

DOI: 10.26693/jmbs04.02.159

УДК 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

Полковнікова К. Ю.¹, Полковніков А. Ю.²

МОЖЛИВОСТІ ЛОГІСТИЧНОГО АНАЛІЗУ В ПОБУДОВІ ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПЕРСОНАЛЬНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВНАСЛІДОК СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

¹ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Кафедра неврології

²Запорізький державний медичний університет, Кафедра медицини катастроф,
військової медицини, анестезіології та реанімації, Україна

cardiology@mail.ru

Мета даної роботи – оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних та достовірних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення ускладнень у стаціонарних пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичної етіології.

Показано достовірне значення деяких регресорів в апіорній оцінці ризику кінцевої точки при субарахноїдальному крововиливі (вторинна ішемія, гідроцефалія та / або 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 субарахноїдальному крововиливі. Важливе 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. 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 субарахноїдальному крововиливі) від незалежних факторів, в якості яких розглядали спектр найбільш інформаційних детермінант, які потенціально могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Tau-b Кендалла). 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 субарахноїдальним крововиливом.

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

Ключові слова: атравматичний субарахноїдальний крововилив, шкала C.S. Ogilvy, копептин, SIADH синдром, гіпонатріємія, прогноз, логістична регресія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Комплексна діагностика та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № держ. реєстрації 0115U000657.

Вступ. Субарахноїдальний крововилив (САК) – 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 8,7–13,0% від числа всіх порушень мозкового кровообігу. У 85% випадків причиною спонтанних субарахноїдальних крововиливів є розрив мішотчатих аневризм в базальному відділі мозку [1].

Рівень захворюваності та смертності від САК залежить від багатьох причин, однією з яких є якість і доступність для населення медичної допомоги. Результат лікування визначається багатьма факторами, одним з яких є рання діагностика

патологічного процесу, а також ймовірність розвитку незворотних ускладнень. Це особливо актуально в неврологічній практиці, так як у багатьох випадках процеси деструкції нервової тканини мають незворотній характер.

Доведена можливість зниження захворюваності на САК внаслідок впливу на фактори ризику, що піддаються корекції. У той же час екологічні чинники можуть впливати на рівень серцево-судинних захворювань. В даний час важливою проблемою є вплив середовища проживання на здоров'я людини. За оцінками багатьох авторів фактори навколишнього середовища визначають стан здоров'я і знаходяться на другому місці після способу життя [2]. У рекомендаціях ВООЗ визначена формула співвідношення внеску в порушення здоров'я таких узагальнених чинників, як генетика (близько 20%), екологія (близько 20%), спосіб життя (близько 50%) і система охорони здоров'я (менше 10%). У нашій країні, де екологічна криза прогресує, відсотковий внесок факторів навколишнього середовища в погіршення здоров'я і основні форми патології становить від 40% до 60% [3].

Відстрочений церебральний вазоспазм є добре визнаним фактором для поганого результату [4, 5]. Кінцевий результат визначає каскад нейросудинних подій, що охоплюють зміни відразу після САК, а також відстрочену ішемію церебральної системи за рахунок вазоспазму. Поки що наявні для практичної медицини біомаркери на початку перебігу САК не можуть надійно прогнозувати відстрочені цереброваскулярні події [6]. На думку авторів, підйом рівнів копептину не може точно передбачати відстрочений церебральний вазоспазм, проте серійне тестування протягом усього періоду захворювання може виявити тісну кореляцію. Тим не менше, у недавньому ретроспективному аналізі Zhu X.D. зі співавторами виявив сильний зв'язок між копептином і вазоспазмом [7]. 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.

У доступній літературі, як правило, використовується визначення маркерів для поганого прогнозу при САК [8]. Історично САК завжди вважався руйнівним захворюванням. Вживання пацієнта із САК зі збереженням деякими функцій вже вважалося успішним результатом. Проте, прогрес у лікуванні зараз дозволяє нам 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.

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 та адекватної нейропротекції.

В аналізованих літературних джерелах використовуються 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 ми застосували логістичний регресійний аналіз із наступним розрахунком адекватності та якості прогнозу отриманої моделі.

Мета дослідження: оцінити прогностичну значимість та інформативність деяких клінічних показників з виділенням найбільш оптимальних та достовірних потенціальних факторів в рамках розробки математичного рівняння розрахунку персональної ймовірності виникнення ускладнень у стаціонарних пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом атравматичної етіології.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 87 пацієнтів із САК, з них 38 (43,68%) з ізольованим САК, 14 (16,09%) – з субарахноїдально-паренхіматозним, 29 (33,33%) – з субарахноїдально-вентрикулярним, 6 (6,9%) – з субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярним крововиливом, загальна кількість змішаних крововиливів складала 56,32%.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження або його рідних, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Розподіл за віком типовий для даного захворювання – більшість хворих перебувало у віці від 30 до 60 років, з переважанням хворих у віці 40–60 років, хворі похилого віку (старше 60 років) – 20,7%. Середній вік склав 49, 97 років. Чоловіків

було 44, жінок – 43. Надходження більше половини хворих відбулося в першу добу після САК – 46 чоловік (52,87%).

САК внаслідок розриву мішотчастої аневризми (МА) підтверджено ангіографічним методом у 63 пацієнтів (72,41%), у 5 з них стався повторний крововилив із МА, що розірвалася. У решти випадків (27,59%) наявність МА або артеріо-венозної мальформації інструментально не верифікувалась, проте ангіографічне обстеження цим пацієнтам проведено одноразово. Отримані дані свідчили, що найбільш часто виявлялися аневризми передньої мозкової артерії та передньої сполучної артерії ПМА-ПСА – 25,29%, внутрішньої сонної артерії (14,94%) та середньої мозкової артерії (22,99%), а найбільш рідко – аневризми вертебро-базиллярного басейну (2,3%) і периферичні аневризми. Таким чином, частота верифікації МА ПМА-ПСА та СМА була достовірно частіше, ніж МА інших локалізацій.

Згідно класифікації Hunt&Hess в даній когорті 31 пацієнт (35,63%) не мали зовсім симптомів або симптоми були мінімальні: головний біль та ригідність потиличних м'язів, що відповідає 1 ступеню тяжкості. Найбільша кількість пацієнтів відносилася до 2 ступеню тяжкості – 38 чоловік (43,68%), 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 ступінь тяжкості діагностовано у 16 хворих (18,39%). Тяжкий стан у вигляді ступору, 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.

Відсоток вірогідності прогнозу САК 78–80% успішного результату згідно узагальнюючої класифікаційної шкали 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.

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

Статистичний аналіз проводили з використанням пакетів прикладних програм «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер

RGXR412D674002FWC7), «Microsoft Excel 2013». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Також окремі статистичні процедури і алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах.

Для чисельної оцінки факторів ризику був застосований метод бінарної логіт-регресії, який дозволяє розрахувати ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних. Ймовірність настання події для випадку розраховується за формулою:

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

Результати дослідження. Початковим кроком була побудова рівняння моделі ймовірності виникнення події протягом наступних 14 діб (кінцева точка – розвиток вторинної ішемії, гідроцефалії або 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 із 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

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому 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 веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як χ^2 і в нашому випадку є значущою.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому 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 веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як χ^2 і в нашому випадку є значущою.

Показники R^2 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.

Далі ми побудували рівняння і розглянули коефіцієнти регресії (табл. 1). Слід зазначити, що найбільш інформативними були копептин та Na сироватки, вік і сумарний бал по Hunt-Hess при госпіталізації.

Персональна вірогідність виникнення ускладнення розраховується за формулою:

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

де p – %-на ймовірність виникнення укладення при САК; $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Coreptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал}$ (шкала Hunt-Hess).

Додавання менш інформативних факторів не змінює точність прогнозу в цілому, 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, гідроцефалія та / або 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. Важливе 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.

Таким чином, комплексний математичний аналіз потенціальних факторів, що детермінують перебіг захворювання, з'явився базисом для побудови статистичної моделі, яка сприяє розробці ефективної системи прогнозування ймовірності розвитку відповідних ускладнень та дозволяє раціональніше

Таблиця 1 – 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

планувати тактику превентивної терапії на початковому етапі перебігу САК.

У наступній таблиці 2 наведено класифікаційну матрицю для оцінки відсотка коректної класифікації групи пацієнтів на основі отриманої моделі.

Таблиця 2 – Класифікаційна матриця по даним логістичної регресії

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

Таким чином, аналізуючи дані наведеної вище таблиці 2, чутливість запропонованого методу склали більше 90%, що є досить високим показником.

Причому, згідно із розрахованим критерієм χ^2 при рівні ризику вище 65% включно рекомендовано проведення невідкладного активного лікування та розгляду питання про ургентне ендovasкулярне оперативне нейрохірургічне втручання.

Таким чином, проведено 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 ускладнень та ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних порушень.

Обговорення отриманих даних. Літературні дані свідчать про те, що пошуком статистично достовірних маркерів та критеріїв ризику розвитку ускладнень та клінічного результату при САК займаються вже тривалий час значна кількість дослідників, проте проаналізовані нами результати їх досліджень часом бувають суперечливими або не завжди є достовірними. Так, наприклад, автори виявили найкращий функціональний результат у пацієнтів, які перебували у стабільному клінічному стані після неврологічної реанімації, не мали внутрішньо-паренхіматозної гематоми при першій КТ, у них не розвинулися інфаркти мозку через відстрочену ішемію і вони не отримували переливання крові під час перебування у лікарні. Можливо, найголовнішим є те, що дані результати вказують на високу ймовірність досягнення повноцінного відновлення та оптимального функціонального результату у пацієнтів із САК [9].

Кілька досліджень повідомили про функціональні результати з достатньою деталізацією, щоб порівняти з вищезазначеними нами результатами. У багатоцентровому міжнародному дослідженні лікування аневризми (ISAT) 49% хворих мають оцінку modified Rankin Scale (mRS) 0-1 на 1 рік (21% з оцінкою mRS – 0 і 28% з оцінкою mRS – 1) [10]. У порівнянні з цими даними 63% пацієнтів лікаря Pegoli M. зі співавторами отримали оцінку mRS в межах 0-1 протягом 1 року. Багатоцентрові сучасні дослідження повідомляють про функціональні результати з використанням дихотомізованої версії Glasgow Outcome Scale-Extended на 12 тижнів, що робить порівняння з даними результатами доволі складними [11]. Дослідження, що проводяться за допомогою одноцентрового спостереження, можуть представляти когорти, більш подібні до даної когорти. Проте в цих дослідженнях найчастіше не вистачає деталей щодо найкращих кате-

горій функціональних результатів чи більш обмежених спостережень. Змінні в остаточній моделі прогнозування включають 2 не модифікованих і 2 модифікованих фактори. Прогнозований вплив ранньої клінічної оцінки добре відомий [12]. Як вже раніше описали, прогностична точність доопрацьовується при використанні клінічної оцінки після неврологічної реанімації. Незважаючи на те, що хороша клінічна оцінка, безсумнівно, є найсильнішим фактором, що з більшою ймовірністю відмінного результату в даній когорті автори також виявили, що майже кожен третій пацієнт, який отримував погану клінічну оцінку, зміг досягти відмінного відновлення. Ці цифри вищі, ніж ті, що були повідомлені в попередньому дослідженні, і було встановлено, що 16% пацієнтів з поганою якістю відновлення, які перенесли хірургічне лікування аневризми, мали оцінку mRS 0-1 на 1 рік. Негативний вплив внутрішньочерепного крововиливу на прогноз не є дивним, оскільки будь-який моторний або когнітивний дефіцит, спричинений пошкодженням мозку від гематоми, буде перешкоджати відновленню. Про тісний зв'язок між рентгенологічними ознаками інфарктів та крововиливів із гіршими результатами раніше повідомляли інші дослідники [13]. Тим не менш, ці результати підкреслюють необхідність агресивного лікування церебральної ішемії та сприяти консервативній стратегії трансфузії, щоб максимізувати шанси на досягнення хорошого результату. Дане дослідження має кілька обмежень. Воно базується на когорті людей, що були розташовані в одному центрі, третинного рівня медичної допомоги, що може обмежити зовнішню достовірність результатів. Не було отримано 1-річних результатів у всіх хворих. Власне, це обмеження, фактично, могло примусити авторів недооцінювати ступінь одужання у деяких пацієнтів, оскільки траєкторія функціонального відновлення протягом 1-го року після виписування, як відомо, є сприятливою. Більш важливим недоліком цього аналізу є те, що не була отримана інформація про якість життя чи пізнавальну функцію після нейронпсихометричного тестування. Якість життя може зменшуватися, а порушення розладу настрою та когнітивна дисфункція можуть бути присутніми у значній частці пацієнтів зі сприятливими функціональними показниками після САК. Однак показник mRS 0-1 є близьким, оскільки включає тільки пацієнтів, які вважали, що вони повернулися до своєї попередньої діяльності (до САК).

У наступному проспективному дослідженні автори демонструють, що рівень плазмового значення копептину при госпіталізації пацієнтів із САК тісно пов'язаний з 30-денною смертністю та 90-денним функціональним результатом після

внутрішньочерепного крововиливу [14]. Відомо, що копептин має прогностичну цінність для різних захворювань, оскільки він відображає тяжкість клінічного стану і, таким чином, можливість відновлення. Тому було висунуто гіпотезу, що близьке і відтворене співвідношення рівнів копептину до ступеня активації осі стресу є основою його унікальної значимості як прогностичного біомаркера. У даному дослідженні копептин співвідноситься з обсягом гематоми, що, в 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 [15]. В іншому дослідженні рівень копептину був пов'язаний з розміром ураження мозку та клінічною тяжкістю при надходженні, але був незалежним прогностичним маркером у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. З цього випливає припущення, що копептин, з одного боку, пов'язаний з тяжкістю захворювання у пацієнтів з САК, віддзеркалюючи ступінь тяжкості згідно шкали ком Глазго, з іншого боку, він все ще може забезпечити отримання додаткової інформації про пошкодження мозку.

Копептин віддзеркалює циркулюючі рівні вазопресину, і сам вазопресин також може безпосередньо впливати на клінічний перебіг. Дані експериментальних досліджень вказують на те, що вазопресин відіграє роль у формуванні набряку головного мозку, оскільки блокування рецепторів вазопресину послаблює набряк головного мозку в ішемічних та травматичних моделях мишей. Співвідношення між рівнем вазопресину та розвитком набряку головного мозку також продемонстровано в багатьох клінічних дослідженнях, а формування набряку головного мозку передбачає несприятливий результат для САК. Тому рівні копептину можуть відображати розвиток або існуючий набряк головного мозку, вони можуть бути корисними для визначення групи пацієнтів, які потенційно мають формування набряку головного мозку, проте терапевтичні втручання спроможні попередити розвиток цього грізного ускладнення, наприклад, введенням антагоніста вазопресину.

Показано, що інші біомаркери також передбачають раннє неврологічне погіршення і смертність у хворих на САК, такі, як D-димер, глутамат, матричні металопротеїнази та білок S100b. Кожен з цих біомаркерів відображає інший патофізіологічний процес, який також може мати точки прикладення певного терапевтичного впливу [16]. На думку авторів дослідження доцільно покладатися на декілька параметрів при такому складному завданні прогностичних оцінок та лікування хворих із САК. У цьому контексті копептин може мати цікавий потен-

ціал як новий прогностичний біомаркер у поєднанні з клінічними ознаками.

Проте дана когорта дослідження була занадто мала, щоб дозволити змістовний багатоваріантний аналіз. Таким чином, автори не змогли визначити, чи є копептин незалежним прогностичним маркером, який дає додаткову інформацію, крім того, що виводиться з інших відомих прогностичних факторів, таких, як шкала ком Глазго та об'єм гематоми (обидва з яких співвідносяться з рівнем копептину). Ці асоціації були очікувані, оскільки шкала ком Глазго та об'єм гематоми є сильними прогностичними ознаками результатів. Це було показано у більшій когорті пацієнтів з ішемічним інсультом, де зазначили, що копептин є дуже сильним незалежним прогностичним маркером (тобто незалежно від віку, розміру ураження, рівня глюкози, шкал клінічної тяжкості при госпіталізації) для функціонального результату і смертності. Таким чином, можливо, що у більшій когорті копептин може виявитись незалежним маркером також у хворих з САК.

Іншим обмеженням цього дослідження є те, що дана когорта включала як хірургічних, так і нехірургічних хворих. Проте, хірургічне лікування навряд чи вплинуло на прогноз, оскільки дослідження STICH не показало суттєвої переваги раннього хірургічного втручання порівняно з початковим консервативним лікуванням. Також у це дослідження були включені всі пацієнти, які були госпіталізовані протягом перших 72 годин після настання клінічних симптомів, і, отже, являли собою гетерогенну популяцію. Через обмежений обсяг вибірки не можливо оцінити ефект часу у дослідженні. У вищезазначеному дослідженні ішемічного інсульту, однак, аналіз субкогорт не виявив різниці в прогностичному значенні рівня копептину в залежності від строків оцінки: 0–3 години, 3–6 годин, 6–12 годин, 12–24 годин, або через 24–72 години після появи симптомів.

Висновки

1. 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 інформаційні детермінанти, які потенційно могли впливати на розвиток негативної події або асоціюватися із високим ризиком розвитку ускладнень (за даними проведеного кореляційного аналізу Тау-в Кендалла).
2. Вірогідність виникнення розвитку ускладнень протягом наступних 14 діб розраховується за формулою: $p = 1 / (1 + e^{-z})$, де $z = -45,48 + 17,54 \times \text{Coreptine} - 0,435 \times \text{Na} + 0,058 \times \text{Вік} + 1,989 \times \text{Бал}$ (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.

3. Виявлено патогенетичне значення таких патогенетичних чинників, як порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму (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 в цілому, однак будь-який з факторів може вплинути на результат в кожному конкретному випадку.
4. Класифікаційна матриця для оцінки відсотка коректної класифікації груп пацієнтів на основі отриманої моделі показала досить високу чутливість методу (91,22%), а подальше проведено клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови прогнозу та розрахунку вірогідності ризику розвитку ускладнень / 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.
5. 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.
6. Розроблений алгоритм та модель прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику виникнення ускладнень та ефективності проведеної інтенсивної терапії дозволить своєчасно підібрати патогенетично обумовлену індивідуальну стратегію лікування та здійснити комплекс заходів щодо запобігання розвитку вітальних та неврологічних порушень.

Перспективою подальших досліджень стане визначення динаміки бального показника ймовірного ризику запропонованої моделі у хворих при САК нетравматичній етіології на тлі лікування.

References

1. Chekanova OV, Skryabin VV. Optimizatsiya kliniko-instrumental'noy diagnostiki tserebral'nogo angiospazma pri anevrizmatscheskom subarakhnoidal'nom krovoizliyanii. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4(2): 71-6. [Russian]
2. Nurpeisov AZ, Nurdinov MA, Kamzina AG. Intensivnaya terapiya subarakhnoidal'nykh krovoizliyanii netravmaticheskogo geneza. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2011; 2(23): 31-7. [Russian]
3. Kozlov SYu, Rodionov SV, Rudnev MA. Opredeleniye pokazaniy k khirurgicheskomu lecheniyu arterial'nykh anevrizm golovnogogo mozga v ostrom periode subarakhnoidal'nogo krovoizliyaniya. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; 2: 171-189. [Russian]
4. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council. *Stroke*. 2009; 40: 994-1025. PMID: 19164800. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.191395
5. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care*. 2010; 13: 416-24. PMID: 20838933. DOI: 10.1007/s12028-010-9433-3
6. Lackner P, Dietmann A, Beer R, Fischer M, Broessner G, Helbok R, et al. Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41(10): 2353-7. PMID: 20814009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584995
7. Zhu XD, Chen JS, Zhou F, Liu QC, Chen G, Zhang JM. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2011; 15(6): R288. PMID: 22126444. PMID: PMC3388690. DOI: 10.1186/cc10575
8. Helbok R, Kurtz T, Vibbert P, Schmidt M, Fernandez MJ, Lantigua H, et al. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(3): 266-70. PMID: 23012446. PMID: PMC3582083. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302804
9. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015; 122(2): 414-8. PMID: 25495745. DOI: 10.3171/2014.10.JNS14290
10. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. 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). *Lancet Neurol*. 2011; 10(7): 618-25. PMID: 21640651. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70108-9
11. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012; 43(6): 1463-69. PMID: 22403047. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648980
12. Jaja BN, Cusimano MD, Etmann N, Hanggi D, Hasan D, Ildigwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013; 18(1): 143-53. PMID: 23138544. DOI: 10.1007/s12028-012-9792-z

13. Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, et al. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013; 18(2): 209-15. PMID: 22965325. DOI: 10.1007/s12028-012-9777-y
14. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol*. 2010; 10: 34. PMID: 20504314. PMCID: PMC2889932. DOI:10.1186/1471-2377-10-34
15. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2009; 66(6): 799-808. PMID: 20035506. DOI:10.1002/ana.21783
16. Delgado P, Alvarez Sabin J, Montaner J. Biological markers in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2007; 22(7): 448-55. [Spanish] PMID: 17853963

УДК 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОГИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ПОСТРОЕНИИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Полковникова К. Ю., Полковников А. Ю.

Резюме. Цель данной работы – оценить прогностическую значимость и информативность некоторых клинических показателей с выделением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных факторов в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у стационарных пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием атравматической этиологии.

Результаты и обсуждение. Показано достоверное значение некоторых регрессоров в априорной оценке риска конечной точки при субарахноидальном кровоизлиянии (вторичная ишемия, гидроцефалия и/или церебральный вазоспазм), что позволяет рассматривать их не только как предикторы неблагоприятного прогноза и потенциальные факторы формирования осложнений, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при субарахноидальном кровоизлиянии. Важно выявления таких патогенетических факторов, как нарушение метаболизма копептина, гипонатриемия, признаки нарастающего васкулярного спазма (тяжесть состояния более III включительно по шкале Hunt-Hess) и пожилой возраст.

Методом логистической регрессии построено уравнение вероятности наступления события (конечная точка – развитие вторичной ишемии, гидроцефалии и/или церебрального вазоспазма) и исследована зависимость дихотомической переменной (наличие/отсутствие осложнений при субарахноидальном кровоизлиянии) от независимых факторов, в качестве которых рассматривали спектр наиболее информативных детерминант, которые потенциально могли влиять на развитие негативного события или ассоциироваться с высоким риском развития осложнений (по данным проведенного корреляционного анализа Тау-в Кендалла). Внедрение предложенного прогностического комплекса в практику неврологических и сосудистых отделений позволит индивидуализировать лечебный алгоритм и предотвратить развитие различных по сроку осложнений на фоне церебрального кровоизлияния у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Выводы. Разработанный алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения и осуществить комплекс мер по предотвращению развития витальных и неврологических нарушений.

Ключевые слова: атравматичное субарахноидальное кровоизлияние, шкала C.S. Ogilvy, копептин, SIADH синдром, гипонатриемия, прогноз, логистическая регрессия.

UDC 616.832.94-005.1:616.13-007.64-036-037

Possibilities of Logistic Analysis in the Construction of Prognostic Models of Personal Risk Assessment of Developing Complications as a Result of Subarachnoidal Hemorrhage

Polkovnikova K. Yu., Polkovnikov A. Yu.

Abstract. Subarachnoid hemorrhage is one of the most common forms of intracranial vascular disease. According to various sources its frequency in population is from 5.2 to 19.4 cases per 100,000 population per year. This is 8.7–13.0% of the number of all disorders of the cerebral circulation. In 85% of cases, the cause of spontaneous subarachnoid hemorrhages is the rupture of saccular aneurysms in the basal part of the brain.

The purpose of this work was to evaluate the prognostic significance and informativeness of some clinical indicators, highlighting the most optimal and reliable potential factors in the development of a mathematical equation for calculating the personal probability of complications in patients with subarachnoid hemorrhage of a traumatic etiology.

Material and methods. We examined 87 patients with subarachnoid hemorrhages, among them 38 (43.68%) patients had isolated subarachnoid hemorrhage, 14 (16.09%) patients had subarhynodally parenchymal, 29 (33.33%) patients were with subarhynodally-ventricular, 6 (6.9%) patients were with subarachnoidal-parenchymal-ventricular hemorrhage. The total number of mixed hemorrhages was 56.32%.

The distribution by age is typical for this disease. The majority of patients was from 30 to 60 years old, with predominance of patients aged 40-60, elderly patients (over 60 years old) encompassed 20.7%. The average age was 49.97 years. Our study included 44 men, and 43 women.

Results and discussion. The obtained results showed a significant value of some repressor's in the a priori risk assessment of the endpoint in secondary ischemia, hydrocephalus and / or cerebral vasospasm, which allowed considering them not only as predictors of unfavorable prognosis and potential factors of complications, but also as indicators for the correct determination of individual cumulative risk with subarachnoid hemorrhages. It is important to identify such pathogenetic factors as metabolic metabolism of copeptin, hyponatremia, signs of increasing vascular spasm (the severity of the condition was more than III inclusive on the Hunt-Hess scale) and old age.

Conclusions. The developed algorithm and model of prognostic criteria for the quantitative assessment of the risk of complications and the effectiveness of the intensive care carried out would allow selecting the pathogenetically determined individual treatment strategy and implement a set of measures to prevent the development of vital and neurological disorders.

Keywords: atraumatic subarachnoid hemorrhage, C.S. Ogilvy, copeptin, SIADH syndrome, hyponatremia, prognosis, logistic regression.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування