пацієнтами до 40 років та 40-60 років згідно з модифікованою шкалою Фішера була найменшою та становила 12,70 %, тобто масивний крововилив за даними комп'ютерної томографії частіше пов'язаний із віком пацієнтів старше 60 років.

При госпіталізації до стаціонару середній бал за шкалою GCS був найнижчим у пацієнтів молодше 40 років – на 2,15 % нижче, ніж у пацієнтів 40-60 років, та на 1,43 % нижче, ніж у пацієнтів старше 60 років. При обстеженні хворих із САК на 7-й день стаціонарного лікування середній бал за шкалою GCS майже не відрізнявся у пацієнтів до 40 та після 60 років, різниця 0,66 % на користь першої когорти. Найкращий середній результат стану свідомості згідно зі шкалою ком Глазго мали пацієнти 40-60 років, переважаючи на 2,33 % та 2,92 % першу та третю когорти пацієнтів.

Згідно з класифікацією WFNS найвищий середній бал при госпіталізації та виражений неврологічний дефіцит діагностовано у пацієнтів до 40 років, що превалювало над другою та третьою когортами пацієнтів на 10,5 % та 5 % відповідно. Між групами пацієнтів 40-60 та старше 60 років згідно з середнім бальним показником класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів різниця була теж незначною – 6,15%.

При госпіталізації згідно з оцінкою клінічного стану пацієнтів за шкалою Hunt&Hess найбільшу кількість балів отримали пацієнти старше 60 років, перевищуючи статистично достовірно ($p < 0,05$) аналогічну оцінку стану пацієнтів до 40 років на 35,68 % та пацієнтів у віці від 40 до 60 років на 22,17%. Пацієнти до 40 років та 40-60 років мали найменшу відсоткову різницю за шкалою Hunt&Hess – 11,06 %.

Згідно шкали GOSE найкращий клінічний результат та найвищий середній бальний показник мали пацієнти 40-60 років, перевищуючи аналогічний показник пацієнтів до 40 років на 0,84 %, та пацієнтів після 60 років на 5,00 %.

Найнижчий бал згідно з кваліфікаційною шкалою Ogilvy, а отже, і найкращий відсоток вірогідності успішного результату прогнозу САК, мали пацієнти до 40 років, у пацієнтів 40-60 років середній бальний показник був вище на 14,66 %, а у пацієнтів після 60 років – вище на 25,00 %. Різниця у середніх бальних показниках згідно з кваліфікаційною шкалою Ogilvy між середньою та найстаршою групами пацієнтів була 9,02 % із перевагою останньої.

Показники натріємії та частоти гіпонатріємії різного ступеня виразності у пацієнтів із САК залежно від віку обстежених хворих наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Рівень натріємії та частота гіпонатріємії різного ступеня тяжкості у хворих з САК залежно від віку обстежених хворих, $M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Вікові групи	Концентрація натрію сироватки крові, ммоль/л	Кількість випадків гіпонатріємії	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
<40 років (n=19)	136,47±1,36 (133,8-139,14)	3	15,79%
40-60 років (n=48)	136,81±0,66 (135,53-138,1))	10	20,83%
>60 років (n=20)	134,3±1,17 (132,01-136,59)	9	45,0%*

Примітка: * – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою до 40 років <0,05; # – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою 40-60 років <0,05.

Згідно з отриманими результатами середні показники рівня натрію у крові пацієнтів були найнижчими у хворих старше 60 років, при цьому в цій підгрупі 9 осіб мали підтверджену статистично достовірну ($p < 0,05$) гіпонатріємію (45,00 %). Хворі до 40 років та 40-60 років мали приблизно однаковий середній рівень натрію

крові – $136,47 \pm 1,36$ та $136,81 \pm 0,66$ ммоль/л відповідно, проте майже 1/5 (10 хворих) 40-60 років мали гіпонатріємію (20,83 %), а серед наймолодших пацієнтів кількість випадків гіпонатріємії становила 3 кейси (15,79 %). Отже, частота гіпонатріємії корелює з віком пацієнта – чим старше пацієнт, тим частіше фіксується зниження сироваткового рівня натрію.

Сиворотковий рівень копептину та частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного (0,605 нг/мл) у осіб із САК залежно від віку обстежених хворих наведені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Концентраційний показник копептину сироватки крові і частота реєстрації випадків рівня копептину вище критичного у хворих з САК залежно від віку обстежених хворих,

$M \pm m$ (95% довірчий інтервал)

Вікові групи	Копептин, нг/мл	Підвищений рівень копептину (>0,605 нг/мл)	
		абс. кількість, осіб	відносна кількість, %
<40 років (n=19)	$0,49 \pm 0,04$ (0,41-0,57)	4	21,05%
40-60 років (n=48)	$0,54 \pm 0,03$ (0,48-0,6)	17	35,42%
>60 років (n=20)	$0,61 \pm 0,03$ (0,55-0,67)* #	10	50,0%*

Примітка: * – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою до 40 років <0,05; # – статистична значимість відмінностей порівняно з підгрупою 40-60 років <0,05.

Пацієнти до 40 років мали найнижчі середні показники сироваткового рівня копептину – $0,49 \pm 0,04$ нг/мл, у цій когорті лише у 1/5 вибірки – 4 особи (21,05 %) –

діагностовано підвищення рівня копептину вище критичної точки – 0,605 нг/мл. Хворі у віці від 40 до 60 років мали дещо вищі значення копептину – $0,54 \pm 0,03$ нг/мл, у більше ніж третини була виявлена суттєва елевація копептину вище 0,605 нг/мл – 17 осіб (35,42 %). Найвищі середні показники копептину мали найстарші пацієнти – старше 60 років – $0,61 \pm 0,03$ нг/мл, половина пацієнтів цієї когорти мала статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення значень копептину більше 0,605 нг/мл – 10 хворих (50,00 %). Отже, чим старше пацієнт, тим більше вірогідність елевації копептину більше 0,605 нг/мл, і менше сприятливий прогноз перебігу САК, вище ризик розвитку ускладнень.

5.2 Вік-залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків клінічних показників при спонтанному субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу

Аналіз спрямованості та ступеня достовірності кореляційних взаємозв'язків між різними показниками, включаючи вік хворих, при госпіталізації згідно з Тау-в Кендалла наведено у таблиці 5.5. Дана кореляційна матриця найбільш інформативних клінічних показників у хворих із САК при надходженні до стаціонару проведена саме у осіб старше 60 років. У пацієнтів молодшого віку статистично значущих коефіцієнтів майже по всім кореляційним парам досягти не вдалось.

Дані таблиці демонструють, що вік пацієнтів із САК не має статистично значущого кореляційного зв'язку із такими показниками, як: ІМТ, рівень копептину, КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго та WFNS на момент госпіталізації, рівень гематокриту та натрію при надходженні до стаціонару.

Кореляційна матриця найбільш інформативних клінічних показників у хворих із САК при надходженні до стаціонару (T_{Kendall}) у осіб старше 60 років.

Показники	Tau-b Кендалла (T)	Вік	ІМТ	Копептин	Fisher	шкала ком Глазго	WFNS	Hunt Hess	Гематокрит	Na	K
Вік	T	1	0,05	0,02	0,04	-0,05	0,01	0,172*	-0,06	-0,05	0,11
	P		0,24	0,39	0,33	0,28	0,47	0,02	0,24	0,25	0,09
ІМТ	T	0,05	1	-0,02	0,08	-0,05	0,05	0,00	0,01	-0,10	0,09
	P	0,24		0,39	0,17	0,27	0,30	0,49	0,46	0,10	0,13
Копе- птин	T	0,15	0,27	1	0,604*	-0,615*	0,650*	0,579*	-0,04	0,59*	-0,06
	P	0,19	0,06		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	0,29	p<0,05	0,23
Fisher	T	0,04	0,08	0,604*	1	-0,540*	0,565*	0,488*	0,10	0,04	0,06
	P	0,33	0,17	p<0,05		p<0,05	p<0,05	p<0,05	0,13	0,33	0,27
Шкала ком Глазго	T	-0,05	-0,05	-0,615*	-0,540*	1	-0,902*	-0,687*	-0,04	0,02	-0,01
	P	0,28	0,27	0,00	p<0,05		p<0,05	p<0,05	0,32	0,40	0,46

WFNS	T	0,01	0,05	0,650*	0,565*	-0,902*	1	0,736*	0,00	-0,02	0,03
	P	0,47	0,30	p<0,05	p<0,05	p<0,05		p<0,05	0,50	0,40	0,37
Hunt Hess	T	0,172*	0,00	0,579*	0,488*	-0,687*	0,736*	1	-0,11	-0,02	0,12
	P	0,02	0,49	p<0,05	0,01	p<0,05			p<0,05	0,11	0,43
Гемато-крит	T	-0,06	0,01	-0,04	0,10	-0,04	0,00	-0,11	1	0,04	-0,05
	P	0,24	0,46	0,29	0,13	0,32	0,50	0,11		0,31	0,29
Na	T	-0,05	-0,1	0,59*	-0,14	-0,22	-0,29*	-0,02	0,04	1	-0,10
	P	0,25	0,10	p<0,05	0,13	0,06	0,04	0,43	0,31		0,13
K	T	0,11	0,09	-0,06	0,06	-0,01	0,03	0,12	-0,05	-0,10	1
	P	0,09	0,13	0,23	0,27	0,46	0,37	0,11	0,29	0,13	

Примітка: * – рівень достовірності менше 0,05

Слабкий, проте статистично достовірний ($p<0,05$) позитивний ступінь кореляційного зв'язку виявили між віком пацієнта та оцінкою стану пацієнта згідно зі шкалою Hunt Hess при госпіталізації (коефіцієнт кореляції $T_{Kendall}$ 0,172), а також рівнем калію в крові пацієнтів при надходженні ($T_{Kendall}$ 0,11), тобто із збільшенням віку хворого зростає тяжкість клінічної симптоматики згідно зі шкалою Hunt Hess та гіпокаліємія.

Для ІМТ пацієнтів досліджуваних груп не виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку з усіма дослідженими нами показниками, а саме: вік, рівень копептину, КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації, рівень гематокриту та калію при надходженні до стаціонару. Негативний слабкої сили кореляційний зв'язок ($T_{\text{Kendall}} -0,10$) між ІМТ та рівнем натрію крові пацієнтів свідчить про те, що пацієнти із надлишковою вагою більш схильні до розвитку гіпокаліємії при дебюті САК.

Сироватковий рівень копептину крові пацієнтів не корелює із віком хворого, рівнем гематокриту та калію крові при надходженні. ІМТ та копептин пов'язані між собою слабкою позитивною кореляційною взаємодією, тобто показники копептину крові були вищі у пацієнтів із надлишковою вагою, проте статистичної значущості даний зв'язок не набув. Досить помітний позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок чітко простежується між копептином та усіма діагностичними клінічними уніфікованими шкалами (КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою GCS, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації) та рівнем натрію крові при госпіталізації, проте із шкалою ком Глазго зв'язок негативний. Отже, клінічно більш складні пацієнти із САК та ті, що мали більш масивний крововилив, пацієнти із вираженою гіпонатріємією статистично достовірно ($p < 0,05$) мали більш високі показники копептину крові. Копептин виявив себе як універсальний діагностичний маркер важкого стану пацієнтів із САК та високого ступеня ризику розвитку ускладнень.

КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher не мали кореляційного зв'язку згідно з нашими даними із віком пацієнтів, ІМТ, рівнем натрію та калію при надходженні. Рівень гематокриту демонструє позитивну спрямованість слабкої сили, кореляційний зв'язок ($T_{\text{Kendall}} 0,10$) із шкалою Fisher. Позитивний помірної сили статистично значущий ($p < 0,05$) зв'язок має шкала Hunt Hess та шкала Fisher ($T_{\text{Kendall}} 0,488$) на момент госпіталізації пацієнтів. Помітний позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок виявлено між копептином, шкалою WFNS та шкалою Fisher, а із шкалою ком Глазго шкала Fisher пов'язана

кореляційним зв'язком аналогічної сили, але протилежної спрямованості (-0,540). Отже, найбільш масивні випадки крововиливу частіше асоціюються із високим рівнем копептину і важким клінічним станом пацієнтів згідно з діагностичними шкалами ком Глазго, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації.

Шкала ком Глазго при надходженні не має статистично значущих кореляційних зв'язків із віком, ІМТ, гематокритом, рівнем натрію та калію при надходженні до стаціонару. Цілком логічно, що тяжкість стану пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго відповідає тяжкому стану пацієнта згідно з іншими діагностичними шкалами: Hunt Hess, WFNS та шкалою Fisher, демонструючи статистично значущий ($p < 0,05$) негативний помітний зв'язок, а із WFNS – дуже сильний зв'язок ($T_{\text{Kendall}} -0,902$). Аналогічний за силою та спрямованістю статистично значущий ($p < 0,05$) зв'язок має шкала ком Глазго та рівень копептину крові, тобто тяжкий стан пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго поєднується із високими рівнями копептину крові.

Шкала WFNS, як і шкала ком Глазго, при надходженні не має статистично значущих кореляційних зв'язків із віком, ІМТ, гематокритом, рівнем натрію та калію при надходженні до стаціонару. Із рівнем копептину крові та шкалою Fisher шкала WFNS має помітний позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок; із шкалою Hunt Hess – високий позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок; а із шкалою ком Глазго – дуже високий негативний статистично значущий ($p < 0,01$) кореляційний зв'язок (-0,902).

Шкала Hunt-Hess при надходженні не має статистично значущих кореляційних зв'язків із ІМТ та рівнем натрію при надходженні до стаціонару. Слабкий позитивний кореляційний зв'язок є між шкалою Hunt Hess та віком хворих ($p < 0,05$) і калієм крові, а також негативний слабкий між шкалою Hunt Hess та гематокритом. Шкала Hunt Hess корелює із рівнем копептину помітним позитивним статистично значущим ($p < 0,05$) зв'язком ($T_{\text{Kendall}} 0,579$), а із шкалою ком Глазго – помітним негативним статистично значущим ($p < 0,05$) зв'язком ($T_{\text{Kendall}} -0,687$). Зв'язок між шкалою Fisher та шкалою Hunt Hess позитивної спрямованості, помітний та статистично достовірний ($p < 0,05$). Шкала Hunt Hess демонструє найбільшої сили кореляційний зв'язок ($T_{\text{Kendall}} 0,736$) із шкалою WFNS – позитивний, високий, статистично достовірний ($p < 0,05$).

Показник гематокриту на момент госпіталізації пацієнтів до стаціонару не має суттєвих за силою кореляційних зв'язків із віком, ІМТ, копептином, рівнем натрію та калію, шкалами WFNS та Глазго. Гематокрит має слабкий позитивний та негативний статистично не значущий кореляційний зв'язок із шкалою Fisher та шкалою Hunt Hess відповідно ($T_{\text{Kendall}} 0,10$ і $-0,11$).

Рівень натрію крові пацієнтів при госпіталізації статистично не пов'язаний із віком хворих, шкалами ком Глазго, Fisher та Hunt Hess, гематокритом, але виявився достовірно пов'язаний із ступенем тяжкості захворювання за WFNS ($p=0,04$). Найвагоміший статистично достовірний ($p<0,05$) ступінь кореляційного зв'язку виявили між натрієм та копептином – помітний позитивний ($T_{\text{Kendall}} 0,59$). ІМТ та калій крові мають слабкий негативний статистично не значущий кореляційний зв'язок із натрієм крові ($T_{\text{Kendall}} -0,10$ при $p>0,05$).

Рівень калію крові пацієнтів на момент госпіталізації демонструє відсутність кореляційних взаємозв'язків із ІМТ, копептином, гематокритом, шкалами ком Глазго, Fisher та WFNS. Із віком пацієнтів та шкалою Hunt-Hess калій крові має слабкий позитивний кореляційний зв'язок, а із натрієм крові – слабкий негативний кореляційний зв'язок ($T_{\text{Kendall}} -0,10$ при $p>0,05$) без статистичної значущості.

Необхідно зазначити, що проведений кореляційний аналіз згідно з Tau-b Kendall показав, що у хворих старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, в порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

Отримані дані свідчать про те, що зі збільшенням віку хворого наростає тяжкість клінічної симптоматики згідно зі шкалою Hunt Hess, а пацієнти із надлишковою вагою більш схильні до розвитку гіпонатріємії при дебюті САК. Крім того, відзначена статистично значуща кореляція між виявленими випадками гіпонатріємії та елевацією сироваткових значень копептину, підтверджена помітним достовірним позитивним кореляційним зв'язком.

КТ-ознаки масивності крововиливу згідно з Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації мають помітний позитивний статистично значущий ($p<0,05$) кореляційний зв'язок із

сироватковим рівнем копептину, а отже, цей маркер є високочутливим індикатором та предиктором несприятливого клінічного прогнозу для пацієнтів із САК і свідчить про високий ризик розвитку ускладнень перебігу захворювання. Спираючись на отриманий статистично достовірний помітний позитивний кореляційний зв'язок між досліджуваними ознаками, можна зробити висновок, що найбільш масивні випадки крововиливу згідно зі шкалою Fisher частіше асоціюються із високим рівнем копептину, гіпонатріємією і важким клінічним станом пацієнтів згідно з діагностичними шкалами ком Глазго, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації.

Проведений кореляційний аналіз з Tau-b Kendall показав наявність достовірних, різної щільності, односпрямованих взаємозв'язків між характером змін за даними КТ (Fisher), тяжкістю стану хворих при госпіталізації (згідно з уніфікованими шкалами WFNS, Hunt Hess) та рівнем копептину крові, та зворотно-спрямованих – для показника натріємії у пацієнтів із САК. У пацієнтів старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, у порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

Резюме

Згідно з модифікованою шкалою Fisher найтяжчий ступінь із найбільш масивним крововиливом статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше спостерігається у пацієнтів старше 60 років (25 та 20,00% пацієнтів відповідно), а наявність 1-2 ступеня тяжкості переважно спостерігались у осіб до 40 років (42,11 та 31,58% пацієнтів відповідно).

Найлегший 1-й ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією Всесвітньої організації нейрохірургів (WFNS) на момент госпіталізації превалює у пацієнтів до 40 років та 40-60 років, а 2-3-й ступінь тяжкості частіше діагностувався у пацієнтів за 60 років. Клінічно найбільш суттєвий мовний та руховий дефіцит і ресстрація 4-5 ступеня тяжкості за WFNS верифікувалась у осіб до 40 років.

Згідно зі шкалою Hunt&Hess початково клінічно мінімальну неврологічну симптоматику та 1-й ступінь тяжкості мали більше 50 % пацієнтів старше 60 років, проте через тиждень у цієї групи відбувся регрес із погіршенням неврологічного статусу. Середній 2-3-й ступінь тяжкості відмічався у хворих середньої вікової категорії

(40-60 років). Тяжкий стан із вираженим приглушенням свідомості та неврологічним дефіцитом мали наймолодші пацієнти до 40 років.

Ясну свідомість згідно з GCS та 15 балів мали переважно хворі до 40 років та 40-60 років. Глибоке приглушення свідомості та менше 13 балів згідно зі шкалою GCS на момент госпіталізації було виявлено у 2 пацієнтів до 40 років та 1 людини у віці 40-60 років, проте негативна динаміка стану свідомості пацієнтів протягом 7 днів була більш характерна для хворих старше 60 років.

Згідно зі шкалою результатів GOSE негативний та сумнівний прогноз мала більша когорта хворих у віці старше 60 років, більше третини пацієнтів кожної вікової групи мали найбільш оптимальний прогноз одужання. Найнижчий бал згідно з кваліфікаційною шкалою Ogilvy, а отже, і найкращий відсоток вірогідності успішного результату прогнозу САК мали пацієнти до 40 років.

Відмічено, що частота гіпонатріємії позитивно корелює із віком хворого – чим старше пацієнт, тим частіше фіксується зниження сироваткового рівня натрію, а також чим старше пацієнт, тим більше вірогідність елевації попередника аргінін-вазопресину копептину більше 0,605 нг/мл і менш сприятливий прогноз перебігу САК, вище ризик розвитку ускладнень.

Проведений кореляційний аналіз з Tau-b Kendall показав наявність достовірних, різної щільності, односпрямованих взаємозв'язків між характером змін за даними КТ (Fisher), тяжкістю стану хворих при госпіталізації (згідно з уніфікованими шкалами WFNS, Hunt Hess) та рівнем копептину крові, та зворотно-спрямованих – для показника натріємії при САК. У пацієнтів старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, у порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

Досить помітний позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок чітко простежується між показником копептину крові та усіма діагностичними клінічними уніфікованими шкалами (КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою ком Глазго, Hunt&Hess та WFNS на момент госпіталізації), а також рівнем натрію крові при госпіталізації, проте із шкалою ком Глазго зв'язок був негативний. Отже, клінічно

більш складні пацієнти із САК – особи із масивним крововиливом, хворі із наявністю гіпонатріємії статистично достовірно мали більш високі значення рівня копептину крові ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз згідно з Tau-b Kendall показав, що у хворих старшої вікової групи (> 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, у порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю, Полковников А. Ю. Факторы риска и клинические особенности течения субарахноидального кровоизлияния у лиц разных возрастных групп // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2014. №3 (9). С.28-33.
2. Полковнікова К. Ю. Особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу у гострому періоді захворювання. // Актуальні проблеми сучасної медицини / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018. Т.18, вип. 4 (64). С.47-58.
3. Полковникова К. Ю. Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза // Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, №1 (118). С. 60-71.
4. Полковнікова К. Ю. Вік-залежні особливості взаємозв'язку між клінічними показниками при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.». (м. Одеса, 19-20 квітня 2019 р.). С. 61-64.

РОЗДІЛ 6

СТАТИСТИКО-МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРСОНАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ТА КЛІНІЧНОГО РЕЗУЛЬТАТУ В УМОВАХ НЕТРАВМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

6.1 Можливості логістичного регресійного аналізу в формуванні індивідуальної моделі прогностичних критеріїв оцінки вірогідності розвитку ускладнень на тлі субарахноїдального крововиливу

Важливість та актуальність питання розробки та клінічного впровадження індивідуальної методології дефініції прогностичних критеріїв для об'єктивної кількісної оцінки ризику розвитку ускладнень при САК пов'язана з необхідністю запровадження статистично обґрунтованих рішень, що базуються на достовірно значущому прогнозі клінічних параметрів та особливостей захворювання для своєчасного застосування відповідної стратегії лікування.

В аналізованих наукових джерелах використовують різні математичні методи прогнозування, проте не враховуються деякі досить інформаційні та об'єктивні показники клінічного перебігу САК, тому для розробки прогностичного комплексу та персоналізації лікувального алгоритму у хворих з аневризматичним САК застосували логістичний регресійний аналіз із наступним розрахунком адекватності та якості прогнозу отриманої моделі.

Початковим кроком була побудова рівняння моделі ймовірності виникнення події протягом наступних 14 діб (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, церебрального вазоспазму) шляхом проведення логістичної регресії. Проведена оцінка залежності дихотомічної змінної (наявність або відсутність кумулятивної кінцевої точки) від незалежних предикторів, в якості яких розглядали, виходячи з описаних вище даних, спектр показників, які могли потенціально впливати або асоціюватися з високим ризиком розвитку ускладнень.

Розраховані дані оцінки універсальних критеріїв коефіцієнтів моделі та значення

об'єднаних тестів ($\chi^2 = 66,972$, при рівні значущості $p < 0,001$) свідчать про коректність та адекватність побудованої моделі логістичної регресії (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі

	Хи-квадрат	df (ступені свободи)	p (рівень значущості)
Крок	66,972	8	<0,001
Блок	66,972	8	<0,001
Модель	66,972	8	<0,001

Зведена таблиця якості та адекватності прогнозу згідно з отриманою моделлю наведена у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Зведена таблиця моделі

-2 log правдоподібність	R ² -Кокса і Снелла	R ² -Нейджелкерка
36,948 ^a	0,558	0,777

Примітка: ^a – оцінка припинена на ітерації №8, оскільки оцінки параметрів змінилися менш, ніж на 001.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, отримана модель описує більше 75 % всієї дисперсії ознаки. Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції -2 log (2LL). Введення або видалення предиктору призводить до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як χ^2 і в нашому випадку є значущою.

Показники R² Кокса і Снелла, Нейджелкерка є заходами визначеності (псевдо-коефіцієнти детермінації, отримані на основі відносини функції правдоподібності моделей лише з константою і з усіма коефіцієнтами). Вони вказують на ту частину

дисперсії, яку можна визначити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності по Коксу і Снелла має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного заходу за методом Нейджелкерка.

Після 8 кроку отримана найбільш адекватна модель: критерій χ^2 становить 66,97 ($p < 0,001$), коефіцієнт детермінації Нейджелкерка 78%, саме цей відсоток мінливості змінної можна пояснити за допомогою використаного предиктора.

Побудоване нами рівняння і коефіцієнти регресії наведено у табл. 6.3. Необхідно зазначити, що найбільш інформаційними були копептин та Na сироватки, вік і сумарний бал за Hunt-Hess при госпіталізації.

Персональна вірогідність виникнення ускладнення розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ де}$$

p – %-на ймовірність виникнення укладення при САК;

$$z = -45,48 + 17,54 \times \text{Copeptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал (шкала Hunt-Hess)}$$

Додавання менш інформативних факторів не змінює точність прогнозу загалом, однак будь-який з факторів може вплинути на результат в кожному конкретному випадку.

Таким чином, показано достовірне значення деяких регресорів в апіорній оцінці ризику кінцевої точки при САК (вторинна ішемія та церебральний вазоспазм), що дозволяє розглядати їх не тільки як предиктори несприятливого прогнозу та потенційні фактори формування ускладнень, а й як показники для коректного визначення індивідуального кумулятивного ризику при САК. Важливим є виявлення таких патогенетичних чинників, як: порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму, тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess та похилий вік.

Результати логістичної регресії щодо визначення індивідуального кумулятивного ризику у хворих із САК

Регресори	B	Стандартна похибка	W Вальда	df	p	Exp (B)
Бал по Hunt Hess при госпіталізації	1,989	0,323	4,33	1	0,037	7,308
Вік, років	0,05823	0,011	5,131	1	0,024	1,06
Гематокрит, %	0,423	0,1219	0,849	1	0,357	1,527
ІМТ, кг/м ²	-0,813	1,676	0,235	1	0,627	0,444
Калій при госпіталізації, ммоль/л	2,396	1,825	1,724	1	0,189	10,979
Копептин, ng/mL	17,542	3,23	9,545	1	0,002	41,69E+6
Натрій при госпіталізації, ммоль/л	-0,435	0,0124	8,049	1	0,005	0,647
Ступень порушення свідомості (Шкала коми Глазго)	0,637	0,566	1,263	1	0,261	1,891
Тип змін за даними КТ (Fisher)	2,688	1,21	1,907	1	0,167	14,702
Тяжкість стану при госпіталізації (за WFNS)	1,832	0,989	3,43	1	0,064	6,246
Константа	-45,477	11,807	4,492	1	0,032	1,33E-20

Таким чином, комплексний математичний аналіз потенційних факторів, що детермінують перебіг захворювання, є базисом для побудови статистичної моделі, яка

сприяє розробці ефективної системи прогнозування ймовірності розвитку відповідних ускладнень та дозволяє раціональніше планувати тактику превентивної терапії на початковому етапі перебігу САК.

У таблиці 6.4 наведено класифікаційну матрицю для оцінки відсотка коректної класифікації групи пацієнтів на основі отриманої моделі.

Таблиця 6.4

Класифікаційна матриця за даними логістичної регресії

Спостережуване	Передбачуване		
	Ускладнення присутні	Ускладнення відсутні	% коректних
Ускладнення наявні	25	4	86,21%
Ускладнення відсутні	2	51	96,23%
Загальний процент			91,22%

Таким чином, аналізуючи дані наведеної вище таблиці можна стверджувати, що, чутливість запропонованого метода склала більше 90 %, що є досить високим показником.

Згідно з розрахованим критерієм χ^2 при рівні ризику вище 65 % включно рекомендовано проведення невідкладного активного лікування та розгляду питання про ургентне ендоваскулярне оперативне нейрохірургічне втручання.

Клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови якісного прогнозу ризику розвитку ускладнень при САК показано на двох прикладах із науково-дослідної роботи:

Приклад № 1. Хвора К., 60 років. № Історії хвороби 6450

Діагноз при госпіталізації: субарахноїдальний крововилив. Мішкоподібна аневризма?

Заключний діагноз: аневризматичний субарахноїдально-вентрикулярний крововилив, мішкоподібна аневризма ПМА ПЗА зліва. Ендоваскулярна емболізація мішкоподібної аневризми ПМА ПЗА зліва.

Скарги при надходженні до стаціонару: виражений головний біль у потиличній та лобній ділянках пульсуючого характеру, постійну нудоту, неодноразову блювоту, що не приносить полегшення.

Анамнез захворювання: захворіла 06.04.14 р., коли після фізичного навантаження відмітила виражений головний біль, нудоту, блювоту. Каретою швидкої допомоги доставлена до районної ЦРЛ, де, зі слів хворої, знаходилась без полегшення стану здоров'я. Була направлена на КТ головного мозку, де виявлено субарахноїдально-вентрикулярний крововилив. Після нейровізуалізаційного обстеження хвора ургентно госпіталізована до відділення ЗОКЛ.

Супутні захворювання: у 2008 році проведена холецистектомія. Рівень АТ підіймається протягом 10 років, приймала постійно тонорму.

Загальний стан хворого: тяжкий стабільний. Статура – нормостенічна. ІМТ 27,31 кг/м³. Температура тіла аксиллярна 36,7° С, АТ 170/100 мм рт.ст., ЧСС 70 та ЧД 16 за хвилину. Шкірні покрови та слизові оболонки рожевого кольору, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Дихальна система без змін, дихання аускультативно везикулярне, хрипів не має. Діяльність серця ритмічна, аускультативно тони приглушені. Пальпаторно живіт м'який, безболісний. Периферійних набряків немає. Фізіологічні відправлення у нормі.

Неврологічний статус хворого:

Свідомість – помірне приглушення, 14 балів за шкалою ком Глазго. Сонлива, в'яла. Делірію, маячню, галюцинацій, психо-моторного збудження не має. Нечітка орієнтація в часі та місці. Знижена психічна активність. У власній особистості орієнтована. Відкриває очі у відповідь на мову, уповільнено виконує команди. Уповільнено та односкладово відповідає на запитання, які часто потрібно повторювати. Активна і цілеспрямована реакція на біль.

Мова, праксис, гнозис: розуміння мови не втрачено. Мова монотонна, тиха, з легкою затримкою у відповідях. Дизартрії немає. Афазії (моторної, сенсорної, амнестичної, семантичної) немає. Праксис та гнозис не порушені.

Функції ЧМН:

I п. – Нюховий нерв: аносмії, нюхової агнозії та нюхових галюцинацій не має.

II п. – Зоровий нерв: дослідження гостроти зору за допомогою діагностичних таблиць не проводилась, геміанопсій не виявлено.

III п. – Окоруховий нерв: рухи очних яблук догори, всередину, вниз та функції аккомодації не порушені.

IV п. та VI п. – Блоковий нерв та відвідний нерв: рухи очних яблук вниз не порушені, не доводить OS при погляді вліво.

V п. – Трійчастий нерв: болючість рухів очних яблук при крайніх відведеннях, гіпералгезія у зонах іннервації першими гілками трійчастого нерва з обох сторін. Чутливість у зонах іннервацій 2-ї та 3-ї гілок з обох сторін не порушені. Болючість при надавлюванні на точки виходу 1-ї і 2-ї гілок нерва. Порушень з боку жувальних м'язів немає.

VII п. – Лицевий нерв: обличчя симетричне, порушень з боку мимічної мускулатури немає. Лагофталма, симптома Белла немає. Тику, фібриляцій, фасцикуляцій мимічних м'язів немає. Гіперакузії, порушень смаку на передніх двох третинах язика, сухості в роті немає.

VIII п. – Вестибулярно-слуховий нерв: зниження слуху, шуму у вухах, слухових галюцинацій немає. Запаморочення в положенні лежачі немає, в положенні стоячи перевірити неможливо.

IX п. та X п. – Язикомо-глотковий нерв та блукаючий нерв: фонація, ковтання та смак на задній третині язика не порушені. Розладів дихання та серцевої діяльності немає.

XI п. – Додатковий нерв: здатність підвести плечі в положенні лежачи не порушена, повороти голови в сторони в положенні лежачи обмежені через виражений головний біль.

XII п. – Під'язиковий нерв: язик розташований по середній лінії, порушень рухливості язика, атрофії м'язів та фібрилярних скорочень немає.

Рухова функція кінцівок: при перевірці лежачи в ліжку, активні та пасивні рухи в повному обсязі у кінцівках. М'язова сила у всіх групах м'язів верхніх та нижніх кінцівок задовільна – 5 балів. М'язевий тонус верхніх та нижніх кінцівок не змінено.

Дослідження рефлексів: сухожилльні рефлекси (карпорадіальний, біціпітальний, триціпітальний та ахиллів) $D = S$, середньої жвавості, колінні рефлекси торпідні з обох сторін. Черевні рефлекси (верхній, середній та нижній), підошовні рефлекси торпідні, $D = S$.

Патологічні пірамідні рефлекси: Бабінського, Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Штрюмпеля, Чедока, Россолімо верхнього та нижнього немає.

Координаторна функція: статика (проба Ромберга) не обстежувалась. Пальце-носова та п'ятково-колінна проби у нормі. Хо́да не перевірялась. При погляді вліво відмічається дрібнорозмашистий ністагм OS.

Субкортикальні рефлекси: Марінеску-Радовічі позитивний зліва, хоботковий, назо-лабіальний Аствацатурова негативні. Патологічні рухові феномени: гіперкінезів, тремору кінцівок та голови в положенні лежачі немає.

Менінгеальні симптоми: виявлені реактивні больові феномени: помірна болючість при натисканні на очні яблука, болючість при натисканні на точки виходу 1-ї і 2-ї гілок трійчастого нерва та точки Керера з обох сторін, симптом Пулатова. Больовий феномен Бехтерева, симптом Менделя негативні. Ригідність м'язів потилиці – при згинанні голови – 3 пальця, симптом Керніга позитивний з двох сторін, симптом Брудзинського верхній позитивний, середній та нижній негативний з обох сторін. Загальна гіперестезія і гіперестезія органів чуття.

Порушень чутливої функції на кінцівках не виявлено.

З боку вегетативної системи: шкіра бліда, чиста, дермографізм білий через 10 секунд після подразнення та тривалістю 7 хвилин. Гіпергідрозу не має.

У пацієнта за шкалою Fisher 4 ступінь вираженості крововиливу. Хвора має 2-й ступінь тяжкості САК згідно зі шкалою WFNS.

Відповідно до класифікації Hunt & Hess в пацієнта симптоми були помірно виражені: менінгеальний синдром, приглушення, виражений неврологічний дефіцит відсутній – 2ст.

Згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) у хворої нараховано 3 бали, що говорить про не дуже сприятливий перебіг захворювання.

Була застосована консервативна терапія відповідно до стандартних рекомендацій.

Проведена оцінка структурних характеристик головного мозку і лікворовмісних просторів за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (рентгенівський комп'ютерний томограф «Toshiba» Asteion Super 4, Японія), де були виявлені ознаки субарахноїдально-вентрикулярного крововиливу. Оцінка даних проводилась за стандартною методикою. Для проведення селективного і тотального ангиографічного дослідження використовували ангиографічний комплекс AXIOM Artis MP «Siemens» (Німеччина), де була виявлена мішкоподібна аневризма ПМА - ПЗА зліва.

Вміст копептину визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі ТЕКАН Austria GmbH з використанням комерційних тест-систем відповідно до інструкцій. Дослідження проводилось на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр «МЕДЛАЙФ-БІО». Для виявлення копептину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Coreptin (Human) ELISA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, U.S.A.

Отримані дані рівня копептину 0,738 нг/мл у пацієнта при госпіталізації апіорі свідчать про високу ймовірність ризику розвитку ускладнень перебігу САК.

Розрахунок вірогідності виникнення ускладнення за формулою логістичної регресії в рамках апіорного визначення кумулятивного ризику при САК вказував на дуже високий ризик розвитку ускладнень з боку нервової системи: $p=1/(1+(2,71828^{(-z)}))$, де $z= -45,48 + 17,542 \times 0,738 - 0,435 \times 140 + 0,05823 \times 60 + 1,989 \times 2$. Ризик більше 93% (93,32%). Це вказує необхідність агресивного та активного лікування, розгляду питання про ургентне ендovasкулярне оперативне втручання тощо. Додаткове обстеження дійсно підтвердило наявність вторинної ішемії та церебрального вазоспазму.

14.04.2014 р. хвора була переведена до нейрохірургічного відділення для проведення ендovasкулярної емболізації мішкоподібної аневризми ПМА – ЗМА зліва. 15.04.2014 р. хворій проведена операція – ендovasкулярна емболізація мішкоподібної аневризми ПМА - ЗМА зліва.

Згідно зі шкалою результатів GOSE у пацієнта було відновлення, але часткове: 5 (LMD), хвора соціально не адаптувалась відповідно до свого стану, емоційно лабільна.

Хвора була виписана 29.04.14 р. у задовільному стані. Залишились скарги на періодичний головний біль, запаморочення голови, швидку втому.

Приклад № 2. Хворий П., 47 років. № Історії хвороби 525.

Діагноз при госпіталізації: субарахноїдальний крововилив.

Заключний діагноз: спонтанний субарахноїдальний крововилив.

Скарги при надходженні до стаціонару: виразний дифузний головний біль, що давить .

Анамнез захворювання: захворів гостро, коли після емоційного навантаження відмітив виразний головний біль у потиличній ділянці, нудоту, блювоту. Швидкою допомогою був госпіталізований до 6-ої міської лікарні. Була проведена КТ головного мозку та встановлено діагноз субарахноїдальний крововилив. Після нейровізуалізаційного обстеження хворий ургентно госпіталізований до відділення ОЦПЛІ ЗОКЛ.

Супутні захворювання: АТ підіймається періодично, гіпотензивні препарати не приймав.

Загальний стан хворого: тяжкий стабільний. Статура – нормостенічна. ІМТ 27,49 кг/м³. Температура тіла аксиллярна 36,9 С, АТ 150/90 мм.рт.ст., ЧСС 82, ЧДС 17 за хвилину. Шкірні покриви та слизові оболонки рожевого кольору, чисті. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Дихальна система без змін, дихання аускультативно везикулярне, хрипів немає. Діяльність серця ритмічна, аускультативно тони гучні. Пальпаторно живіт м'який, безболісний. Периферічних набряків немає. Фізіологічні відправлення у нормі.

Неврологічний статус хворого:

Свідомість – ясна, 15 балів за шкалою ком Глазго. Делірію, маячні, галюцинацій, психо-моторного збудження немає. Орієнтація в часі та місці чітка. Трохи знижена психічна активність. У власній особистості орієнтований. Відкриває очі у відповідь на мову, виконує команди у повному обсязі. Швидко відповідає на запитання. Активна і цілеспрямована реакція на біль.

Мова, праксис, гнозис: розуміння мови не втрачено. Мова монотонна, тиха, без затримки у відповідях. Дизартрії немає. Афазії (моторної, сенсорної, амнестичної, семантичної) немає. Праксис та гнозис не порушені.

Функції ЧМН:

I п. – Нюховий нерв: аносмії, нюхової агнозії та нюхових галюцинацій немає.

II п. – Зоровий нерв: дослідження гостроти зору при допомозі діагностичних таблиць не проводилась, геміанопсій не виявлено.

III п. – Окоруховий нерв: рухи очних яблук догори, всередину, вниз та функції аккомодатції не порушені.

IV п. та VI п. – Блоковий нерв та відвідний нерв: рухи очних яблук вниз та в сторони не порушені.

V п. – Трійчастий нерв: чутливість у зонах іннервацій 1-ї, 2-ї та 3-ї гілок з обох сторін не порушені. Болючість при надавлюванні на точки виходу 1-ї гілки нерву. Порушень з боку жувальних м'язів немає.

VII п. – Лицевий нерв: обличчя симетричне, порушень з боку мимічної мускулатури немає. Лагофталма, симптома Белла немає. Тику, фібриляцій, фасцикуляцій мимічних м'язів немає. Гіперакузії, порушень смаку на передніх двох третинах язика, сухості в роті немає.

VIII п. – Вестибулярно-слуховий нерв: зниження слуху, шуму у вухах, слухових галюцинацій немає. Запаморочення в положенні лежачи немає, в положенні стоячи перевірити неможливо.

IX п. та X п. – Язикомо-глотковий нерв та блукаючий нерв: фонація, ковтання та смак на задній третині язика не порушені. Розладів дихання немає.

XI п. – Додатковий нерв: здатність підвести плечі в положенні лежачи не порушена, повороти голови в сторони в положенні лежачи необмежені.

XII п. – Під'язиковий нерв: язик розташований по середній лінії, порушень рухливості язика, атрофій м'язів та фібрилярних скорочень не має.

Рухова функція кінцівок: при перевірці лежачи в ліжку, активні та пасивні рухи в повному обсязі у кінцівках. М'язова сила у всіх групах м'язів верхніх та нижніх кінцівок задовільна – 5 балів. М'язевий тонус верхніх та нижніх кінцівок не змінено.

Дослідження рефлексів: сухожильні рефлекси (карпорадіальний, біціпітальний, триціпітальний, колінний та ахиллів) D = S, середньої жвавості з обох сторін. Черевні рефлекси (верхній, середній та нижній), підошовні рефлекси торпідні, D = S.

Патологічні пірамідні рефлекси: Бабінського, Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Штрюмпеля, Чедока, Россолімо верхнього та нижнього немає.

Координаторна функція: статика (проба Ромберга) не обстежувалась. Пальце- носова та п'яtkово-колінна проби у нормі. Хо́да не перевірялась.

Субкортикальні рефлекси: Марінеску – Радовічі, хоботковий, назо – лабіальний Аствацатурова негативні. Патологічні рухові феномени: гіперкінезів, тремору кінцівок та голови в положенні лежачі немає.

Менінгеальні симптоми: виявлені реактивні больові феномени: помірна болючість при натисканні на точки виходу 1-ї гілки трійчастого нерву та точки Керера з обох сторін, симптом Пулатова. Больовий феномен Бехтерева, симптом Менделя негативні. Ригідність м'язів потилиці – при згинанні голови – 2 пальця, симптом Керніга позитивний з двох сторін, симптом Брудзинського верхній, середній та нижній негативний з обох сторін. Загальна гіперестезія органів чуття.

Порушень чутливої функції на кінцівках та тулубі не виявлено.

З боку вегетативної системи: шкіра бліда, чиста, дермографізм білий через 9 секунд після подразнення та тривалістю 5 хвилин. Гіпергідрозу немає.

У пацієнта за шкалою Fisher 1 ступінь виразності крововиливу.. Хворий має 1-й ступінь тяжкості САК згідно з класифікацією WFNS. Відповідно до класифікації Hunt & Hess в пацієнта симптоми були помірно виразні: менінгеальний синдром, неврологічний дефіцит відсутній – 2ст.

Згідно зі шкалою результатів GOSE (Glasgow Outcome Scale Extended) у пацієнта було відновлення, але часткове: 6 (UMD), хворий може повернутися до праці, але у меншому обсязі.

Згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) у хворого 0 балів, мішкоподібної аневризми не виявлено.

Була застосована консервативна терапія відповідно до стандартних рекомендацій.

Проведена оцінка структурних характеристик головного мозку і лікворовмісних просторів за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (рентгенівський комп'ютерний томограф «Toshiba» Asteion Super 4, Японія), де були виявлені ознаки субарахноїдального крововиливу, внутрішня симетрична неоклюзійна гідроцефалія. Оцінка даних проводилась за стандартною методикою. Для проведення селективного і тотального ангіографічного дослідження використовували ангіографічний комплекс AXIOM Artis MP «Siemens» (Німеччина), патологічних змін не виявлено.

Вміст копептину визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі TEKAN Austria GmbH з використанням комерційних тест-систем відповідно до інструкцій. Дослідження проводилося на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр «МЕДЛАЙФ-БІО». Для виявлення копептину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Coreptin (Human) ELISA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, U.S.A.

Отримані дані рівня копептину 0,556 нг/мл у пацієнта при госпіталізації апріорі свідчать про невисоку (близько 3%) ймовірність ризику розвитку ускладнень перебігу САК ($p = 1/(1+(2,71828^{(-z)}))$), де $z = -45,48 + 17,542 \times 0,556 - 0,435 \times 145 + 0,05823 \times 47 + 1,989 \times 2$)

Хворий був виписаний з відділення у задовільному стані під нагляд невропатолога додому.

Розрахунок вірогідності виникнення ускладнення за формулою логістичної регресії в рамках детекції кумулятивного ризику при САК свідчив про дуже низький ризик розвитку ускладнень (3,01%). Це вказує на досить позитивний прогноз у хворого. Додаткове обстеження дійсно підтвердило відсутність патологічних ускладнень у пацієнта.

Таким чином, проведене клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу вірогідності ризику розвитку ускладнень та клінічного результату при САК в рамках апробації розрахунку персоналізованої вірогідності розвитку негативних подій, що пов'язані із САК, показало досить коректні результати та може

використовуватися у клінічній практиці лікаря-невролога та нейрохірурга.

Впровадження цього прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововиливу у хворих з аневризматичним САК.

Розроблений алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ефективності проведеної інтенсивної терапії, дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних порушень.

6.2 Незалежні предиктори клінічної ефективності лікування та негативного прогнозу у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив

Для оцінки ролі низки чинників (згідно зі шкалою GOSE, а саме значення недосяжність 6 балів на момент виписки хворого зі стаціонару) і їх прогностичної ролі щодо впливу на результат (стан пацієнта при виписці з стаціонару) провели розрахунок показників відношення шансів (Odds ratio) і їх довірчих інтервалів у рамках уніваріантного регресійного аналізу Кокса.

Можливі незалежні детермінанти клінічної ефективності терапії та прогнозу у хворих із САК (графік відношення шансів) наведені на рис. 6.1.

Отримані дані оцінки свідчили, що статистично значущу незалежну передбачувану цінність щодо наявності низької клінічної ефективності терапії (GOSE <6 балів) і, відповідно, високого ризику несприятливого результату мали такі предиктори: тяжкість за WFNS при госпіталізації (2 ступінь і вище), біологічний вік (старше 60 років), топічна локалізація МА (басейн ПСА), наявність паренхіматозного компоненту, рівень сироваткового копептину (вище 0,605 нг/мл, відповідно до оригінальної запатентованої методики) і гіпонатріємія (за нашими даними, Na крові менше 134 ммоль/л). Фактори ІМТ, гематокриту та калію крові не досягли відповідного рівня значущості (найближче до достовірного рівня показник ІМТ).

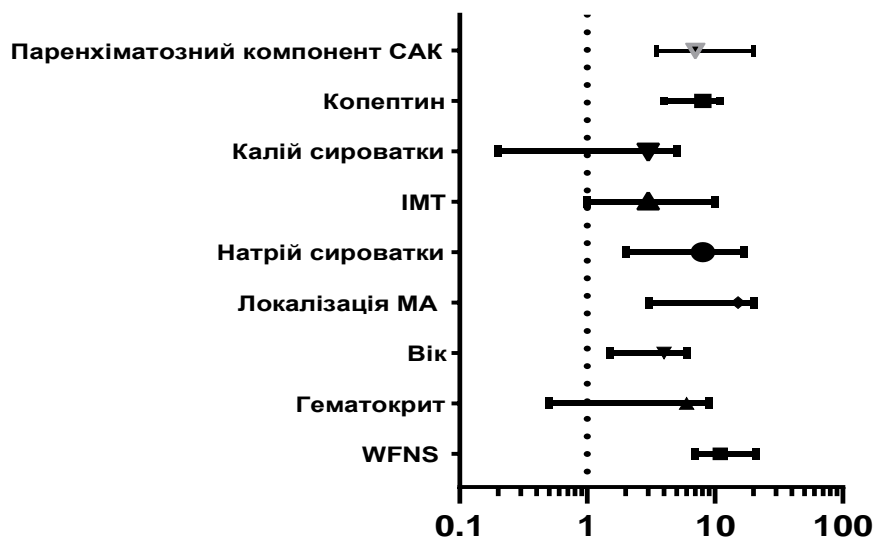


Рис. 6.1. Предиктори незадовільної ефективності терапії та негативного прогнозу у хворих із САК (графік відношення шансів).

З огляду на те, що 2 з цих 6 предикторів є немодифікованими, ризик несприятливого результату істотно зростає у хворих старших вікових груп із локалізацією домінантної аневризми в басейні ПСА, при верифікації паренхіматозного компоненту, особливо в умовах гіпонатріємії та елевації експресії коцептину. Ці поєднання чинників створюють умови для комплексу патологічних реакцій цереброваскулярної системи, що може сприяти виникненню низки ускладнень (ішемії, вазоспазму, набряку головного мозку), тому для цієї когорти хворих рекомендовано проведення активної терапії.

Необхідно зазначити, що наявність асоціативних взаємозв'язків між рівнем сироваткового коцептину і деякими іншими ключовими характеристиками, які інтегрально відображають загальний статус пацієнтів, в умовах стандартизації терміну від початку захворювання (коваріата), підтверджується і результатами проведеного дисперсійного аналізу за однофакторною схемою (табл. 6.5). В якості градацій предикторної ознаки використовували центильні коридори коцептину (25, Me, 75).

Для оцінки питомого значення впливу фактора, що лежить в основі угруповання, серед сукупності інших факторів, що впливають на результативну ознаку, проводили розрахунок коефіцієнта детермінації (η^2). Отриману величину множили на 100 %,

визначаючи, таким чином, в якому відсотку випадків варіація досліджуваної ознаки з'ясовується досліджуваними факторами. Для оцінки функціональної взаємозалежності між досліджуваними показниками також розраховували емпіричне кореляційне відношення (η_e).

Таблиця 6.5

Дисперсійна таблиця однофакторного аналізу показників залежно від градацій рівня копептину (центильні коридори біомаркера)

Показник	Варіація	SS	df	MS	F	p	F крит.	η^2	η_e
Ліжко-день	Міжгрупова	11,029	3	3,68	31,28	$2,22 \times 10^{-13}$	2,72	0,55	0,74
	Внутрішньогрупова	9,167	78	0,12					
	Загальна	20,19	81						
Необхідність в ендovasкулярній емболізації	Міжгрупова	5,959	3	1,99	10,99	$4,27 \times 10^{-6}$	2,72	0,29	0,55
	Внутрішньогрупова	14,10	78	0,18					
	Загальна	20,06	81						

де SS – сума квадратів, MS – середній квадрат

Таким чином, аналізована як незалежний предиктор «концентрація копептину крові» (відповідно до центильних коридорів) при САК, згідно з розрахованим коефіцієнтом детермінації, статистично значимо визначала більше половини сукупної варіації величини ліжко-днів, умовної одиниці, що характеризує ефективність стаціонарного лікування ($p < 0,001$). При цьому необхідно зазначити досить високе значення показника F-відношення 31,28 і наявність тісного достовірного функціонального взаємозв'язку між рівнем копептину і тривалістю перебування пацієнта в ЛПУ, про що свідчить досить високий показник розрахованого емпіричного кореляційного відношення (0,74).

У відповідному дисперсійному комплексі, згідно з отриманими даними, сироватковий рівень копептину достовірно детермінував на 30 % варіацію на користь позитивного рішення щодо проведення операції при $\eta_e=0,55$ і $F=10,99$, вказуючи на зв'язок між ступенем порушення метаболізму цього нейроендокринного пептиду у хворих із САК і наявністю високого ступеня тяжкості стану з потенційно негативним прогнозом, що обумовлюють абсолютні показання для проведення операції, що, мабуть, є наслідком тісної кореляції між рівнем цього біомаркера і глобальним статусом пацієнта (неврологічного та соматичного), тяжкість САК (згідно з Hunt-Hess), обсягом внутрішньомозкової гематоми (за Fisher) і наявністю ускладнень, за даними наукових джерел і раніше описаних наших даних.

Таким чином, можна стверджувати, що згідно з проведеним дисперсійним аналізом за однофакторною схемою високий рівень сироваткового копептину при САК статистично достовірно незалежно асоціювався з пролонгацією термінів госпіталізації з будь-яких причин ($F = 31,28$ при $p < 0,001$) і свідчить про необхідність нейрохірургічного ендovasкулярного втручання у хворих із САК (значення дисперсійного відношення ANOVA 10,99 при $p < 0,001$).

Резюме.

Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, гідроцефалії та / або церебрального вазоспазму) та досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність ускладнень при САК) від незалежних факторів, в якості яких розглядали спектр найбільш інформаційних детермінантів, які потенціально могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Тау-в Кендалла). Вірогідність виникнення розвитку ускладнень протягом наступних 14 діб розраховується за формулою: $p=1/1+e^{-z}$, де $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Copeptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал}$ (шкала Hunt-Hess). Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції $-2 \log(2LL)$), показник χ^2 та параметри Кокса / Снелла і Нейджелкерка свідчать про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику ускладнень при САК.

Виявлено можливий вплив на перебіг захворювання таких чинників, як: порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess та похилий вік у визначенні кумулятивного ризику розвитку ускладнень. Додавання менш інформативних показників не змінює точність прогнозу загалом, однак будь-який з факторів може вплинути на результат в кожному конкретному випадку.

Класифікаційна матриця для оцінки відсотка коректної класифікації груп пацієнтів на основі отриманої моделі показала досить високу чутливість метода (91,22 %), а подальше проведення клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу та розрахунку вірогідності ризику розвитку ускладнень / клінічного результату при САК у рамках апробації розрахунку персоналізованої вірогідності розвитку негативних подій, що пов'язані із САК, показало досить коректні результати та може використовуватися у клінічній практиці лікаря-невролога та нейрохірурга.

Впровадження запропонованого прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововиливу у хворих з аневризматичним САК.

Розроблена модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ефективності проведеної інтенсивної терапії, дозволить своєчасно підібрати патогентично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних та неврологічних порушень.

Показано достовірне значення деяких регресорів в оцінці ризику кінцевої точки при САК (вторинна ішемія та церебральний вазоспазм), що дозволяє розглядати їх не тільки як предиктори несприятливого прогнозу та потенційні фактори формування ускладнень, а й як показники для коректного визначення індивідуального кумулятивного ризику при САК.

За даними проведеного дисперсійного аналізу за однофакторною схемою ANOVA, високий рівень нейроендокринного біомаркера копептину сироватки при САК статистично достовірно незалежно асоціювався з пролонгацією термінів госпіталізації з будь-яких причин в умовах стандартизації терміну від початку

маніфестації церебрального крововиливу (коваріата) ($F=31,28$ при $p < 0,001$; $\eta^2=0,55$, $\eta_e=0,74$) і тяжкістю САК.

Оцінка значень відношення шансів і їх інтервалів у рамках проведення уніваріантного регресійного аналізу Кокса свідчить, що статистично значущу незалежну передбачувану цінність щодо незадовільної клінічної ефективності терапії (показник шкали GOSE < 6 балів при виписці хворого зі стаціонару) та високий ризик несприятливого результату мають такі предиктори, як: вихідний бал за WFNS при госпіталізації (> 2 ступеня), біологічний вік (> 60 років), топічна локалізація МА (басейн ПСА), наявність паренхіматозного компоненту, рівень ключового метаболіту вазопресину сироваткового копептину ($> 0,605$ нг/мл, відповідно до оригінальної запатентованої методики) і гіпонатріємія (за нашими даними, Na крові < 134 ммоль/л).

Матеріали цього розділу опубліковані в таких працях:

1. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4, вип. 2 (18). С. 159-168.

2. Полковнікова К. Ю. Возможности математической дефиниции неблагоприятного течения субарахноидального кровоизлияния в остром периоде // Сучасні медичні технології. 2020. №1 (44). С. 66-71.

3. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Клініко-прогностичні аспекти пролонгування термінів госпіталізації і необхідності ендоваскулярної емболізації: погляд крізь призму копептину крові // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті». (м. Одеса, 15-16 березня 2019 р.). С. 49-52.

4. Полковнікова К. Ю. Елевація рівня копептину та порушення осмолярності крові у гострому періоді захворювання як патогенетичні критерії підвищеного ризику розвитку інвалідізації пацієнта на тлі субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної

конференції на тему «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя». (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.). С. 65-66.

5. Полковнікова К. Ю. Модель прогностичних критеріїв оцінки кумулятивного ризику розвитку ускладнень при субарахноїдальному крововиливі атравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього». (м. Київ, 5-6 квітня 2019 р.). С. 87-89.

6. Полковнікова К. Ю. Клінічні предиктори ефективності лікування та адекватності нейропротекції в умовах спонтанного або аневризматичного субарахноїдального крововиливу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання». (м. Дніпро, 12-13 квітня 2019 р.). С. 60-63.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів клінічного, лабораторного та нейровізуалізаційного обстежень виявлені нові дані про патогенетичну роль копептину, особливості порушення концентрації натрію крові при САК нетравматичного генезу та несприятливі фактори, що детермінують кумулятивний ризик розвитку ускладнень у дослідженої когорти пацієнтів на тлі стандартних протоколів лікування.

Було проведено комплексне обстеження 109 осіб, з яких 87 хворих на САК нетравматичного генезу, яке включало рутинну оцінку клініко-неврологічного статусу з додатковим визначенням тяжкості стану стандартними уніфікованими шкалами обстеження; комп'ютерно-томографічне та магнітно-резонансне обстеження структур головного мозку; дослідження особливостей мозкових судин за допомогою церебральної ангиографії; імуноферментне визначення рівня копептину сироватки та біохімічну оцінку показників калію та натрію крові; комплексну статистичну обробку отриманих результатів. Аналіз стану хворих проводили з урахуванням порівняльної характеристики клінічних змін первинно та через 7 діб стаціонарного лікування.

Переважає більшість хворих була у віці від 30 до 60 років, з переважанням хворих віком 40-60 років, хворі похилого віку (старше 60 років) – 20,7 %, чоловіків було 44, жінок було 43 особи.

Надходження до стаціонару більшості хворих відбулося в першу добу після САК – 46 осіб (52,87 %). Хворі, що надійшли, відповідно до загальноприйнятих положень, в найбільш сприятливий для хірургічного втручання період, тобто в перші 3 доби після САК, склали 94,00 %.

У більшості хворих з рецидивуючими САК інтервал між останнім і передостаннім крововиливом склав менше 30 діб (5 осіб). У 1 хворого цей інтервал був більше 30 діб. У 3 з них він склав понад 1 рік, в тому числі у 2 – більше 10 років. Максимальний термін між САК склав 19 років.

Троє хворих були оперовані з приводу церебральних аневризм за 15, 10 і 7 років до повторного надходження. При повторному надходженні було встановлено, що нові крововиливи обумовлені аневризмами іншої локалізації.

Розподіл за локалізацією був таким: найбільш часто виявлялися аневризми передньої мозкової артерії та передньої сполучної артерії ПМА-ПСА – 25,29 %, внутрішньої сонної артерії (17,24 %) та середньої мозкової артерії (23,00 %), а найбільш рідко – аневризми вертебро-базиллярного басейну (2,30 %).

Великі і гігантські аневризми діагностовані у 13 хворих (великі – 10 осіб, гігантські – 2-є осіб, фузіформні – 1 людина), що склало 14,94 %.

Множинні аневризми виявлено у 15 хворих (17,24 %). З огляду на те, що тотальну ангиографію виконували не всім хворим, ми уточнили ці дані, зіставивши кількість множинних аневризм в групах хворих, яким виконана тотальна ангиографія (дигітальна ангиографія, КТ- або МРТ-ангиографія), або неповна ангиографія. Ці розрахунки показали, що в групі з тотальною ангиографією хворі з множинними аневризмами склали 20,30 %, а в групі хворих із неповною ангиографією – 14,18 % (відмінності між групами достовірні, $p < 0,05$).

Супутні захворювання зафіксовані у 55 (63,22 %) пацієнтів. Артеріальна гіпертензія в анамнезі відзначена у 43 хворих (49,43 %). Таким чином, із урахуванням переважання серед хворих з аневризмами осіб старше 40 років, кількість хворих на артеріальну гіпертензію не перевищує поширеність цього захворювання в популяції загалом.

Виявлені такі фактори ризику розвитку САК: наявність у сімейному анамнезі САК у родичів – у 2 (2,3 %) пацієнтів; наявність в анамнезі шкідливих звичок: тютюнопаління – у 22 (50 %) чоловіків і 7 (18,28 %) жінок; зловживання алкоголем – у 5 (11,36 %) чоловіків і 1 (2,33 %) жінки; наявність в анамнезі есенціальної гіпертензії – у 17 (38,64 %) чоловіків і 26 (60,47 %) жінок; наявність атеросклерозу та дисліпідемії – у 10 жінок та 14 чоловіків (23,26 і 31,82 % відповідно).

Розподіл пацієнтів за типом субарахноїдального крововиливу відбувався таким чином: 38 пацієнтів мали ізольований тип САК (43,68 %), 29 пацієнтів мали

субарахноїдально-вентрикулярний крововилив (33,33 %), у 14 пацієнтів діагностовано субарахноїдально-паренхіматозний крововилив (16,09 %), та у 6 – субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив (6,90 %).

За шкалою Fisher у 27 пацієнтів не була виявлена кров в субарахноїдальному просторі (31,03 %), у 26 осіб в субарахноїдальному просторі діагностовано дифузний або вертикальний шар крові до 1 мм завтовшки (29,89 %), що відповідає 1 та 2 ступіню вираженості крововиливу. Ще у 17 хворих було знайдено локалізований тромб і / або вертикальний тромб більше 1 мм, і у такої ж кількості пацієнтів був найбільш масивний крововилив – кров була розташована інтрацеребрально або вентрикулярно з дифузним або відсутнім субарахноїдальним тромбом (19,54 %), що відповідає 3 та 4 ступеням субарахноїдального крововиливу.

Більшість хворих цієї вибірки мали найлегший ступінь тяжкості САК згідно зі шкалою WFNS – 51 пацієнт (58,62 %). Другий ступінь тяжкості діагностований у 22 осіб (25,29%). Наступна велика когорта пацієнтів належить до 3 ступеня тяжкості – 11 хворих (12,64 %), дві людини були віднесені до 4 ступеня тяжкості (2,30 %). Один хворий (1,15 %) належав до категорії крайнього 5 ступеня тяжкості за шкалою WFNS.

Згідно з класифікацією Hunt & Hess в дослідженій когорті 31 пацієнт (35,63 %) зовсім не мав симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. Найбільша кількість пацієнтів належала до 2 ступеня тяжкості – 38 осіб (43,68 %), із симптомами у вигляді головного болю, ригідності потиличних м'язів, відсутності неврологічного дефіциту (крім паралічу черепних нервів). Сонливість, приглушення або легкий вогнищевий дефіцит та 3 ступень тяжкості діагностовано у 16 хворих (18,39 %). Тяжкий стан у вигляді сопору, помірного або важкого геміпарезу, ранньою децеребраційною ригідністю, вегетативними розладами виявлено у 2 хворих (2,30 %). Вкрай важкий стан і 5 ступінь тяжкості із глибокою комою, децеребраційною ригідністю та термінальним станом не виявлено у жодного пацієнта.

Згідно зі шкалою результатів GOSE одна людина (1,15 %) із 3 ступенем мала нейром'язову неспроможність: пацієнт у свідомості, однак важка неврологічна симптоматика змушує продовжувати лікування у відділенні реанімації. 10 хворих (11,49 %) із 4 ступенем тяжкості мають важку неспроможність: є грубий неврологічний дефект, через який пацієнтам необхідний сторонній догляд. Помірна несамостійність: психічний статус у межах норми, при цьому пацієнти не можуть виконувати низку необхідних дій та потребують амбулаторного спостереження. Діагностовано у 16 хворих (18,39 %), що відповідало 5 ступеню. Легка несамостійність: психічний статус у межах норми, хворі самі себе обслуговують, самі рухаються або зі сторонньою підтримкою. проте потребують спеціального працевлаштування. Виявлено у 28 осіб (32,18 %) із 6 ступенем тяжкості. Сприятливе відновлення: пацієнти поступово повертаються до колишнього життя, є незначні неврологічні порушення, пересуваються самостійно. Демонструвала найчисельніша когорта хворих – 32 людини (36,78 %) у групі 7 ступеня тяжкості.

Відсоток вірогідності прогнозу САК складає 78-80 % успішного результату, згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мали 76 хворих із балами від 0 до 2 (87,36 %), тобто найбільша кількість хворих. Три бали та 65–67 %, менш успішний результат продемонстрували 10 хворих (11,49 %). У одного хворого (1,15 %) спостерігається 25 %, несприятливий результат та сумарні 4 бали.

Оперативне лікування (ендоваскулярна емболізація) було виконано у 40 хворих (46 %), консервативна терапія відповідно застосовувалась для 47 хворих (54 %). Середня тривалість стаціонарного лікування склала 17,64 ліжко-днів.

Для вирішення поставлених завдань була проведена оцінка структурних характеристик головного мозку і лікворовмісних просторів за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (рентгенівський комп'ютерний томограф «Toshiba» Asteon Super 4). Оцінка даних проводилась за стандартною методикою.

Пацієнтам із неврологічним дефіцитом, що розвинувся, проводилась також магнітно-резонансна томографія головного мозку із використанням магнітно-

резонансного томографа і_Open 0.36Т, що використовує постійний магніт із вертикальним магнітним полем напруженістю 0,36 Тесла.

Для проведення ангиографічного дослідження використовували ангиографічний комплекс AXIOM Artis MP «Siemens». Кожному хворому проводилось селективне дослідження всіх судинних басейнів через феморальний доступ за методикою Сельдингера.

Оцінку рівня копептину крові проводили імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі ТЕКАН Austria GmbH з використанням комерційних тест-систем відповідно до доданих до них інструкцій. Дослідження проводили на базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діагностическій центр «МЕДЛАЙФ-БІО». Для визначення копептину використовували метод імуноферментного аналізу за допомогою набору Coreptin (Human) ELISA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc, U.S.A.

Субарахноїдальний крововилив – одна з найбільш поширених форм внутрішньочерепної судинної патології, його частота в популяції становить за даними різних джерел від 5,2 до 19,4 випадків на 100 000 населення в рік. На його частку припадає до 8,7-13% від числа всіх порушень мозкового кровообігу [170]. У 85 % випадків причиною спонтанних субарахноїдальних крововиливів є розрив мішотчатих аневризм у базальному відділі мозку [171].

До теперішнього часу рівень несприятливих наслідків у пацієнтів зі спонтанним субарахноїдальним крововиливом залишається високим. Одним із факторів, що впливають на перебіг і результат САК, є судинний спазм.

За зведеною статистикою [172] за даними ангиографії судинний спазм виявляється в 44,8 % випадків САК, ішемічні ускладнення розвиваються у 31,5 % хворих, причому у 32,5 % з них ішемія мозку призводить до летального результату, а у 32,6 % – до появи стійких неврологічних порушень. Виникнення ішемії мозку збільшує ризик летальних випадків більш ніж в два рази і знижує кількість позитивних результатів більш ніж на одну третину.

Частота розвитку ішемії корелює з поширеністю спазму: спазм 1-4 сегментів артерій супроводжується розвитком ішемії в 53% випадків, спазм 4-7 сегментів – в 75 %, 7-9 сегментів – у 93 % випадків [173].

У науковій літературі на сьогоднішній день опубліковані суперечливі дані про фактори ризику розвитку церебрального ангіоспазму, прогностичну цінність клінічного методу, різних радіологічних методів і транскраніальної доплерографії щодо розвитку відстроченої церебральної ішемії та інфарктів на КТ головного мозку внаслідок вазоспазму і результатів захворювання у хворих на САК [174].

Відзначено зв'язок розвитку симптоматичного церебрального ангіоспазму при САК і таких факторів, як вік молодше 50 років, оцінка за шкалою WFNS 1-2 і гіперглікемія при надходженні пацієнта незалежно від проведеного лікування [175]. Найбільш важливим фактором розвитку церебрального інфаркту на КТ головного мозку у хворих на САК вважають клінічний вазоспазм. Відомо про однакову значимість раннього і відстроченого ангіоспазму, що виявляється при АГ, щодо розвитку несприятливих наслідків у хворих з САК [176].

У проведеному дослідженні переважали хворі віком 40-60 років, а також пацієнти похилого віку (старше 60 років) – 20,70 %. У 54 хворих виник вазоспазм (62,07 %), також у третини пацієнтів була діагностована віддалена (вторинна) ішемія (31,03 %).

У низці досліджень вказано, що фактори зовнішнього середовища можуть сприяти розвитку артеріальних аневризм. Ця теза підтверджується наявністю внутрішньочерепних аневризм, і, хоча середній вік хворих із аневризматичним САК становить 50 років, частота цього захворювання збільшується з віком [177].

Серед різних факторів навколишнього середовища, які можуть призвести до розвитку артеріальних аневризм і подальшого САК, провідним є паління. За оцінками дослідників, ризик аневризматичного САК у курців приблизно в 3-10 разів вище, ніж у людей, що не палять. Крім того, ризик зростає зі збільшенням кількості цигарок за один день [178]. До кінця не зрозуміло, яким чином паління призводить до утворення аневризми, проте існує кілька теорій. Паління знижує активність А1-антитрипсину, основного інгібітора протеолітичних ферментів, таких як еластаза, і дисбаланс між протеазами та їх інгібіторами у нікотинозалежних людей може привести до деструкції основної речовини

сполучної тканини, в тому числі еластичних волокон у стінці церебральних артерій. На підтримку цієї гіпотези виступає факт, що у пацієнтів з генетично обумовленою недостатністю А1-антитрипсину підвищений ризик розвитку артеріальних аневризм [179].

На підтвердження наведених вище тез у обстежених пацієнтів виявили такі шкідливі звички в анамнезі: паління – у 22 (50,0 %) чоловіків і 7 (18,28 %) жінок; зловживання алкоголем – у 5 (11,36 %) чоловіків і 1 (2,33 %) жінки.

Артеріальна гіпертензія є найбільш вивченим фактором ризику для розвитку і розриву внутрішньочерепних аневризм. При проведенні патологоанатомічного розтину у хворих із артеріальними аневризмами часто виявляють гіпертрофію лівого шлуночка серця, без встановленого при житті підвищення рівня артеріального тиску [180].

У нашому дослідженні артеріальна гіпертензія в анамнезі відзначена у 43 хворих (49,43 %), а хвороби серця і судин (крім гіпертонічної хвороби) – у 4 хворих (4,60 %).

Захворюваність артеріальними аневризмами і викликаними ними САК, на відміну від інших типів інсульту, вище серед жінок, ніж серед чоловіків до п'ятдесяти років, що свідчить про роль гормональних чинників. Однак використання малих доз оральних контрацептивів під час пременопаузи не збільшує, а навіть може знижувати ризик розвитку САК. Ризик аневризматичного САК нижче серед жінок у постменопаузі, які отримують гормон-замісну терапію, ніж у жінок в постменопаузі, які не отримували таке лікування [181].

Дані про вплив на розвиток артеріальних аневризм надмірного вживання алкоголю і гіперхолестеринемії суперечливі [182].

Група авторів вивчала, як перебіг та функціональні наслідки САК визначаються клініко-анатомічною формою крововиливу [183]. Для неускладненого субарахноїдального крововиливу відмічається перевага хворих з II та III ступенями важкості за Hunt – Hess. Така закономірність була виявлена також в групі V, де субарахноїдальний крововилив сполучається з оболонковими

гематомами невеликих розмірів без дислокаційного синдрому. Найбільш важкий стан відмічався в II та III клінічних групах.

Автори відзначили комп'ютерно-томографічні ознаки [184], що обумовлюють перебіг захворювання у клінічних групах, серед яких провідне місце займає масивність (групи I, IV та V) та розповсюдженість геморагії (групи I, IV та V), ступінь вираженості паренхіматозного (групи II та IV) та шлуночкового (групи III та IV) компонента крововиливу, наявність дислокаційного синдрому (групи II, III та IV) та набряку головного мозку (групи II, III та IV). Залежно від вираженості ангіоспазму було виділено гемодинамічні профілі перебігу захворювання для різних клініко-анатомічних форм. У I, IV та V клінічних групах характерною була перевага вираженого і критичного ангіоспазму, в групі II – помірному, III – вираженого. Виявлення ультразвукових ознак ангіоспазму передує ангіографічним і клінічним проявам. Ультразвуковим критерієм несприятливого функціонального виходу є наявність розповсюдженого (помірного і критичного) ангіоспазму [185].

Томографічними і доплерографічними проявами розвитку вторинних відстрочених ішемій згідно з дослідженнями науковців є: ступінь поширеності крові в субарахноїдальних просторах (+3 – +4 по Sano), виражений і критичний ангіоспазм. Виявлено часові характеристики розвитку ангіоспазму і вторинних ішемічних змін мозку: доплерографічні (початок із 3 доби з досягненням максимуму до 11 – 13 доби), комп'ютерно-томографічні (розвиток рентгенівської симптоматики вторинної ішемії до 15 – 17 доби) [186].

Автори резюмують, що клінічні, структурні та гемодинамічні порушення, які визначають перебіг САК, дають можливість розробити прогностичні критерії несприятливого функціонального виходу захворювання: гноблення свідомості до сопуру і коми більше 3 діб, важкість стану при надходженні за НН IV – V ступенів, наявність грубого фокального неврологічного дефіциту, поширеність крові, яка вилася – +3 – +4 (за Sano), масивність крововиливу III, IV ступенів (за Fisher), виразність вентрикулярного компоненту більше 6 балів (за Graeb), наявність дислокаційного синдрому і набряку мозку II – III ступенів, формування

томографічних ознак вторинної ішемії, наявність вираженого, критичного (за доплерографією) і вираженого та розповсюдженого (за ангиографією) ангіоспазму. Відсутність цих ознак дозволяє прогнозувати сприятливий перебіг захворювання [187].

Хворі в гострому періоді аневризматичного САК представляють гетерогенну групу за клінічним станом і за показниками інструментальних досліджень. Важкість стану залежить від поширеності крововиливу і подальшої динаміки основних патологічних процесів у цереброваскулярній системі, в першу чергу, набряку мозку і ангіоспазму. При класифікації хворих за шкалою Н-Н або WFNS в одну групу можуть бути віднесені хворі з різним поєднанням і виразністю патологічних процесів. Оцінка цих процесів та їх розвитку в часі має вирішальне значення при визначенні тактики ведення хворого [188].

У дослідженні Цуркаленко О.С. зі співавтор. [189] важкість перебігу САК визначалася клініко-анатомічною формою крововиливу та віком хворих. Найбільш важкий стан (IV-V ступеню за Hunt-Hess) відзначався у I (66,7 %), II (50 %), III (61,5 %), IV (62,5 %) клінічних групах і був обумовлений множинною дією крові, що вилилася, на різні ділянки мозку, об'ємом і локалізацією внутрішньомозкової гематоми, масивністю вентрикулярного компоненту, наявністю дислокаційного і оклюзійного синдромів. В осіб старших вікових груп достовірно частіше виявляли IV і V ступені тяжкості стану за шкалою Hunt-Hess ($p < 0,01$).

Встановлено негативний вплив на перебіг захворювання анатомічних особливостей будови Віллізієва кола (іпсилатеральне розташування передніх і задніх трифуркацій у 85,7 %) і структурних змін судин мозку (наявність гігантських аневризм – у 79 % хворих повторні крововиливи на 1-6 добу; множинних аневризм – у всіх хворих розвилися змішані крововиливи; стенозів екстракраніальних відділів магістральних судин голови на стороні розриву артеріальної аневризми – у 72 %) [190].

Група авторів у результаті своїх експериментальних досліджень зробили висновок [191], що церебральний ангіоспазм (АС) був частим ускладненням САК,

обумовленого розривом артеріальної аневризми: різко виражений спазм із клінічними проявами ішемії головного мозку розвинувся у 652 хворих, виражений і помірний АС без клінічних проявів – у 27 хворих.

Чеканова О. В. зі співавторами зазначають [192], що при виникненні раннього ангиографічно підтвердженого АС частота розвитку відстроченої церебральної ішемії становить 59 %, утворення ішемічних інфарктів на КТ головного мозку 41%, летальних випадків 41 %, що суттєво вище, ніж в групі хворих з АГ підтвердженим відстроченим ангиоспазмом (35,5 %, 22,6 % і 19,3 % відповідно).

Відомо, що аргінін вазопресин, AVP – це гормон з вираженою вазоактивною дією на всі судини мікроциркуляторного русла. У ретроспективному дослідженні Zhu X.D. та ін. акцент зроблено саме на копептині при аневризматичному САК, а результати переконливо доводять, що підвищений рівень цього маркеру тісно корелює зі спазмом судин, стаціонарною смертністю, смертністю протягом першого року після САК і негативним функціональним результатом у пацієнта протягом першого року після САК. Сироваткові рівні копептину були виміряні у 303 хворих [145]. У цьому дослідженні показники шкали Всесвітньої Федерації Неврологічних Хірургів (WFNS), модифікованої шкали Фішера (Fisher grade), і рівні копептину (без урахування розміру аневризми, вазоспазму, товщини згустку, розміру ішемії, комп'ютерної томографії) були пов'язані зі збільшенням смертності та несприятливим результатом згідно з багатофакторним аналізом [146]. Передбачувана цінність копептину була практично ідентична оціночній шкалі WFNS у плані летального результату протягом першого року, але була дещо нижчою, ніж у шкалі WFNS у плані спазму судин. Виникають деякі питання стосовно того факту, що в поєднанні з логістичним регресійним аналізом копептин не дав позитивного результату щодо площі під кривою шкали WFNS при статистичній оцінці значущих варіантів. Проте, потенційну роль рівня копептину в сироватці крові у плані корекції ведення пацієнтів на аневризматичний САК необхідно враховувати при проведенні подальших досліджень. Рівні копептину

підвищуються як частина стресової реакції, викликаної САК, інфарктом міокарда, і, як було показано на доклінічних моделях, має потужну судинозвужувальну дію на судини головного мозку, коронарні артерії. Рівні циркулюючих AVP в десятки разів вище при САК, інфаркті міокарда і не відразу знижуються до вихідного рівня при реперфузії. Це призводить до так званого феномену уповільненого кровотоку і опосередковує ішемію реперфузійного пошкодження. Не так давно С-кінцевий фрагмент препровазопресину, копептин, став сурогатним біомаркером AVP, оскільки він більш стабільний в кровотоці. Численні дослідження показали прогностичну цінність як AVP, так і копептину щодо довгострокових прогнозів пацієнтів на САК [146, 147].

Ми припускаємо, що копептин може мати більше, ніж просто прогностичну цінність, і також грає провідну роль в патофізіологічних механізмах несприятливого результату після САК. Отже, лікування САК у майбутньому має бути зосереджене не тільки на виконанні існуючих стандартних протоколів, а й на дослідженні та корекції рівнів копептину у крові пацієнтів. Це вимагає подальших клінічних випробувань з антагоністом рецепторів AVP у пацієнтів на САК.

Копептин може залишатися стабільним *ex vivo* навіть протягом декількох днів після забору крові при кімнатній температурі, що робить його доступним для вимірювання в плазмі або сироватці крові. Оскільки надійна кількісна оцінка AVP в плазмі технічно складна і вимагає часу, достовірні аналізи AVP зустрічаються рідко. Більше 90% циркулюючого AVP пов'язано з тромбоцитами, що призводить або до зниження показників, або до завищення рівнів AVP. Ще одна перевага вимірювання копептину полягає в тому, що його концентрації залишаються незмінними при терапії екзогенними AVP, що дозволяє оцінити його ендогенну продукцію [149].

Спостерігаються підвищені рівні копептину у пацієнтів з серцевою недостатністю і дисфункцією лівого шлуночка після інфаркту міокарда, що також свідчить про його зв'язок з несприятливими серцево-судинними наслідками. Повідомляється також про підвищені рівні копептину у пацієнтів з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка в порівнянні з контрольною

групою, тоді як пацієнти з симптоматичною серцевою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості мали ще вищі рівні копептину. Більш того, було показано, що різні рівні копептину у пацієнтів із САК або серцевою патологією корелюють з рівнями натрію в сироватці крові або серцевим індексом. Це вказує на можливість порушення механізму осмотичної регуляції при серцево-судинних захворюваннях і при САК [155].

Вивчена у нашому дослідженні зміна кількісного рівня копептину, що перевищує 0,605 нг/мл, мала хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC становить понад 90 %) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику ускладнень, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у пацієнтів із САК.

Сироватковий рівень копептину $>0,605$ нг/мл є важливим предиктором тяжкості перебігу САК та підвищення ризику розвитку цілої низки ускладнень у пацієнтів. Результати клінічного обстеження груп пацієнтів із САК в поєднанні із визначенням рівня ключового маркера тяжкості перебігу та ризику розвитку ускладнень копептину свідчать про те, що значення копептину крові більше 0,605 нг/мл виявлені у пацієнтів із значним обсягом крововиливу згідно з модифікованою шкалою Fisher, що відповідає 3-4 ступеню тяжкості.

Найлегший 1-2 ступінь тяжкості згідно з WFNS мали хворі із рівнем копептину до 0,605 нг/мл, а 4-5 ступінь тяжкості із вираженим мовним і руховим дефіцитом та суттєвим пригніченням свідомості мали пацієнти із значеннями копептину більше 0,605 нг/мл.

Тяжкий клінічний стан пацієнтів згідно з класифікацією Hunt&Hess асоціювався також із значеннями копептину більше 0,605 нг/мл; клінічно мінімальні симптоми, що відповідають 1-2 ступеню тяжкості згідно з класифікацією HH були пов'язані із рівнем копептину до 0,605 нг/мл.

Пацієнти із низькими значеннями копептину до 0,605 нг/мл належали до найлегшого ступеня тяжкості згідно з GCS, складаючи найбільшу когорту, а значне погіршення клінічного стану хворого в динаміці протягом 7 днів згідно зі

шкалою GCS тісно корелювало із більш високими значеннями копептину крові пацієнтів.

У групі із копептином менше 0,605 нг/мл при госпіталізації до ступеня тяжкості 3-4 GOSE після закінчення стаціонарного лікування не було віднесено жодного пацієнта (при 8 хворих із копептином >0,605 нг/мл), що свідчить про об'єктивно більш достовірне поліпшення клінічної картини та відсутність формування стійких неврологічних порушень у хворих при початково нормальному рівні копептину крові. Причому сприятливе відновлення (7 балів) також демонструвала найчисельніша когорта хворих (32 людини, 62,75 %) саме у групі з копептином до 0,605 нг/мл, в той час як таких пацієнтів в іншій групі не було зафіксовано зовсім.

Початкові значення копептину більше 0,605 нг/мл можна вважати також позитивним фактором більш сприятливого перебігу захворювання, меншого ризику формування стійких неврологічних порушень та розвитку важкої інвалідизації пацієнта.

Кореляційний аналіз згідно з Tau-b Kendall показав наявність достовірних, різної щільності, односпрямованих взаємозв'язків між характером змін за даними КТ (Fisher), тяжкістю стану хворих при госпіталізації (згідно з уніфікованими шкалами WFNS, Hunt Hess) та рівнем копептину крові, та зворотно-спрямованих – для показника натріємії у пацієнтів із САК. У пацієнтів старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, в порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

Досить помітний позитивний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок у нашому дослідженні чітко простежується між копептином та усіма діагностичними клінічними уніфікованими шкалами (КТ-ознаки масивності крововиливу згідно зі шкалою Fisher, клінічна оцінка тяжкості стану пацієнта згідно зі шкалою GCS, Hunt Hess та WFNS на момент госпіталізації) та рівнем натрію крові при госпіталізації, проте із шкалою ком Глазго зв'язок негативний. Отже, клінічно більш складні пацієнти на САК та ті, що мали більш масивний крововилив, пацієнти із вираженою гіпонатріємією статистично достовірно ($p < 0,05$) мали більш високі показники копептину крові.

Проведений кореляційний аналіз згідно з Tau-b Kendall показав, що у хворих старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, у порівнянні з хворими з САК віком менше 40 років.

Статистично достовірні ($p < 0,05$) випадки гіпонатріємії у нашому експериментальному дослідженні були пов'язані із масивними за обсягом крововиливами при САК згідно з модифікованою шкалою Fisher, що відповідало 3-4 ступеню тяжкості (58,82 та 28,57 % пацієнтів відповідно). Також, відповідно до класифікації WFNS, рівень натріємії та частота гіпонатріємії також тісно корелювали зі ступенем тяжкості клінічної оцінки пацієнта. Пацієнти із 1-м ступенем тяжкості за WFNS мали нормальні показники натрію крові, близько 40 % пацієнтів кожної групи із 2-5 ступенем тяжкості мали підтверджені випадки гіпонатріємії.

Погіршення тяжкості клінічного перебігу САК згідно зі шкалою Hunt&Hess супроводжувалося статистично достовірним ($p < 0,05$) збільшенням кількості пацієнтів із гіпонатріємією (2-й ступінь – 26,19 % пацієнтів, 3-4-й ступінь – 40,74 %).

Частота гіпонатріємії у хворих за шкалою результатів GOSE характеризується подібною динамікою, мінімальні неврологічні порушення і оптимальне відновлення фізичної та інтелектуальної спроможності, що відповідає 6-7 ступеню тяжкості, характеризується найменшою кількістю хворих із гіпонатріємією (17,86 і 15,63 % відповідно).

Більше половини хворих (54,55 %) із тяжким клінічним станом, що відповідає 3-4 ступеню тяжкості згідно з узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter), мали гіпонатріємію.

Необхідно зазначити, що найнижчі середні значення рівня натрію крові пацієнтів із САК і найбільше випадків статистично достовірної ($p < 0,05$) гіпонатріємії виявлені у пацієнтів із глибоким приглушенням свідомості та оцінкою менше 13 балів за шкалою результатів GCS.

Відмічено, що рівень натріємії та частота гіпонатріємії залежала від топічної локалізації мозкової аневризми: гіпонатріємія встановлена статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше при локалізації МА у передній сполучній та передній мозковій артеріях (75,0 та 50,0 %).

Клініко-патогенетичне значення розвитку гіпонатріємії як прояв SIADH-синдрому у стаціонарних пацієнтів, які госпіталізовані з приводу субарахноїдального крововиливу аневризматичної та спонтанної етіології, свідчить про тісну асоціацію виразності порушень осмотичного гомеостазу та тяжкістю клінічного перебігу САК згідно з модифікованою шкалою Fisher, шкалою WFNS, шкалою Hunt&Hess, шкалою результатів GOSE та узагальнюючою класифікаційною шкалою для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy et B.S. Carter).

Рівень натрію крові пацієнтів при госпіталізації статистично не пов'язаний із віком хворих, шкалами GCS, Fisher та Hunt Hess, гематокритом, але виявився достовірно пов'язаний із ступенем тяжкості захворювання за WFNS ($p = 0,04$). найвагоміший статистично достовірний ($p < 0,05$) ступінь кореляційного зв'язку виявили між натрієм та копептином – помітний позитивний ($T_{\text{Kendall}} 0,59$).

Дані проведеного бінарного регресійного аналізу для оцінки особливостей порушень осмотичного гомеостазу при САК у осіб з гіпонатріємією залежно від виразності експресії нейроендокринного біомаркера свідчать, що зв'язок сироваткового рівня натрію і показника сироваткового копептину адекватно і достовірно апроксимується рівнянням регресії логарифмічного характеру:

$Na = 124,19 - 29,9 \times \log_{10} (\text{Copeptin})$, при цьому, що важливо, при показниках незалежного предиктора більше 0,70 нг/мл в понад 50 % випадків реєструвалася натріємія середнього ступеня тяжкості.

Отриманий тривимірний графік свідчить про наявність достовірної взаємоспряженості між виразністю об'єктивних ознак тяжкості захворювання та негативного прогнозу згідно з бальною шкалою Ogilvy&Carter у хворих із САК із активністю продукції копептину при наявності порушення осмолярності плазми, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції

антидіуретичного гормону (SIADH), так і церебрального синдрому сольового виснаження. Ця візуалізаційна 3D-поверхня вказує на більш тяжкий перебіг захворювання і погіршення прогнозу у пацієнтів із бальним показником більше 2 в умовах підвищеної експресії копептину та порушенні електролітного балансу.

Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії) та досліджена залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність ускладнень при САК) від незалежних, в якості яких розглядали спектр найбільш інформаційних незалежних факторів, які потенціально могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Тау-в Кендалла). Вірогідність виникнення розвитку ускладнень протягом наступних 14 діб розраховується за формулою: $p=1/1+e^{-z}$, де $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Сорептине} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал}$ (шкала Hunt-Hess). Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції $-2 \log(2LL)$, показник χ^2 та параметри Кокса / Снелла і Нейджелкерка свідчать про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику ускладнень при САК).

Показано достовірне значення деяких регресорів в оцінці ризику кінцевої точки при САК (вторинна ішемія), що дозволяє розглядати їх не тільки як предиктори несприятливого прогнозу та потенційні фактори формування ускладнень, а й як показники для коректного визначення індивідуального кумулятивного ризику при САК. Важливим є виявлення таких патогенетичних чинників: порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму (тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess) та похилий вік.

Класифікаційна матриця для оцінки відсотка коректної класифікації груп пацієнтів на основі отриманої моделі показала досить високу чутливість запропонованого метода (91,22 %), а подальше проведене клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу та розрахунку вірогідності ризику розвитку ускладнень / клінічного результату при САК у рамках апробації

розрахунку персоналізованої вірогідності розвитку негативних подій, що пов'язані із САК, показало досить коректні результати та може використовуватись у клінічній практиці лікаря-невролога та нейрохірурга.

Впровадження цього прогностичного комплексу у практику неврологічних та судинних відділень дозволить індивідуалізувати лікувальний процес та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі церебрального крововиливу у хворих з аневризматичним та спонтанним САК.

Розроблені формула та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволять своєчасно підібрати патогентично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку порушень.

За даними проведеного дисперсійного аналізу за однофакторною схемою ANOVA високий рівень сироваткового копептину при САК статистично достовірно незалежно асоціювався з пролонгацією термінів стаціонарного лікування з будь-яких причин в умовах стандартизації терміну від початку маніфестації церебрального крововиливу (каваріата) ($F=31,28$ при $p < 0,001$; $\eta^2=0,55$, $\eta_e=0,74$).

Оцінка значень відношення шансів і їх інтервалів у рамках проведення уніваріантного регресійного аналізу Кокса свідчили, що статистично значущу незалежну передбачувану цінність щодо незадовільної ефективності терапії (показник шкали GOSE < 6 балів при виписці хворого зі стаціонару) та високий ризик несприятливого результату мали такі предиктори: вихідний бал за WFNS при госпіталізації (> 2 ступеня), біологічний вік (> 60 років), топічна локалізація МА (басейн ПСА), наявність паренхіматозного компоненту, рівень сироваткового копептину ($> 0,605$ нг/мл, відповідно до оригінальної запатентованої методики) і гіпонатріємія (за нашими даними, Na крові < 134 ммоль/л).

Отже, під час аналізу результатів дослідження отримано такі висновки. САК є важким інвалідизуючим захворюванням, де 55,00 % пацієнтів з середньою інвалідизацією за шкалою GOSE, 10,00 % з тяжкою і 35,00 % з легкою.

Для САК характерні: віковий діапазон в середньому від 30 до 60 (31-40 років – 20,69 %, 41-50 років – 26,44 %, 51-60 років – 28,74 %) з переважанням хворих віком 40-60 років, хворі старше 60 років – 20,7 %; практично однакове співвідношення чоловіків і жінок; серед симптомів дебюту САК превалювали: головний біль у 50 пацієнтів (57,47 %), м'язові тонічні симптоми у 48 осіб (55,17 %), артеріальна гіперестезія та реактивні больові симптоми у 41 та 40 хворих відповідно (47,13 % та 45,98 %). Майже четверта частина хворих скаржилась на нудоту і блювоту (27,59 %), короткочасну втрату свідомості (27,59 %), а судомні напади спостерігались у 13 пацієнтів (14,94 %).

Виявлені такі фактори ризику розвитку САК: наявність у сімейному анамнезі САК у родичів – у 2 (2,30 %) пацієнтів; наявність в анамнезі шкідливих звичок: паління – у 22 (50 %) чоловіків і 7 (18,28 %) жінок; зловживання алкоголем – у 5 (11,36 %) чоловіків і 1 (2,33 %) жінки; наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби – у 17 (38,64 %) чоловіків і 26 (60,47 %) жінок; атеросклероз та гіперхолестеринемія – у 10 жінок та 14 чоловіків (23,26 і 31,82 % відповідно).

Різні супутні захворювання зафіксовані у 55 (63,22 %) пацієнтів. Артеріальна гіпертензія в анамнезі відзначена у 43 хворих (49,43 %). Хвороби серця і судин (крім гіпертонічної хвороби) – 4 хворих (4,60 %); захворювання та синдроми ураження нервової системи – 5 хворих (5,75 %); ендокринні захворювання – 6 хворих (6,90 %) (в т.ч. цукровий діабет – 4 (4,60 %)).

Виявлено найбільш важливі ускладнення, що впливали на перебіг захворювання: у 54 хворих виник вазоспазм (62,07 %), також була діагностована віддалена (вторинна) ішемія (31,03 %), руховий дефіцит на фоні вторинної ішемії спостерігався у 16 (18,39 %), четверо хворих мали серед ускладнень мовні порушення (4,6 %), а набряк головного мозку розвинувся у 7 чоловік (8,05 %), гідроцефалію мали 15 чоловік (17,24 %), повторний крововилив був діагностований лише у 3 хворих (3,45 %).

Статистично значущими предикторами несприятливого виходу виявились: ступінь WFNS 3-4, клас за модифікуючою шкалою Fisher-3, наявність

паренхіматозного компоненту, бал за прогновною шкалою Ogilvy 3-4; підвищення рівня копептину в плазмі крові, яке корелює з тяжкістю захворювання, з ризиком та швидкістю розвитку вазоспазму, з гіпонатріємією при SIADH. Кореляція не була виявлена за віковими показниками, статтю, наявністю ВЧК.

Достовірним прогностичним фактором сприятливого виходу у хворих на САК виявились: бал за шкалою GOSE 7-8, бал за прогновною шкалою Ogilvy – 0-2 та показники копептину $<0,605$ нг/мл.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі за допомогою комплексного дослідження з використанням клініко-неврологічних, лабораторних та нейровізуалізаційних методик наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення наукового завдання, яке полягає в оцінці характеру, вираженості та спрямованості патологічних змін, що визначають особливості перебігу САК у осіб різних вікових груп, поглиблено уявлення про роль копептину і досліджено концентрацію натрію у сироватці при субархноїдальних крововиливах нетравматичного генезу, виявлено несприятливі фактори, що детермінують кумулятивний ризик розвитку ускладнень у вищезазначеної когорти хворих.

2. Серед типів САК превалювали ізольований (43,68 %) та субархноїдально-вентрикулярний (33,33 %); за шкалою WFNS більшість хворих належала до 1-го та 2-го ступенів тяжкості (37,93 % та 42,53 %), що співпадало з результатами за шкалою Hunt & Hess: 1-й ступінь (39,08 %), 2-й ступінь (41,38 %), 3-й та 4-й ступені склали меншість відповідно (16,09 % та 3,45 %). Серед ускладнень перебігу САК були виявлені: ангіоспазм (62,07 %), вторинна ішемія (31,03 %), гідроцефалія (17,24 %), повторний крововилив (3,45 %).

3. На підставі проведеного ROC-аналізу встановлено, що сироватковий рівень нейроендокринного біомаркери копептину $\geq 0,605$ нг/мл на 3 добу САК характеризувався оптимальним співвідношенням чутливості (85,20 %) та специфічності (85,50 %) в оцінці кумулятивного ризику розвитку таких ускладнень САК, як вторинна ішемія в комбінації з церебральним ангіоспазмом (AUC $0,95 \pm 0,02$ 95%, ДІ 0,90-0,99, $p=0,001$). Концентрація копептину $\geq 0,605$ нг/мл асоційована із підвищенням кумулятивного ризику ускладнень САК в 9,5 разів (95 % ДІ 3,6-24,8, $p<0,0001$; діагностична точність 85,4 %).

4. Проведено кореляційний аналіз згідно з коефіцієнтом кореляції Kendall ($T_{Kendall}$), який продемонстрував наявність достовірних ($p<0,05$) показників різної щільності, односпрямованих взаємозв'язків між КТ-ознаками масивності крововиливу за шкалою Fisher, тяжкістю стану хворих при госпіталізації (згідно з

уніфікованими шкалами WFNS, Hunt Hess) і рівнем копептину крові, та зворотньо спрямованих – для показника рівня натрію у пацієнтів на САК. У пацієнтів старше 60 років спостерігалися більш тісні і статистично значущі ($p < 0,05$) взаємозв'язки між визначеними ознаками, в порівнянні з хворими на САК у віці менше 40 років та від 40 до 60 років включно.

5. Вивчено розвиток гіпонатріємії як можливий прояв SIADH синдрому у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив нетравматичного генезу та її зв'язок із показниками клінічних шкал (Fisher, WFNS, Hunt&Hess, GOSE та C.S. Ogilvy et B.S. Carter), що свідчили про тісну асоціацію вираженості порушень концентрації натрію в крові з тяжкістю клінічного перебігу та прогнозом САК. Вагомий статистично достовірний ($p < 0,05$) ступінь кореляційного зв'язку виявили між Na та копептином – помітний позитивний ($T_{\text{Kendall}} 0,59$). Найнижчий рівень натрію у крові ($134,30 \pm 1,17$ ммоль/л) був у хворих старше 60 років та мав підтвержену статистично достовірну ($p < 0,05$) гіпонатріємію у 45,00 %. Хворі до 40 років та від 40 до 60 років включно мали приблизно однаковий середній рівень натрію крові – $136,47 \pm 1,36$ та $136,81 \pm 0,66$ ммоль/л відповідно, проте майже 1/5 (10 хворих) від 40 до 60 років мали гіпонатріємію (20,83 %), а серед наймолодших пацієнтів кількість випадків гіпонатріємії становила 3 (15,79 %). Отже, частота гіпонатріємії корелює з віком пацієнта, у осіб старшої вікової групи частіше фіксується зниження сироваткового рівня натрію.

6. Проаналізовано та визначено вікові особливості САК: за шкалою Fisher 1- й та 2-й ступінь більше відзначався у пацієнтів молодше 40 років у 42,11 % та 31,58 % відповідно, 3-й та 4-й – у пацієнтів старше 60 років, з відсотковою різницею між даними підгрупами 29,63 % ($P=0,05$), а по відношенню до пацієнтів 40-60 років на 15,02 %, тобто масивний крововилив частіше пов'язаний із віком пацієнтів старше 60 років. При госпіталізації бал за GCS у пацієнтів молодше 40 років був на 2,15 % нижче, ніж 40-60 років, та на 1,43 % нижче, ніж старше 60 років. На 7-й день лікування найкращий середній результат за GCS мали пацієнти 40-60 років, переважаючи на 2,33 % та 2,92 % першу та третю когорти. Згідно зі шкалою Hunt&Hess 3-й ступінь мала більшість пацієнтів старше 60 років, перевищуючи

статистично достовірно ($p < 0,05$) аналогічну оцінку стану пацієнтів до 40 років на 35,68 % та пацієнтів від 40 до 60 років на 22,17 %. Пацієнти до 40 років та 40-60 років включно мали найменшу відсоткову різницю за шкалою Hunt&Hess – 11,06. За шкалою Ogilvy 0 – 2 бали, а отже, і найкращий відсоток вірогідності успішного прогнозу САК мали пацієнти до 40 років, у пацієнтів 40-60 років середній бальний показник був вище на 14,66 %, у пацієнтів після 60 років – на 25,00 %. Різниця у середніх бальних показниках згідно з кваліфікаційною шкалою Ogilvy між середньою та найстаршою групами пацієнтів була 9,02 % із перевагою останньої. Згідно зі шкалою GOSE найвищий середній бальний показник $6,0 \pm 0,14$ ($p < 0,05$) мали пацієнти від 40 до 60 років включно, перевищуючи аналогічний показник пацієнтів до 40 років на 0,84 %, та після 60 років на 5,00 %.

7. Методом логістичної регресії побудовано рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії та церебрального вазоспазму) та досліджено залежність дихотомічної змінної від незалежних найбільш інформаційних факторів. За формулою розрахована вірогідність виникнення розвитку ускладнень впродовж 14 діб від початку захворювання: $p = 1 / (1 + e^{-z})$, де $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Coreptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал (Hunt-Hess)}$. Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції – $2 \log(2LL)$), показник χ^2 та параметри Кокса/Снелла і Нейджелкерка свідчили про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику ускладнень при САК.

8. У межах проведенного уніваріантного регресійного аналізу Кокса, оцінки значень відношення шансів і їх довірчих інтервалів, доведено, що статистично значущою незалежною передбачувальною цінністю незадовільної клінічної ефективності терапії та високого ризику несприятливого результату (показник шкали GOSE < 6 балів при виписці хворого зі стаціонару) є такі предиктори: вихідний бал за WFNS при госпіталізації (>2 ступеня), біологічний вік (>60 років), топічна локалізація МА (басейн ПСА), наявність паренхіматозного компоненту, рівень сироваткового копептину (>0,605 нг/мл, відповідно до оригінальної запатентованої методики) і гіпонатріємія (Na крові <135 ммоль/л).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При вирішенні питання про тактику ведення хворого та можливий результат при аневризмічному генезі САК є необхідною оцінка стану не тільки за стандартними шкалами (Hunt-Hess, WFNS, GOSE), а й за шкалу Ogilvy&Carter.

2. Сироватковий рівень ключового метаболіту вазопресину – копептину $>0,605$ нг/мл є універсальним діагностичним маркером і достовірним предиктором тяжкості перебігу САК та ризику розвитку цілої низки ускладнень у пацієнтів. При цьому початкові значення копептину $<0,605$ нг/мл при відсутності порушення осмолярності плазми ($\text{Na} >135$ ммоль/л) необхідно вважати позитивним фактором більш сприятливого перебігу захворювання, меншого ризику формування стійких неврологічних порушень та розвитку тяжкої інвалідації пацієнта в майбутньому.

3. Впровадження розробленої формули та моделі прогностичних критеріїв для кількісної оцінки розвитку ускладнень хворих на САК у практику неврологічних відділень, дозволить індивідуалізувати лікувальний алгоритм та раціональніше планувати стратегію лікування на різних етапах перебігу САК, зменшити тривалість стаціонарного лікування та поліпшити перебіг реабілітаційного періоду.

4. На підставі запропонованої моделі можна виділити групи ризику хворих на САК, яким доцільно проводити найбільш активне лікування, для профілактики відстрочених вазоспастичних реакцій та інших ускладнень, які призводять до формування стійких неврологічних порушень та необоротного неврологічного дефіциту.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боброва В. І., Шевченко Л. О., Боброва О. В. Шляхи зниження захворюваності та смертності від серцево-судинної патології в Україні. *Східно-європейський неврологіч. журн.* 2018. № 2. С. 32–37.
2. Дуве Х. В., Міщенко Т. С., Шкробот С. ІЗміни когнітивної сфери у пацієнтів у відновному та резидуальному періодах аневризмального субарахноїдального крововиливу. *Вісник наукових досліджень.* 2018. № 4. С. 124–128.
3. Дубенко О. Е. Роль інтракраниального атеросклероза в розвитку ішемічного інсульту: сравнительное состояние проблемы. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2017. № 2. С. 25–30.
4. Тріщинська М. А. Цереброваскулярна реактивність при початкових виявах хронічної ішемії мозку. *Укр. неврологіч. журн.* 2016. № 1. С. 31–35.
5. Головченко Ю. І., Тріщинська М. А. Судинорухова функція ендотелію та цереброваскулярна реактивність за початкових проявів хронічної ішемії мозку. *Сімейна медицина.* 2016. № 3. С. 66–71.
6. Актуальні аспекти взаємозв'язків між судиноруховою функцією ендотелію та артеріальним тиском в осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку / А. В. Клименко, М. А. Тріщинська, Ю. І. Головченко, І. В. Бельська. *Міжнар. неврологіч. журн.* 2016. № 3. С. 123–130.
7. Тріщинська М. А., Головченко Ю. І. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку. *Міжнар. неврологіч. журн.* 2014. № 8. С. 31–39.
8. Цьоха І. О. Варіант дебюту та перебігу паранеопластичного ураження нервової системи. *Укр. журн. клінічної та лаб. медицини.* 2012. Т. 7, № 4. С. 244–247.
9. Ткаченко О. В., Мотренко А. Т. Динаміка окремих показників системи гемостазу у пацієнтів з геморагічним інсультом. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика.* К., 2012. Вип. 21, кн. 1. С. 487–491.
10. Сучасні аспекти викладання курсу неврології лікарям-інтернам на кафедрі медицини невідкладних станів / В. І. Боброва, І. С. Зозуля, А. О. Волосовець, А. І. Зозуля. *Медична освіта.* 2018. № 2. С. 118–120.

11. Оцінка показників електроенцефалограм при струсі та забої головного мозку легкого ступеня тяжкості у віддаленому періоді у вояків АТО / В. М. Шевага, М. Г. Семчишин, Б. В. Задорожна, А. М. Задорожний. *Клінічна та експерим. патологія*. 2018. Т. 17, № 2. С. 129–134.

12. Зозуля І. С., Мотишена Н. М. Оптимізація часу проведення профілактичних і лікувально-діагностичних заходів на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах гострого періоду інсульту. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. К., 2015. Вип. 24 (2). С. 255–263.

13. Паснок А. В., Пришляк Г. М., Мельнічек І. М. Залежність ефективності тромболітичної терапії при ішемічному інсульті від клініко-параклінічних предикторів. *ScienceRise. Medical science*. 2015. № 12 (3). С. 43–50.

14. Педаченко Е. Г., Гук. А. П., Никифорова А. Н. Нейрохирургическая помощь при цереброваскулярных болезнях в Украине. Анализ статистических данных нейрохирургической службы. *Укр. нейрохірургіч. журн*. 2017. № 1. С. 33–39.

15. Зозуля І. С., Волосовець А. О., Зозуля А. І. Інсульт: тактика, стратегія ведення, профілактика. *Здоров'я суспільства*. 2017. Т. 6, № 4. С. 142.

16. Mirror aneurysms: a reflection on natural history / I. Meissner, J. Torner, J. 3rd Huston et al. ; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 116 (6). P. 1238–1241. Doi : 10.3171/2012.1.JNS11779.

17. Зозуля І. С., Зозуля А. І., Волосовець А. О. Чи актуальне створення інсультних відділень (інсультних блоків - stroke unit) в системі надання спеціалізованої медичної допомоги при судинних захворюваннях головного мозку. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 8. С. 110–115.

18. Міщенко Т. С., Лінська Г. В. Прогностичні можливості фрамінгемської шкали щодо цереброваскулярних подій у мешканців Північного Сходу України. *Укр. вісник психоневрології*. 2013. Т. 21, вип. 4. С. 49–54.

19. Цімейко О. А., Мороз В. В., Скорохода І. І. Транскраніальна хірургія артеріальних аневризм хребтової та задньої нижньої артерії мозочка в гострому періоді їх розриву. *Укр. нейрохірургіч. журн*. 2009. № 2. С. 51–53.

20. Van Gijn J., Kerr R. S., Rinkel G. J. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 306–318.
21. Systemic response of coated-platelet and peripheral blood inflammatory cell indices after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and long-term clinical outcome / B. Ray, S. R. Ross, G. Danala, F. Aghaei. *J. Crit. Care*. 2019. Vol. 52. P. 1–9.
22. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007 / M. S. Sandvei, E. B. Mathiesen, L. J. Vatten et al. *Neurology*. 2011. Vol. 77 (20). P. 1833–1839.
23. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study / T. Ingall, K. Asplund, M. Mähönen, R. Bonita. *Stroke*. 2000. Vol. 31 (5). P. 1054–1061.
24. Зозуля І. С., Зозуля А. І., Волосовець А. О. Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті. *Укр. вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, вип. 1. С. 84–85.
25. Мищенко Т. С., Дарий В. И., Баранова Е. В. Взаимосвязь воспалительных и противовоспалительных маркеров у больных в остром периоде мозговых инсультов. *Укр. вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 2. С. 16–18.
26. Педаченко Є. Г., Гук А. П. Концепція розвитку нейрохірургічної служби України. *Укр. нейрохірургіч. журн.* 2014. № 2. С. 4–7.
27. Коваленко О. Є. Інтегрований неврологічний огляд хворого у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2014. № 5. С. 124–126.
28. Глоба М. В. Предиктори розвитку симптомного церебрального вазоспазму у хворих з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом. *Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2014. Вип. 23 (1). С. 113–120.
29. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage / S. Chen, H. Feng, P. Sherchan et al. *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 115. P. 64–91.
30. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. S. Connolly Jr, A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma et al. *Stroke*. 2012. Vol. 43 (6). P. 1711–1737.

31. Systematic Evaluation of Desmopressin Applied to the Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage in the light of the Literature / N. Karaarslan, I. Yilmaz, F. S. Akgun, T. Caliskan. *Turk. Neurosurg.* 2018. Vol. 10. P. 5137.

32. Цимейко О. А., Новиков Р. Р. Лечение субарахноидально-паренхиматозного кровоизлияния, возникшего вследствие разрыва аневризмы средней мозговой артерии. *Укр. нейрохірургіч. журн.* 2014. № 2. С. 68–71.

33. Прокопів М. М., Кащенко О. І. Відновлення неврологічних та психічних функцій у хворих з півкульним ішемічним інсультом під впливом комплексної терапії. *Укр. неврологіч. журн.* 2014. № 3-4. С. 114.

34. The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS) / M. C. Neidert, N. Maldaner, M. N. Stienen et al. *Neurosurgery.* 2018. Doi : 10.1093/neuros/nyx609.

35. Serum neurofilament light chain in patients with acute cerebrovascular events / G. M. De Marchis, M. Katan, C. Barro et al. *Eur. J. Neurol.* 2018. Vol. 25 (3). P. 562–568.

36. Flow Diversion of Posterior Circulation Cerebral Aneurysms: A Single-Institution Series of 59 Cases / M. T. Bender, G. P. Colby, B. Jiang et al. *Neurosurgery.* 2018. Doi : 10.1093/neuros/nyy076.

37. Risk factors of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Shao, G. Chen, H. Hu et al. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014. Vol. 43 (1). P. 71–6.

38. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / X. D. Zhu, J. S. Chen, F. Zhou et al. *Crit. Care.* 2011. Vol. 15 (6). P. 288.

39. Macdonald R. L., Schweizer T. A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017. Vol. 389 (10069). P. 655–666.

40. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis / M. H. Vlak, A. Algra, R. Brandenburg et al. *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10. P. 626–636.

41. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage / M. H. Olsen, A. Lilja-Cyron, S. Bache et al. *Ugeskr. Laeger.* 2019. Vol. 181 (31). P. 01190019.

42. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage in the WHO MONICA stroke study / T. Ingall, K. Asplundh, M. Mähönen et al. *Stroke.* 2010. Vol. 31. P. 1054–1061.

43. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. *Укр. вісник психоневрології.* 2017. Т. 25, вип. 1. С. 22–24.

44. I Міжнародні освітні курси Всесвітньої Федерації Нейрохірургічних Товариств в Україні / Є. Г. Педаченко, М. Є. Поліщук, А. П. Гук, В. В. Аксьонов. *Укр. нейрохірургіч. журн.* 2011. № 3. С. 76–77.

45. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment / J. Vivancos, F. Gilo, R. Frutos et al. *Neurologia.* 2014. Vol. 29 (6). P. 353–370.

46. A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool / A. Pace, S. Mitchell, E. Casselden et al. *Brain.* 2018. Vol. 141 (4). P. 1111–1121.

47. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage / T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg et al. *Cerebrovasc. Dis.* 2013. Vol. 35 (2). P. 93–112.

48. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates / H. Koffijberg, E. Buskens, F. Granath et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. Vol. 79. P. 294–299.

49. The ACROSS Group. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke.* 2000. Vol. 31. P. 1843–1850.

50. le Roux A. A., Wallace M. C. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2010. Vol. 21. P. 235–246.

51. Alleyne C. H. Jr. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Have outcomes really improved? *Neurology.* 2010. Vol. 74. P. 1486–1487.

52. Clinical value of controlling nutritional status score in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / H. Qi, X. Yang, C. Hao et al. *World Neurosurg.* 2019. Doi : 10.1016/j.wneu.2019.03.100.

53. American Heart Association: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association / J. B. Bederson, E. S. Connolly Jr, H. H. Batjer et al. *Stroke.* 2009. Vol. 40. P. 994–1025.

54. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018. Vol. 24 (6). P. 1623–1657. Doi :10.1212/CON.0000000000000679.

55. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage / A. L. de Oliveira Manoel, A. Goffi, T. R. Marotta et al. *Crit. Care.* 2016. Vol. 20. P. 21.

56. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management / B. Long, A. Koyfman, M. S. Runyon. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017. Vol. 35 (4). P. 803–824.

57. Core outcomes for subarachnoid haemorrhage / C. R. Andersen, J. Presseau, V. Saigle et al. *Lancet Neurol.* 2019. Vol. 18 (12). P. 1075–1076.

58. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / A. K. Petridis, M. A. Kamp, J. F. Cornelius et al. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017. Vol. 114 (13). P. 226–236.

59. Subarachnoid Hemorrhage / M. K. Abraham, W. W. Chang. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2016. Vol. 34 (4). P. 901–916.

60. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review / A. V. Ciurea, C. Palade, D. Voinescu, D. A. Nica. *J. Med. Life.* 2013. Vol. 6 (2). P. 120–125.

61. Ramachandran S., Foley R. W., Venkatesh H. Can the Ottawa Subarachnoid Haemorrhage Rule help reduce investigation rates for suspected subarachnoid haemorrhage?. *Am. J. Emerg. Med.* 2019. Vol. 37 (1). P. 155.

62. Prevalence of subarachnoid haemorrhage among patients with cranial venous sinus thrombosis in the presence and absence of venous infarcts / M. Azeemuddin, M. Awais, F. Mubarak, A. Rehman et al. *Neuroradiol. J.* 2018. Vol. 31 (5). P. 496–503.

63. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review / M. Veldeman, A. Höllig, H. Clusmann, A. Stevanovic. *Br. J. Anaesth.* 2016. Vol. 117 (1). P. 17–40.
64. Rinkel G. J. Management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Curr. Opin. Neurol.* 2016. Vol. 29 (1). P. 37–41.
65. Osman N., Ramesh N. Perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMJ Case Rep.* 2018. Doi : 10.1136/bcr-2018-224933.
66. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth / D. Backes, M. D. Vergouwen, A. T. Tiel Groenestege, A. S. Bor. *Stroke.* 2015. Vol. 46 (5). P. 1221–1226.
67. Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes / J. M. Niesten, I. C. van der Schaaf, G. J. Biessels, A. E. van Otterloo ; DUTch acute Stroke Trial (DUST). *Neuroradiol.* 2013. Vol. 55 (9). P. 1071–1079.
68. Symptoms and consequences of subarachnoid haemorrhage after 7 years / H. C. Persson, M. Törnbohm, O. Winsö, K. S. Sunnerhagen. *Acta Neurol. Scand.* 2019. Vol. 140 (6). P. 429–434.
69. Boling B., Groves T. R. Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Crit. Care Nurse.* 2019. Vol. 39 (5). P. 58–67.
70. Stroke severity predicted by aortic atheroma detected by ultra-fast and cardiac-gated chest tomography / M. A. Lazzaro, O. O. Zaidat, M. A. Issa, R. C. Gilkeson et al. *Front Neurol.* 2011. Vol. 2. P. 18.
71. The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms / J. E. Loewenstein, S. C. Gayle, E. J. Duffis et al. *Int. J. Vasc. Med.* 2012. Vol. 12. P. 898052.
72. Morita A., Kirino T., Hashi K. UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 2474–2482.
73. Fernando S. M., Perry J. J. Subarachnoid hemorrhage. *CMAJ.* 2017. Vol. 189 (46). P. 1421.

74. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study / J. J. Perry, I. G. Stiell, M. L. Sivilotti et al. *BMJ*. 2010. Vol. 341. P. 5204.
75. Ogunlaja O. I., Cowan R. Subarachnoid Hemorrhage and Headache. *Curr. Pain Headache Rep*. 2019. Vol. 23 (6). P. 44.
76. Rajajee V. Grading scales in subarachnoid hemorrhage - many options, but do we have a winner? *Eur. J. Neurol*. 2018. Vol. 25 (2). P. 207–208.
77. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / C. E. van Donkelaar, N. A. Bakker, J. Birks et al. *Stroke*. 2019. Vol. 50 (4). P. 837–844.
78. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? / H. Lantigua, S. Ortega-Gutierrez, J. M. Schmidt et al. *Crit. Care*. 2015. Vol. 19 (1). P. 309.
79. Subarachnoid haemorrhage secondary to traumatic intracranial aneurysm of the posterior cerebral circulation: case series and literature review / R. M. deSouza, M. Shah, P. Koumellis, M. Foroughi. *Acta Neurochir. Wien*, 2016. Vol. 158 (9). P. 1731–1740.
80. A Review of the Management of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / K. Li, C. D. Barras, R. V. Chandra et al. *World Neurosurg*. 2019. Vol. 126. P. 513–527.
81. McCormack R. F., Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan?. *Acad. Emerg. Med*. 2010. Vol. 17. P. 444–451.
82. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis - systematic review and meta-analysis / H. E. Westerlaan, J. M. van Dijk, M. C. Jansen-van der Weide et al. *Radiology*. 2011. Vol. 258. P. 134–145.
83. Schattlo B., Fathi A. R., Fandino J. Management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Swiss Med. Wkly*. 2014. Vol. 144. P. 13934.
84. Fisher C. M., Kistler J. P., Davis J. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980. Vol. 6. P. 1–9.

85. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale / J. A. Frontera, J. Claassen, J. M. Schmidt et al. *Neurosurgery*. 2006. Vol. 59. P. 21–27.

86. Retrospective analysis of predictors of cerebral vasospasm after ruptured cerebral aneurysm surgery: influence of the location of subarachnoid blood / Y. Nomura, M. Kawaguchi, K. Yoshitani et al. *J. Anesth.* 2010. Vol. 24. P. 1–6.

87. Spontaneous subarachnoid haemorrhage incidence among hospitalised patients in Edirne, Turkey / O. Simsek, A. T. Akinci, E. Delen, N. Süt. *Acta Neurochir. Wien*, 2019. Vol. 161 (11). P. 2381–2387.

88. Pathological mechanisms underlying aneurysmal subarachnoid haemorrhage and vasospasm / D. L. Penn, S. R. Witte, R. J. Komotar, E. Sander Connolly Jr. *J. Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 22 (1). P. 1–5.

89. Schneider U. C., Xu R., Vajkoczy P. Inflammatory Events Following Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Curr. Neuropharmacol.* 2018. Vol. 16 (9). P. 1385–1395.

90. Loan J. J. M., Wiggins A. N., Brennan P. M. Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *Br. J. Neurosurg.* 2018. Vol. 32 (2). P. 157–164.

91. Raya A. K., Diringier M. N. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit. Care Clin.* 2014. Vol. 30 (4). P. 719–733.

92. Cerebrospinal fluid lactate and neurological outcome after subarachnoid haemorrhage / C. Lindgren, L. O. Koskinen, R. Ssozi, S. Naredi. *J. Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 60. P. 63–67.

93. Couldwell W. T., Taussky P., Tyser A. R. Unusual presentation of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br. J. Neurosurg.* 2019. Vol. 33 (1). P. 90–91.

94. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study / M. H. Li, S. W. Chen, Y. D. Li et al. *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159 (8). P. 514–521.

95. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / B. E. Zacharia, Z. L. Hickman, B. T. Grobelny et al. *Neurosurg. Clin. North Am.* 2010. Vol. 21 (2). P. 221–233.

96. New biomarkers for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C. J. Chen, T. J. Buell, D. M. S. Raper, M. S. Park. *J. Neurosurg.* 2019. Vol. 22. P. 1–2.

97. Sorar M., Altay O. Subarachnoid Hemorrhage and Sevoflurane. *Turk. Neurosurg.* 2018. Doi : 10.5137/1019-5149.JTN.24788-18.1.

98. Ostrowski R. P., Zhang J. H. Hyperbaric oxygen for cerebral vasospasm and brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2011. Vol. 2 (3). P. 316–327.

99. Shimamura N., Ohkuma H. Phenotypic transformation of smooth muscle in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2013. Vol. 5 (3). P. 357–364.

100. Early brain Injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research / M. Fujii, J. Yan, W. B. Rolland, Y. Soejima et al. *Transl. Stroke Res.* 2013. Vol. 4 (4). P. 432–446.

101. Dupont S., Rabinstein A. A. Extent of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage as a risk factor for poor functional outcome. *Neurol. Res.* 2013. Vol. 35 (2). P. 107–110.

102. Hunt-Hess 5 subarachnoid haemorrhage presenting with cardiac arrest is associated with larger volume bleeds / N. A. Morris, D. Robinson, J. M. Schmidt et al. *Resuscitation.* 2018. Vol. 123. P. 71–76.

103. Лебедев В. В., Крылов В. В. Неотложная нейрохирургия : руководство для врачей. М. : Медицина, 2000. 568 с.

104. Formisano R., Aloisi M. The Glasgow Outcome Scale Extended-Revised (GOSE-R) to include minimally conscious state in the vegetative state category. *J Neurol Sci.* 2018. Vol. 388. P. 22.

105. Macdonald R. L. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat. Rev. Neurol.* 2014. Vol. 10 (1). P. 44–58.

106. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review / B. P. Lucke-Wold, A. F. Logsdon, B. Manoranjan et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17 (4). P. 497.

107. Neurogenic pulmonary edema: successful treatment with IV phentolamine / D. L. Davison, L. S. Chawla, L. Selassie, R. Tevar et al. *Chest.* 2012. Vol. 141 (3). P. 793–795.

108. Association between elevated plasma norepinephrine levels and cardiac wall motion abnormality in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients / K. Sugimoto, J. Inamasu, Y. Kato et al. *Neurosurg. Rev.* 2013. Vol. 36 (2). P. 259–266.

109. Association between sympathoadrenal activation, fibrinolysis, and endothelial damage in septic patients: a prospective study / P. I. Johansson, N. Haase, A. Perner, S. R. Ostrowski. *J. Crit. Care.* 2014. Vol. 29 (3). P. 327–333.

110. Targeted over-expression of endothelin-1 in astrocytes leads to more severe brain damage and vasospasm after subarachnoid hemorrhage / P. K. Yeung, J. Shen, S. S. Chung, S. K. Chung. *BMC Neurosci.* 2013. Vol. 14. P. 131.

111. Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / J. Bellapart, L. Jones, H. Bandeshe, R. Boots. *Neurocrit. Care.* 2014. Vol. 20 (1). P. 77–83.

112. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling / R. L. MacDonald, R. T. Higashida, E. Keller et al. *Stroke.* 2012. Vol. 43 (6). P. 1463–1469.

113. Clazosentan an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2) / R. L. Macdonald, R. T. Higashida, E. Keller et al. *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10 (7). P. 618–625.

114. The role of norepinephrine and estradiol in the pathogenesis of cardiac wall motion abnormality associated with subarachnoid hemorrhage / K. Sugimoto, J. Inamasu, Y. Hirose et al. *Stroke.* 2012. Vol. 43 (7). P. 1897–1903.

115. Cardiac and central vascular functional alterations in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Papanikolaou, D. Makris, D. Karakitsos et al. *Crit. Care Med.* 2012. Vol. 40 (1). P. 223–232.

116. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting / M. J. Hannon, L. A. Behan, M. M. O'Brien et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99 (1). P. 291–298.

117. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier / V. C. Biancardi, S. J. Son, S. Ahmadi et al. *Hypertension.* 2014. Vol. 63 (3). P. 572–579.

118. Heparin reduces neuroinflammation and transsynaptic neuronal apoptosis in a model of subarachnoid hemorrhage / J. M. Simard, C. Tosun, S. Ivanova et al. *Transl. Stroke Res.* 2012. Vol. 3 (1). P. 155–165.

119. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in dahl salt-sensitive hypertensive rats / N. Pelisch, N. Hosomi, M. Ueno et al. *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24 (3). P. 362–368.

120. Dexamethasone significantly attenuates subarachnoid hemorrhage-induced elevation in cerebrospinal fluid citrulline and leukocytes / D. E. Spratt, V. K. Reddy, A. A. Choxi et al. *J. Neurosurg. Sci.* 2012. Vol. 56 (4). P. 363–371.

121. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit / S. E. Hocker, L. Tian, G. Li, J. M. Steckelberg et al. *JAMA. Neurology.* 2013. Vol. 70 (12). P. 1499–1504.

122. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage / A. Ahmadian, A. Mizzi, M. Banasiak et al. *Heart, Lung and Vessels.* 2013. Vol. 5 (3). P. 168–178.

123. Cardiovascular predictors of long-term outcomes after non-traumatic subarachnoid hemorrhage / J. G. Zaroff, J. Leong, H. Kim et al. *Neurocrit. Care.* 2012. Vol. 17 (3). P. 374–381.

124. Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage / J. M. Schmidt, M. Crimmins, H. Lantigua et al. *Neurocrit. Care.* 2014. Vol. 20 (3). P. 390–398.

125. Heart rate variability for preclinical detection of secondary complications after subarachnoid hemorrhage / J. M. Schmidt, D. Sow, M. Crimmins et al. *Neurocrit. Care.* 2014. Vol. 20 (3). P. 382–389.

126. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: Hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm / H. Yoneda, T. Nakamura, S. Shirao et al. *Stroke*. 2013. Vol. 44 (8). P. 2155–2161.

127. Early activation of myocardial matrix metalloproteinases and degradation of cardiac troponin i after experimental subarachnoid hemorrhage / N. Lin, C. Cheng, Y. Lee et al. *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 179 (1). P. 41–48.

128. Cerebral lactate correlates with early onset pneumonia after aneurysmal SAH / S. Radolf, N. Smoll, C. Drenckhahn, J. P. Dreier et al. *Transl. Stroke Res.* 2014. Vol. 5 (2). P. 278–285.

129. Circulatory characteristics of normovolemia and normotension therapy after subarachnoid hemorrhage, focusing on pulmonary edema / Y. Sato, E. Isotani, Y. Kubota et al. *Acta Neurochir.* 2012. Vol. 154 (12). P. 2195–2202.

130. Piazza O., Venditto A., Tufano R. Neurogenic pulmonary edema in subarachnoid hemorrhage. *Panminerva Medica*. 2011. Vol. 53 (3). P. 203–210.

131. Baranowska B., Kochanowski J. Copeptin - a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019. Vol. 40(5). P. 207-214.

132. Impact of Hunt-Hess grade on the glycemic status of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients / S. Ghosh, S. Dey, M. Maltenfort et al. *Neurology India*. 2012. Vol. 60 (3). P. 283–287.

133. Activation of hepatic inflammatory pathways by catecholamines is associated with hepatic insulin resistance in male ischemic stroke rats / Y. Y. Wang, S. Y. Lin, Y. H. Chuang et al. *Endocrinology*. 2014. Vol. 155 (4). P. 1235–1246.

134. Mehta Hyperglycemia alters mitochondrial fission and fusion proteins in mice subjected to cerebral ischemia and reperfusion / S. Kumari, L. Anderson, S. Farmer, S. L. et al. *Transl. Stroke Res.* 2012. Vol. 3 (2). P. 296–304.

135. Hyperglycemia and outcome in intracerebral hemorrhage: from bedside to bench-more study is needed / W. Feng, S. Tauhid, S. Goel, E. V. Sidorov. et al. *Transl. Stroke Res.* 2012. Vol. 3 (1). P. 113–118.

136. Vellimana A. K. Potential implications of HCN channel dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32 (27). P. 9117–9118.
137. Calcium and potassium channels in experimental subarachnoid hemorrhage and transient global ischemia / M. A. Kamp, M. Dibué, T. Schneider et al. *Stroke Res. Treatment.* 2012. Vol. 12. P. 382146.
138. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage / C. M. Bradford, S. Finfer, A. O'Connor et al. *Crit. Care Resuscitation.* 2013. Vol. 15 (2). P. 119–125.
139. Relationship between kidney damage and stroke types in Japanese patients / K. Kudo, T. Konta, N. Degawa et al. *Clin. Experim. Nephrol.* 2012. Vol. 16 (4). P. 564–569.
140. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure / G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Seravalle et al. *Hypertension.* 2011. Vol. 57 (4). P. 846–851.
141. Translational research using a mouse model of intracranial aneurysm / K. Wada, H. Makino, K. Shimada et al. *Transl. Stroke Res.* 2014. Vol. 5 (2). P. 248–251.
142. Wartenberg K. E., Mayer S. A. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Clin. North Am.* 2010. Vol. 21 (2). P. 325–338.
143. SAHIT investigators - on the outcome of some subarachnoid hemorrhage clinical trials / R. L. Macdonald, B. Jaja, M. D. Cusimano et al. *Transl. Stroke Res.* 2013. Vol. 4 (3). P. 286–296.
144. Gareev I. F., Safin S. M. The role of endogenous miRNAs in the development of cerebral aneurysms. *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko.* 2019. Vol. 83 (1). P. 112–118.
145. Relationship between plasma high mobility group box-1 protein levels and clinical outcomes of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / X. D. Zhu, J. S. Chen, F. Zhou et al. *J. Neuroinflammation.* 2012. Vol. 9. P. 194.
146. Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS.2 and CONSCIOUS.3 trials / R. L. Macdonald, R. T. Higashida, E. Keller et al. *Neurocrit. Care.* 2010. Vol. 13 (3). P. 416–24.

147. Zissimopoulos A., Vogiatzaki T., Babatsikou F. The role of copeptin in patients with subarachnoid haemorrhage. *Hell J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 1. P. 150.

148. Copeptin as a Marker for Severity and Prognosis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / C. Fung, G. M. De Marchis, M. Katan et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (1). P. 53191.

149. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage / C. Zweifel, M. Katan, P. Schuetz et al. *BMC Neurol.* 2010. Vol. 10. P. 34.

150. Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage / P. Lackner, A. Dietmann, R. Beer et al. *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 2353–2357.

151. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Pegoli, J. Mandrekar, A. A. Rabinstein, G. Lanzino. *J. Neurosurg.* 2015. Vol. 122 (2). P. 414–8.

152. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome / R. Helbok, P. Kurtz, M. Vibbert et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013. Vol. 84 (3). P. 266–270.

153. Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019. Vol. 20 (3). P. 283–294.

154. Refardt J., Winzeler B., Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin. Endocrinol.* 2019. Vol. 91 (1). P. 22–32.

155. Christ-Crain M., Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12 (3). P. 168–176.

156. Наказ МОЗ України від 17.04.2014 № 275 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті». URL : https://zakononline.com.ua/documents/show/72769_72769.

157. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Нервные болезни : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей. 8-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2014. 564 с.

158. Пулик О. Р., Смоланка В. І. Післяінсультні когнітивні порушення та підходи до їх лікування. *Журн. неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2015. № 1. С. 43–49.

159. Ranson J., Magnus B. E. Diagnosing the GOSE: Structural and Psychometric Properties Using Item Response Theory, a TRACK-TBI Pilot Study. *Journal of neurotrauma*. 2019. Vol. 36(17). P. 2493–2505.

160. Ogilvy C. S., Carter B. S. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998. Vol. 42 (5). P. 959–968.

161. Hunt W. E., Hess R. M. Surgical risk as related to the time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 1968. Vol. 28. P. 14–20.

162. Zileli M. Recommendations of WFNS Spine Committee. *Neurospine*. 2019. Vol. 16 (3). P. 383–385.

163. Prospective Implementation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule and 6-Hour Computed Tomography Rule / J. J. Perry, M. L. A. Sivilotti, M. Émond et al. *Stroke*. 2020. Vol. 51 (2). P. 424–430.

164. Syndrome of systemic connective tissue dysplasia in patients with intracranial aneurysms / E. R. Lebedeva, V. P. Sakovich, N. B. Kotov, O. A Shashkova. *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12. P. 174.

165. Woertgen C., Ullrich O. W. Comparison of the Claassen and Fisher CT classification scale to predict ischemia after aneurysmatic SAH? *Zentralbl Neurochir.* 2003. Vol. 64(3). P. 104-8.

166. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии : учеб. пособие / В. В. Лебедев, В. В. Крылов, Т. П. Тиссен, В. М. Халчевский. М. : ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. 360 с.

167. Крылов В. В., Царенко С. В. Диагностика и принципы лечения вторичных повреждений головного мозга. *Нейрохирургия*. 2005. № 1. С. 4–8.

168. Александрова К. В. Основы клінічної біохімії : навч.-метод. посібник. Запоріжжя : ЗДМУ, 2011. 288 с.

169. Гематокрит как критерий оценки реакции эритроцитов на изменение осмоляльности среды / Е. А. Семионова, Е. Е. Нипот, Н. В. Орлова, Н. М. Шпакова. *Вісник Харківського нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна*. Сер. : Біологія. 2016. Вип. 26. С. 173–178.

170. Piechowiak E. I., Gralla J. Dissecting aneurysms of the vertebrobasilar system with non-traumatic subarachnoid haemorrhage: Therapeutic considerations. *Neurol. India*. 2018. Vol. 66 (1). P. 46–48.

171. Impact of pituitary dysfunction on cognitive and global outcome after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage / A. Tölli, C. Höybye, B. M. Bellander, J. Borg. *J. Rehabil. Med*. 2019. Vol. 51 (4). P. 264–272.

172. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / G. Cossu, M. Messerer, M. Oddo, R. T. Daniel. *Biomed. Res. Int*. 2014. Vol. 14. P. 628597. Doi : 10.1155/2014/628597.

173. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. H. van Lieshout, M. Dibué-Adjei, J. F. Cornelius et al. *Neurosurg. Rev*. 2018. Vol. 41 (4). P. 917–930.

174. The relationship between ischaemic brain lesions and cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / I. M. C. Huenges Wajer, M. E. Hendriks, T. D. Witkamp et al. *J. Neurol*. 2019. Vol. 266 (9). P. 2252–2257.

175. Construct validity and reliability of the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score in spontaneous subarachnoid haemorrhage caused by aneurysm rupture / H. Oh, S. Shin, S. Kim, W. Seo. *J. Clin. Nurs*. 2019. Vol. 28 (21-22). P. 3776–3785.

176. McCarron M. O., O'Kane M. J. Accurate diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Ann. Clin. Biochem*. 2014. Vol. 51. P. 629–630.

177. Kairys N., Das J. Acute Subarachnoid Hemorrhage (SAH). *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2020. Vol. 1. P. 30085517.

178. Regional differences in the incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Finland / I. Jalava, L. Pyysalo, M. Alanen et al. *Acta Neurochir. Wien*, 2017. Vol. 159 (9). P. 1657–1662.

179. Haptoglobin Genotype and Outcome after Subarachnoid Haemorrhage: New Insights from a Meta-Analysis / B. Gaastra, J. Glazier, D. Bulters, I. Galea. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. Vol. 17. P. 6747940.

180. Cardiac events within one year after a subarachnoid haemorrhage: The predictive value of troponin elevation after aneurysm occlusion / A. Akkermans, L. M. Peelen, J. A. van Waes, G. J. Rinkel. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. Vol. 26 (4). P. 420–428.

181. Risk factors for mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study / M. Papadimitriou-Olivgeris, A. Zotou, K. Koutsileou et al. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2019. Vol. 69 (5). P. 448–454.

182. Statin-treated patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis / R. L. Zhu, Z. J. Chen, S. Li et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20 (10). P. 2090–2098.

183. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage / K. P. Budohoski, M. Czosnyka, P. J. Kirkpatrick et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2013. Vol. 9 (3). P. 152–163.

184. Marcolini E., Hine J. Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *West J. Emerg. Med.* 2019. Vol. 20 (2). P. 203–211.

185. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. M. Dubosh, M. F. Bellolio, A. A. Rabinstein, J. A. Edlow. *Stroke.* 2016. Vol. 47 (3). P. 750–755.

186. Early prediction of clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage using computed tomography texture analysis / T. Kanazawa, S. Takahashi, Y. Minami et al. *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 71. P. 144–149.

187. Early CT signs of hypoxia in patients with subarachnoid hemorrhage presenting with cardiac arrest: early CT signs in SAH patients presenting with CA / J. Inamasu, M. Nakatsukasa, T. Hayashi et al. *Acta Neurochir. Suppl.* 2013. Vol. 118. P. 181–184.

188. Factors influencing variation in investigations after a negative CT brain scan in suspected subarachnoid haemorrhage: a qualitative study / K. Chu, C. Windsor, J. Fox et al. *Emerg. Med. J.* 2019. Vol. 36 (2). P. 72–77.

189. Прогностические критерии повторных субарахноидальных кровоизлияний, обусловленных повторным разрывом артериальных аневризм / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко. *Укр. вісник психоневрології*. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 42.

190. Progressive DNA and RNA damage from oxidation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage in humans / A. Jorgensen, J. M. Staalsoe, A. H. Simonsen et al. *Free Radic. Res.* 2018. Vol. 52 (1). P. 51–56.

191. Waweru P., Gatimu S. M. Mortality and functional outcomes after a spontaneous subarachnoid haemorrhage: A retrospective multicentre cross-sectional study in Kenya. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (6). P. 0217832.

192. Чеканова О. В., Шершевер А. С. Клинико-инструментальная диагностика церебрального ангиоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. *Уральский мед. журн.* 2010. № 03. С. 151–156.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Полковнікова К. Ю. Показники копептину крові як маркера несприятливого прогнозу при крововиливах у підпаутинний простір головного мозку нетравматичного генезу // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019. №4 (30). С. 31-37.
2. Полковнікова К. Ю. Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза // Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, №1 (118). С. 60-71.
3. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю. Нарушение осмотического баланса в условиях нетравматического субарахноидального кровоизлияния // Міжнародний неврологічний журнал. 2020. Т. 16, №1. С. 83-89. *(Особистий внесок здобувача – автор брала участь у обстеженні хворих, статистичному опрацюванні даних, обробці матеріалу та написанні тексту).*
4. Полковнікова К. Ю. Возможности математической дефиниции неблагоприятного течения субарахноидального кровоизлияния в остром периоде // Сучасні медичні технології. 2020. №1 (44). С. 66-71.
5. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю, Полковников А. Ю. Факторы риска и клинические особенности течения субарахноидального кровоизлияния у лиц разных возрастных групп // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2014. №3 (9). С.28-33. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, статистичному опрацюванні даних, обробці матеріалу, написанні тексту).*
6. Полковнікова К. Ю. Особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу у гострому періоді захворювання. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018. Т.18, вип. 4 (64). С.47-58.
7. Бучакчийская Н. М., Полковнікова К. Ю., Куцак А. В. Экстрацеребральные нарушения при спонтанном субарахноидальном

кровоизлиянии // Сучасні медичні технології. 2018. № 1.С. 82-87. *(Особистий внесок – автор брала участь у аналізі літературних даних, обробці матеріалу, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

8. Бучакчийская Н. М., Полковникова К. Ю. Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием // Патологія. 2018. Т. 15, №3(44). С. 372-377. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

9. Полковнікова К. Ю. Клініко-патогенетичне значення гіпонатріємії у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичного генезу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т.4, вип. 1 (17). С. 118-128.

10. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4, вип. 2 (18). С. 159-168. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

11. Полковнікова К. Ю. Клинико-прогностическая роль нейроэндокринного биомаркера копептина при субарахноидальном кровоизлиянии атравматической этиологии // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.) С. 55-56.

12. Полковнікова К. Ю. Особенности показателей клинических оценочных шкал в остром периоде субарахноидального крововиливу аневризматического та спонтанного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики». (м. Львів, 21-22 грудня 2018 р.). С. 60-62.

13. Полковнікова К. Ю. ROC-analysis of indicator copeptin in patients with subarachnoidal haemorrhage atramatic etiology // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні». (м. Воцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.). С. 53-54.

14. Полковнікова К. Ю. порушення осмотичного стану та експресія нейроендокринного біомаркера копептину у хворих із субарахноїдальним крововиливом аневризматичного та спонтанного генезу: патофізіологічні паралелі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності». (м. Дніпро, 11-12 січня 2019 р.). С. 87-90.

15. Полковнікова К. Ю. Гіпонатріємічний синдром при субарахноїдальному крововиливу нетравматичної етіології // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Медична наука та практика XXI століття». (м. Київ, 2 лютого 2019 р.). С. 69-71.

16. Полковнікова К. Ю., Полковніков О. Ю. Клініко-прогностичні аспекти пролонгування термінів госпіталізації і необхідності ендоваскулярної емболізації: погляд крізь призму копептину крові // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті». (м. Одеса, 15-16 березня 2019 р.). С. 49-52. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

17. Полковнікова К. Ю. Елевація рівня копептину та порушення осмолярності крові у гострому періоді захворювання як патогенетичні критерії підвищеного ризику розвитку інвалідізації пацієнта на тлі субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя». (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.). С. 65-66.

18. Полковнікова К. Ю. Модель прогностичних критеріїв оцінки кумулятивного ризику розвитку ускладнень при субарахноїдальному крововиливі атравматичного генезу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної

конференції на тему «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього». (м. Київ, 5-6 квітня 2019 р.). С. 87-89.

19. Полковнікова К. Ю. Клінічні предиктори ефективності лікування та адекватності нейропротекції в умовах спонтанного або аневризматичного субарахноїдального крововиливу // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання». (м. Дніпро, 12-13 квітня 2019 р.). С. 60-63.

20. Полковнікова К. Ю. Вік-залежні особливості взаємозв'язку між клінічними показниками при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.». (м. Одеса, 19-20 квітня 2019 р.). С. 61-64.

21. Полковнікова К. Ю. Концентрація копептину та осмолярності крові у гострому періоді субарахноїдального крововиливу як патофізіологічний предиктор ризику інвалідизації хворого // Збірник матеріалів наукового симпозиуму з міжнародною участю «Актуальні питання інтервенційної нейрорадіології». (м. Запоріжжя, 19-20 вересня 2019 р.). С 34- 35.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Полковнікова К. Ю. Пат. 135650 Україна МПК G01N 33/00 G01N 33/50. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом – № u 2019 01197; заявл. 06.02.2019; опубл. 10.07.19 // Пром. власність. – 2019. – № 13. – С. 4.87.

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення і результати дисертації доповідалися на Міжнародних науково-практичних конференціях: 79-ї підсумкової науково-практичної конференції Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя, 05 грудня 2018), «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я» (м. Харків, 04 жовтня 2018), «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 21-22 грудня 2018 р.), «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.), «Перспективи розвитку медицини в країнах ЄС та в Україні» (м. Воцлавек, Республіка Польща, 21-22 грудня 2018 р.), «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Дніпро, 11-12 січня 2019 р.), «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Київ, 6-7 лютого 2019 р.), «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (м. Дніпро, 8-9 березня 2019 р.), «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Одеса, 15-16 березня 2019 р.), «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (м. Львів, 22-23 березня 2019 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Актуальні питання інтервенційної нейрорадіології» (м. Запоріжжя, 19 – 20 вересня 2019).

Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ
ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

"Затверджую"

Проректор з наукової роботи
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», професор



Фуштей І.М.
2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в навчальний процес**

Цим підтверджується, що результати які були отримані при виконанні дисертаційної роботи аспіранта кафедри нервових хвороб ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» Полковникової Ксенії Юріївни на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, за темою: "ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ КРОВОВИЛИВІВ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП" (науковий керівник: зав. кафедрою нервових хвороб, д.мед.н., професор Бучакчийська Н.М.) впроваджені в навчальний процес кафедри Нервових хвороб ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» і використовуються при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять.

(протокол № 4 від " 17 " квітня 2019 р.)

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри нервових хвороб
д.мед.н., професор Бучакчийська Н.М.

 « 17 » квітня 2019

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР
 І.В. Шишка

№ 14 _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м.Запоріжжя, бул. Вінтера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова,
3. Джерело інформації: Патент 135650 Україна МПК G01N 33/00 G01N 33/50. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом / К.Ю. Полковнікова, - № и 2019 01197; заявл. 06.02.2019; опубл. 10.07.2019 // пром. Власність – 2019.- №13.- С. 4.87.
4. Місце впровадження: КУ «ЗОКЛ» ЗОР, відділення нейрохірургії, 69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шоссе,10
5. Строки впровадження: з 05.2019 по 07.2019.
6. Загальна кількість спостережень: 19
7. Ефективність впровадження: спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом шляхом проведення імуноферментного аналізу сироватки крові і визначення рівня прогностичного маркера, який відрізняється тим, що його рівень більш 0,605 нг/мл прогнозує високий ризик розвитку неврологічних ускладнень.
8. Зауваження, пропозиції: _____

„ 13 ” _____ 08 _____ 2019 р.

Зав. відділенням Тяглий С.В.
 (підпис)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «НПЦЕНРХ НАМН України»



Д.В. Щеглов

2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та прогнозування субарахноїдального крововиливу аневризматичного та спонтанного генезу.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м.Запоріжжя, бул. Вінтера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова.
3. Джерело інформації: Н.М. Бучакчийская, К.Ю. Полковникова // Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием / Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 15, №3(44). – С. 372-377
4. Місце впровадження: ДУ «НПЦЕНРХ НАМН України», інсультний блок, індекс 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32
5. Строки впровадження: з 02.2019 по 05.2019
6. Загальна кількість спостережень: 26
7. Ефективність впровадження: використаний сироватковий рівень ключового метаболіту вазопресину копептин $>0,605$ нг/мл є універсальним діагностичним маркером ризику розвитку ускладнень у пацієнтів та достовірним предиктором перебігу тяжкості САК.
8. Зауваження, пропозиції: _____

" 11 " червня 2019р.

Зав. відділенням Конотопчик С.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР

_____ Д.В. Шишка

№ 14 _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень у хворих з аневризматичним та спонтанним САК.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м.Запоріжжя, бул. Вінтера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова, О.Ю. Полковніков Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
3. Джерело інформації: Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу/ К.Ю. Полковнікова, А.Ю. Полковніков // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 2 (18). – С. 159-168
4. Місце впровадження: КУ «ЗОКЛ» ЗОР, відділення нейрохірургії, 69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе, 10
5. Строки впровадження: з 05.2019 по 07.2019.
6. Загальна кількість спостережень: 17
7. Ефективність впровадження: запропонований алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень дозволяє індивідуалізувати підхід до ведення хворого та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі аневризматичного та спонтанного САК.
8. Зауваження, пропозиції: _____

№ 13 " 03 2019 р.

Зав. відділенням Тяглий С.В.
(підпис)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР

І.В. Шишка

« 06 » _____ 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Вибір тактики ведення хворого та прогнозування можливого результату у хворих із САК аневризматичного та спонтанного генезу.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м. Запоріжжя, бул. Вінгера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова.
3. Джерело інформації: Особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу нетравматичного генезу у гострому періоді захворювання / К.Ю. Полковнікова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т.4, вип. 1 (17). – С. 118-128.
4. Місце впровадження: КУ «ЗОКЛ» ЗОР, відділення неврології для хворих з порушенням мозкового кровообігу, 69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе, 10
5. Строки впровадження: з 05.2019 по 07.2019.
6. Загальна кількість спостережень: 19
7. Ефективність впровадження: при вирішенні питання про тактику ведення хворого та можливий результат при САК спонтанного та аневризматичного генезу, необхідним є оцінка стану не тільки за стандартними шкалами (Hunt-Hess, WFNS, GOSE), але й за шкалою Ogilvy & Carter, тому, що вона дає більш досконалу уяву про перебіг захворювання.
8. Зауваження, пропозиції: _____

« 06 » _____ 07 _____ 2019 р.

Зав. відділенням Мірватова Л.Н.


(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП «8 МКЛ М. ЛЬВОВА»

В.Р. Обаранець

"11" 08 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень у хворих з аневризматичним та спонтанним САК.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м.Запоріжжя, бул. Вінтера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова, О.Ю. Полковніков Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
3. Джерело інформації: Можливості логістичного аналізу в побудові прогностичної моделі персональної оцінки ризику розвитку ускладнень внаслідок субарахноїдального крововиливу/ К.Ю. Полковнікова, А.Ю. Полковніков // Український журнал медицини, біології та спорту – 2019. – Т. 4, вип. 2 (18). – С. 159-168
4. Місце впровадження: КНП «8 МКЛ М.ЛЬВОВА», відділення нейрохірургії, 79034, м. Львів, вул. Навроцького, 23
5. Строки впровадження: з 05.2019 по 07.2019.
6. Загальна кількість спостережень: 5
7. Ефективність впровадження: запропонований алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень дозволяє індивідуалізувати підхід до ведення хворого та запобігти розвитку різних за терміном ускладнень на тлі аневризматичного та спонтанного САК.
8. Зауваження, пропозиції: _____

"11" 08 2019р.

Гришук
Олександр Ігорович
консультант з питань медичної
забезпечення та безпеки
відділення 8 МКЛ

Зав. відділенням Гришук О.І.
(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР

І.В. Шишка

« 04 » 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика та прогнозування субарахноїдального крововиливу аневризматичного та спонтанного генезу.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», м.Запоріжжя, бул. Вінтера, 20; Н.М. Бучакчийська, К.Ю. Полковнікова.
3. Джерело інформації: Н.М. Бучакчийская, К.Ю. Полковникова // Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием / Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 15, №3(44). – С. 372-377
4. Місце впровадження: КУ «ЗОКЛ» ЗОР, відділення неврології для хворих з порушенням мозкового кровообігу, 69600, м. Запоріжжя, Оріхівське шосе, 10
5. Строки впровадження: з 01.2019 по 03.2019
6. Загальна кількість спостережень: 16
7. Ефективність впровадження: використаний сироватковий рівень ключового метаболіту вазопресину копептин $>0,605$ нг/мл є універсальним діагностичним маркером ризику розвитку ускладнень у пацієнтів та достовірним предиктором перебігу тяжкості САК.
8. Зауваження, пропозиції: _____

« 04 » 04 2019 р.

Зав. відділенням Мірватова Л.Н.


 (підпис)

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 135650

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У
ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИМ КРОВОВИЛИВОМ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.07.2019.

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України

Ю.П. Бровченко

