

sublingual route, and 49 people by subcutaneous methods. There was a significant decrease in the overall assessment of symptoms, medication needs, and a comprehensive assessment that did not depend on the method of administration of the allergy vaccine. Comparative analysis of total IgG4 levels before and in the third year of the allergen immunotherapy showed only a tendency to increase ( $p = 0.492$ ). The component-resolved diagnosis plays an important role in choosing a treatment strategy for patients with allergy and predicting the efficacy of the allergen immunotherapy. Allergen immunotherapy, regardless of the methods of its introduction, shows high clinical efficacy in patients with allergic rhinitis that was confirmed by the criteria of combined evaluation. Assessment of total IgG4 levels has not had a reliable diagnostic value as a biomarker of the immunological response to the allergen immunotherapy.

DOI 10.31718/2077-1096.20.4.53

УДК: 616.831-005.1-021.3-009-037

**Козьолкін О.А., Кузнєцов А.А.**

## **ПРЕДИКТОРИ РАНЬОГО КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНОГО ПОГІРШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ**

Запорізький державний медичний університет

*Мета роботи - удосконалити діагностичні заходи в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу шляхом розробки критеріїв прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії. Матеріали і методи. Проведено проспективне дослідження з залученням 339 хворих на геморагічний півкульовий інсульт, що розвинувся вперше. Клініко-неврологічне обстеження здійснювали в динаміці перебігу гострого періоду захворювання з використанням шкали коми Full Outline of UnResponsiveness та National Institute of Health Stroke Scale. За даними нейровізуалізації визначали обсяги внутрішньомозкового та вторинного внутрішньошлуночкового крововиливів, наявність та вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку. В якості кумулятивної кінцевої точки було обрано раннє клініко-неврологічне погіршення, за яке вважали один або декілька з наведених нижче подій, що виникли на тлі консервативної терапії протягом 24/48 годин з моменту госпіталізації: зниження сумарного балу за шкалою коми Full Outline of UnResponsiveness  $\geq 2$ ; збільшення сумарного балу за National Institute of Health Stroke Scale  $\geq 4$ ; лемальний вихід. Для розробки критеріїв прогнозування використовували логістичний регресійний аналіз та ROC-аналіз. Результати. Клініко-неврологічне погіршення на тлі консервативної терапії протягом 24-48 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано в 29,2-33,6% випадків. За даними множинного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ініціальна вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу у пацієнтів з мозковим геморагічним супратенторіальним інсультом є найбільш інформативними показниками для визначення ризику раннього клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії. Предикторами раннього клініко-неврологічного погіршення виступають середнє значення зсуву прозорої перетинки та епіфізу  $>4,5$  мм (чутливість 60,6-60,7%, специфічність 85,8-89,2%), обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу  $>13,5$  мл (чутливість 70,5-72,7%, специфічність 80,8-82,8%). Зазначені предиктори інтегровані у математичні моделі для прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення протягом 24 (AUC (95% ДІ) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ) та 48 годин з моменту госпіталізації (AUC (95% ДІ) = 0,87 (0,83-0,90),  $p < 0,0001$ ). Висновки. Розроблені інформативні нейровізуалізаційні критерії прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом, які враховують ініціальну вираженість латеральної дислокації та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу і дозволяють визначати індивідуальний кумулятивний ризик несприятливих варіантів перебігу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії протягом 24-48 годин з моменту госпіталізації з точністю 81,7-82,9%.*

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, раннє клініко-неврологічне погіршення, прогноз.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу», № держ. реєстрації 0113U000798 (2013–2017) та «Удосконалення діагностики, лікування та прогнозування гострих та хронічних форм порушень мозкового кровообігу на різних етапах захворювання», № держ. реєстрації 0118U007145 (2018–2023).*

### **Вступ**

Судинні захворювання головного мозку - надзвичайно актуальна медико-соціальна проблема сучасності. Найбільш руйнівним типом гострої цереброваскулярної патології з урахуванням по-

казників смертності та інвалідизації, безперечно, є мозковий геморагічний інсульт та його найрозповсюдженіша форма - спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК) [1, 2]. Незважаючи на суттєві досягнення фундаментальних нейронаук, клінічної ан-

гіоневрології, нейрохірургії та технічного прогресу, рівні летальності та інвалідизації внаслідок ССВМК все ще залишаються досить високими [3]. Вищенаведене обґрунтовує доцільність подальших заходів щодо удосконалення надання спеціалізованої допомоги вказаному контингенту хворих.

Спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив – надзвичайно «агресивний» підтип мозкового інсульту [4]. Внутрішньомозкова геморагія, окрім прямого осередкового ураження (деструкції) супратенторіальних структур, в інтеграції з перифокальним набряком чинить негативний об'ємний вплив на стовбурові структури переважно дієнцефаломезенцефального рівня, що клінічно проявляється розвитком загально мозкового синдрому, представленого на початкових етапах переважно дефіцитом свідомості легкого чи помірного ступенів [5, 6]. Збільшення обсягу гематоми здатне ініціювати явища прогресуючого латерального та транстенторіального зсуву стовбурових структур у росто-каудальному напрямку з розвитком вторинних геморагій у покривці моста мозку, вклиненням та настанням летального виходу. Діагностичним критерієм зазначеного каскаду патогенетичних механізмів виступає раннє клініко-неврологічне погіршення (РКНП), яке супроводжується збільшенням клінічних проявів дисфункції субтенторіальних структур у вигляді поглиблення дефіциту рівня свідомості, приєднання офтальмоплегічного та м'язоводистонічного синдромів, вітальних порушень [7]. Більшість дослідників обмежує РКНП періодом часу до 24 чи 48 годин від дебюту захворювання, при цьому залежно від швидкості прогресії виділяють наступні підтипи РКНП: 1) блискавичне (у термін до 60 хвилин від дебюту захворювання); 2) гостре (1-12 годин); підгостре (24-48 годин) [8, 9]. Оскільки РКНП суттєво погіршує в першу чергу вітальний прогноз виходу гострого періоду ССВМК, застосування нейрохірургічного втручання особливо у випадках блискавичного та гострого клініко-неврологічного погіршення є складовою лікувальної стратегії, яка спрямована за збереження життя пацієнта (life-saving strategy) [4].

Враховуючи вище наведене, вельми актуальним вбачається проведення досліджень, спрямованих на розробку інформативних критеріїв прогнозування перебігу гострого періоду ССВМК з метою забезпечення якомога ранньої ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком РКНП в якості складової підґрунтя для визначення оптимальної лікувальної тактики щодо зазначеного контингенту хворих [6].

### **Мета роботи**

Удосконалити діагностичні заходи в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу шляхом розробки критеріїв прогнозування раннього клініко-

неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії.

### **Матеріали і методи**

Для досягнення поставленої мети було проведено проспективне, когортне, порівняльне дослідження, яке включало комплексне клініко-параклінічне обстеження 339 хворих на ССВМК, що виник вперше. Медіана віку в загальній когорті склала 65,0 (57,0; 75,0) років, в гендерній структурі дещо переважали особи чоловічої статі (57,5%). Всі пацієнти були госпіталізовані у відділення гострих порушень мозкового кровообігу Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради у термін до 24 годин від дебюту захворювання.

Діагноз ССВМК встановлювався в зазначений термін за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Дослідження неврологічного статусу здійснювалося під час надходження до стаціонару та в динаміці перебігу гострого періоду ССВМК з використанням міжнародних шкал оцінки рівня неврологічного дефіциту: шкала коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) та National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Візуалізація церебральних структур проводилася за даними комп'ютерно-томографічного дослідження з використанням апаратів Siemens Somatom Spirit (Німеччина) та Toshiba Asteion (Японія), при цьому визначали обсяг внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) за формулою еліпсоїду [10], ступінь латеральної дислокації (ЛД) серединних структур мозку - як середнє від зсуву прозорої перетинки та зсуву епіфізу. Вираженість вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ВВШК) оцінювалася за Intraventricular Hemorrhage Scale (IVHS). Обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) визначався за наступною формулою:  $ОВВШК (мл) = e^{(IVHS/5)}$ , де IVHS – значення сумарного балу за відповідною шкалою [11]. Під час надходження до стаціонару реєстрували рівні систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) із наступним визначенням показника середнього артеріального тиску (АТс). Вираженість прозапальної активації оцінювали за результатами гематологічного дослідження, яке проводили в лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради. Забір лабораторних зразків крові здійснювали методом венепункції під час госпіталізації. В якості маркерів прозапальної активації розглядали абсолютну кількість лейкоцитів (АКЛ) та нейтрофілімфоцитарне співвідношення (НЛС).

Дослідження проводилося у суворій відповідності вимогам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь лю-

дей в медико-біологічних дослідженнях, а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., що підтверджувалося висновком Комісії з питань етики Запорізького державного медичного університету (протокол №1 від 27.01.2016 року). Обов'язковою була наявність підписаної інформованої згоди на участь пацієнта у дослідженні.

Всі пацієнти були консультовані нейрохірургом, при цьому у більшості випадків в якості оптимальної лікувальної тактики була обрана консервативна терапія (92,6%), яку пацієнти отримували згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на мозковий геморагічний інсульт, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України №275 від 17.04.2014 року. Оперативне лікування було проведено 25 пацієнтам.

В якості кумулятивної кінцевої точки виступало раннє клініко-неврологічне погіршення (РКНП) на тлі консервативної терапії, за яке вважали один або декілька з наведених нижче подій протягом 24/48 годин з моменту госпіталізації: 1) зниження сумарного балу за шкалою FOUR  $\geq 2$ ; 2) збільшення сумарного балу за NIHSS  $\geq 4$ ; 3) летальний вихід. З дослідження виключалися пацієнти, які відповідали хоча б одному з наведених нижче критеріїв: 1) наявність мозкового інсульту в анамнезі; 2) наявність 2 та більше осередків ураження церебральних структур за даними комп'ютерно-томографічного дослідження; 3) внутрішньомозковий крововилив вторинного генезу (обумовлений ішемічним інсультом, пухлиною головного мозку, прийомом антикоагулянтів та ін.); 4) наявність підтвердженої анеризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин; 5) наявність декомпенсованої соматичної патології; 6) злаякісні новоутворення; 7) клінічні ознаки захворювань запального та/чи інфекційного генезу підчас госпіталізації; 8) відмова від оперативного лікування, що було рекомендовано за результатами консультації нейрохірурга; 9) екстрацеребральна причина летального виходу за даними аутопсії. У випадках, якщо тривалість спостереження на тлі консервативної терапії була меншою, ніж період, для якого визначався ризик РКНП (що було обумовлено переводом в нейрохірургічне відділення), і протягом часу перебування у неврологічному стаціонарі жоден з варіантів РКНП не був зафіксований, дані зазначених пацієнтів також виключалися з аналізу.

Вихід гострого періоду захворювання визначався за допомогою modified Rankin Scale (mRS) станом на 21 добу захворювання в групі пацієнтів, які отримували консервативну терапію, при цьому критерієм несприятливого функціонального виходу (НФВ) вважали значення 4-5 балів за mRS, сприятливого функціонального виходу (СФВ) -  $\leq 3$  бали за mRS.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10J) та MedCalc (version

18.2.1). Вибір статистичних процедур здійснювався на основі аналізу розподілу досліджуваних показників за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Описова статистика подана у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Q1; Q3). Для оцінки міжгрупових відмінностей кількісних показників використовували критерій Манна-Уїтні, якісних (дискретних) – критерій  $\chi^2$  Пірсона. Розробку критеріїв прогнозування здійснювали інструментами логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу. Для кожного предиктору визначали значення відношення шансів (ВШ) з довірчим інтервалом (ДІ), а також показники чутливості (Se), специфічності (Sp), прогностичної цінності позитивного результату діагностичного тесту (PPV), прогностичної цінності негативного результату діагностичного тесту (NPV), відносного ризику (BP). Достовірними вважали результати з рівнем значущості  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Лівопівкульова локалізація внутрішньомозкового крововиливу мала місце у 175 (51,6%) пацієнтів. Клініко-параклінічна характеристика досліджених пацієнтів під час надходження до стаціонару була представлена наступним чином: САТ – 180 (160; 200) мм рт.ст., ДАТ – 100 (90; 110) мм рт.ст., АТс – 126,7 (113,3; 140,0) мм рт.ст., сумарний бал за шкалою коми FOUR – 15,0 (12,0; 16,0), сумарний бал за NIHSS – 15,0 (9,0; 20,0), ОБМК – 14,5 (6,0; 45,0) мл, наявність ЛД – у 217 (64,0%) пацієнтів, вираженість ЛД – 2,5 (0,0; 5,5) мм, наявність ВВШК – у 198 (58,4%) пацієнтів, сумарний бал за IVHS – 9,0 (0,0; 16,0), ОБВШК – 6,0 (0,0; 24,5) мл, АКЛ – 8600 (6700; 11000) кл/мкл, НЛС – 5,3 (3,1; 8,8).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 24 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано у 99 (29,2%) пацієнтів. Зазначений контингент хворих достовірно відрізнявся від пацієнтів без РКНП за наступними показниками, що були зафіксовані підчас надходження до стаціонару: САТ (200 (160; 220) мм рт.ст. проти 180 (160; 200) мм рт.ст.,  $p = 0,0007$ ), ДАТ (100 (90; 120) мм рт.ст. проти 100 (90; 110) мм рт.ст.,  $p = 0,0360$ ), АТс (133,3 (113,3; 151,7) мм рт.ст. проти 126,7 (113,3; 136,7) мм рт.ст.,  $p = 0,0038$ ), сумарний бал за шкалою коми FOUR (12,0 (5,0; 15,0) проти 16,0 (14,0; 16,0),  $p < 0,0001$ ), сумарний бал за NIHSS (22,0 (15,0; 30,0) проти 13,0 (8,0; 17,0),  $p < 0,0001$ ), ОБМК (55,4 (21,2; 85,4) мл проти 11,5 (4,6; 24,3) мл,  $p < 0,0001$ ), вираженість ЛД (7,0 (3,0; 11,0) мм проти 1,5 (0,0; 3,5) мм,  $p < 0,0001$ ), сумарний бал за IVHS (17,0 (13,0; 20,0) проти 0,0 (0,0; 12,0),  $p < 0,0001$ ), ОБВШК (30,0 (13,5; 54,6) мл проти 0,0 (0,0; 11,0) мл,  $p < 0,0001$ ), АКЛ (10000 (7800; 12400) кл/мкл проти 7800 (6200; 10300) кл/мкл,  $p < 0,0001$ ) та НЛС (6,5 (4,2; 10,4) проти 4,8 (2,9; 8,5),  $p = 0,0021$ ). Більш високою також була питома вага наявності ЛД (86,9% проти 55,0%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 18,2,  $p < 0,0001$ ) та

ВВШК (84,8% проти 47,5%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 26,6,  $p < 0,0001$ ).

На підставі уніваріантного логістичного аналізу встановлено, що ризик РКНП протягом 24 годин з моменту госпіталізації визначають наступні показники: САТ (ВШ (95% ДІ) = 1,01 (1,00-1,01),  $p = 0,0008$ ), ДАТ (ВШ (95% ДІ) = 1,02 (1,00-1,03),  $p < 0,0169$ ), АТс (ВШ (95% ДІ) = 1,02 (1,00-1,03),  $p = 0,0021$ ), сумарний бал за шкалою коми FOUR (ВШ (95% ДІ) = 0,78 (0,73-0,83),  $p < 0,0001$ ), сумарний бал за NIHSS (ВШ (95% ДІ) = 1,14 (1,11-1,18),  $p < 0,0001$ ), ОБМК (ВШ (95% ДІ) = 1,03 (1,02-1,04),  $p < 0,0001$ ), вираженість ЛД (ВШ (95% ДІ) = 1,30 (1,22-1,40),  $p < 0,0001$ ), ОБВШК (ВШ (95% ДІ) = 1,07 (1,05-1,09),  $p < 0,0001$ ), АКЛ (ВШ (95% ДІ) = 1,17 (1,09-1,25),  $p < 0,0001$ ), НЛС (ВШ (95% ДІ) = 1,05 (1,00-1,09),  $p = 0,0284$ ), при цьому серед наведених вище предикторів незалежну асоціацію з ризиком РКНП продемонстрували лише вираженість ЛД (ВШ (95% ДІ) = 1,17 (1,08-1,25),  $p < 0,0001$ ) та ОБВШК (ВШ (95% ДІ) = 1,05 (1,03-1,07),  $p < 0,0001$ ). На підставі ROC-аналізу встановлено, що предикторами РКНП виступають вираженість ЛД  $> 4,5$  мм ( $Se = 60,6\%$ ,  $Sp = 85,8\%$ ) та ОБВШК  $> 13,5$  мл ( $Se = 72,7\%$ ,  $Sp = 80,8\%$ ). Питома вага РКНП в групі пацієнтів з вираженістю ЛД  $> 4,5$  мм ( $n = 94$ ) склала 66,0%,  $\leq 4,5$  мм ( $n = 245$ ) – 15,1%, в групі пацієнтів з ОБВШК  $> 13,5$  мл ( $n = 118$ ) – 61,0%, ОБВШК  $\leq 13,5$  мл ( $n = 221$ ) – 12,2%. Таким чином, вираженість ЛД  $> 4,5$  мм та ОБВШК  $> 13,5$  мл асоційовані зі збільшенням ризику РКНП протягом наступних 24 годин в 4,4 рази (ВР 95% ДІ 3,1-6,1,  $p < 0,0001$ ) та 5,0 разів (ВР 95% ДІ 3,3-7,3,  $p < 0,0001$ ) відповідно.

З метою сумачії прогностичної цінності вказані предиктори були інтегровані в математичну модель, яка має вигляд рівняння бінарної логістичної регресії:

$$\beta_1 = -2,41 + 0,15 * P_1 + 0,05 * P_2, \text{ де}$$

–2,41 – вільний член (intercept -  $\beta_0$ );  
 $P_1$  – вираженість ЛД (мм);  
 $P_2$  – ОБВШК (мл).

На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення  $\beta_1 > -0,537$  виступає інтегральним предиктором РКНП протягом 24 годин з моменту госпіталізації ( $Se = 64,6\%$ ,  $Sp = 90,4\%$ ). Точність прогнозування з використанням зазначеної моделі становить 81,7% (AUC (95% ДІ) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ). Значення  $\beta_1 > -0,537$  було зафіксовано у 87 (25,7%) пацієнтів,  $\beta_1 \leq -0,537$  – в 252 (74,3%) випадках, при цьому питома вага РКНП у зазначених групах склала відповідно 73,6% та 13,9%. Таким чином, значення  $\beta_1 > -0,537$  асоційовано зі збільшенням ризику РКНП протягом 24 годин з моменту госпіталізації у 5,3 рази (ВР 95% ДІ 3,8-7,4,  $p < 0,0001$ ).

З метою коректної оцінки впливу РКНП на вихід гострого періоду ССВМК аналізувалися результати консервативної терапії 314 пацієнтів, серед яких у 86 (27,4%) протягом 24 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано РКНП. Пацієнти без РКНП ( $n = 228$ ) відрізнялися кращим

виходом гострого періоду захворювання (питома вага СФВ склала 54,4% проти 7,0%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 57,7,  $p < 0,0001$ ).

Кумулятивна кінцева точка у період з 24 до 48 годин була зареєстрована в 19 випадках. У 6 пацієнтів цьому передувало клініко-неврологічне погіршення у вигляді прогресії загально мозкового синдрому протягом перших 24 годин перебування у стаціонарі. Таким чином, загальна кількість пацієнтів, у яких було діагностовано РКНП протягом 48 годин з моменту госпіталізації, склала 112 осіб. Для визначення предикторів РКНП протягом 48 годин з моменту госпіталізації була виділена субкогорта у складі 333 пацієнтів (190 чоловіків та 143 жінки, вік 65,0 (57,0; 75,0) років), для чого з загальної когорти було виключено пацієнтів з тривалістю спостереження на тлі консервативної терапії менше 48 годин (внаслідок переведення в нейрохірургічне відділення) за відсутності фіксації РКНП протягом часу перебування у неврологічному стаціонарі. Питома вага РКНП у вказаній субкогорті склала 33,6%. Лівопівкульова локалізація внутрішньомозкового крововиливу мала місце у 166 (50,9%) пацієнтів. Клініко-параклінічна характеристика пацієнтів зазначеної субкогорти під час надходження до стаціонару була представлена наступним чином: САТ – 180 (160; 200) мм рт.ст., ДАТ – 100 (90; 110) мм рт.ст., АТс – 126,7 (113,3; 140,0) мм рт.ст., сумарний бал за шкалою коми FOUR – 15,0 (12,0; 16,0), сумарний бал за NIHSS – 15,0 (9,0; 21,0), ОБМК – 14,3 (5,9; 44,7) мл, наявність ЛД – у 214 (64,3%) пацієнтів, вираженість ЛД – 2,5 (0,0; 5,5) мм, наявність ВВШК – у 194 (58,3%) пацієнтів, сумарний бал за IVHS – 9,0 (0,0; 17,0), ОБВШК – 6,0 (0,0; 30,0) мл, АКЛ – 8700 (6700; 11000) кл/мкл, НЛС – 5,3 (3,1; 9,0).

Проведено порівняльний аналіз ініціальних значень досліджуваних клініко-параклінічних показників, результати якого представлені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, пацієнти, у яких протягом 48 годин з моменту надходження до стаціонару на тлі консервативної терапії було зафіксовано РКНП, відрізнялися від пацієнтів без РКНП за наступними показниками: САТ, ДАТ, АТс, сумарний бал за шкалою коми FOUR, сумарний бал за NIHSS, ОБМК, вираженість ЛД, сумарний бал за IVHS, ОБВШК, АКЛ та НЛС. Більш високою також була питома вага наявності ЛД (88,4% проти 48,0%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 51,2,  $p < 0,0001$ ) та ВВШК (84,8% проти 44,8%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 48,8,  $p < 0,0001$ ).

На підставі уніваріантного логістичного аналізу встановлено, що з ймовірністю розвитку РКНП пов'язані САТ, ДАТ, АТс, сумарний бал за шкалою коми FOUR, сумарний бал за NIHSS, ОБМК, вираженість ЛД, ОБВШК та АКЛ, разом із тим незалежна асоціація з ризиком РКНП зберігалася лише для вираженості ЛД та ОБВШК (таблиця 2).

Таблиця 1  
Порівняльний аналіз ініціальних значень досліджуваних клініко-параклінічних показників у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом у зіставленні з перебігом гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії, Me (Q1; Q3)

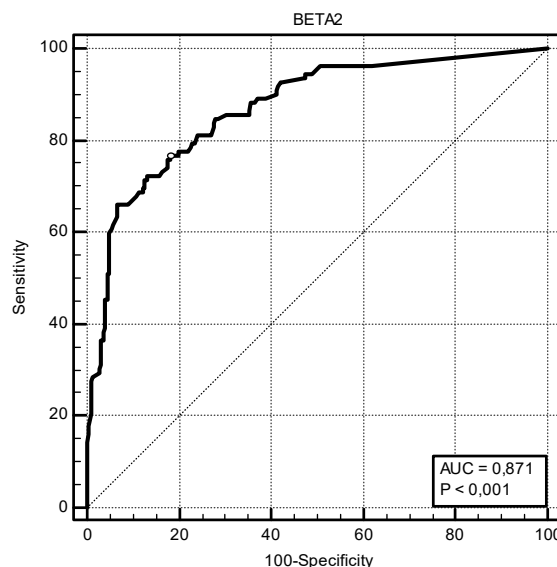
| Показники                     | Перебіг ССВМК протягом 48 годин після надходження до стаціонару на тлі консервативної терапії |                      | p       |
|-------------------------------|---|----------------------|---------|
|                               | РКНП (n=112)  | Без РКНП (n=221)     |         |
| САТ, мм рт. ст.               | 200 (160; 220)  | 180 (160; 200)       | 0,0006  |
| ДАТ, мм рт. ст.               | 100 (90; 120)   | 100 (90; 110)        | 0,0273  |
| АТс, мм рт. ст.               | 133,3 (113,3; 151,7)  | 126,7 (113,3; 136,7) | 0,0033  |
| шкала коми FOUR, сумарний бал | 12,0 (5,0; 15,0)  | 16,0 (14,0; 16,0)    | <0,0001 |
| NIHSS, сумарний бал           | 22,0 (15,0; 30,0)   | 12,5 (8,0; 17,0)     | <0,0001 |
| ОВМК, мл                      | 55,4 (21,2; 85,4)   | 11,3 (4,5; 23,7)     | <0,0001 |
| Вираженість ЛД, мм            | 7,0 (3,0; 11,0)   | 1,5 (0,0; 3,5)       | <0,0001 |
| IVHS, сумарний бал            | 17,0 (13,0; 20,0)   | 0,0 (0,0; 12,0)      | <0,0001 |
| ОВВШК, мл                     | 30,0 (13,5; 54,6)   | 0,0 (0,0; 11,0)      | <0,0001 |
| АКЛ, кл/мкл                   | 10000<br>(7800; 12400)  | 7800 (6200; 10300)   | <0,0001 |
| НЛС                           | 6,5 (4,2; 10,4)   | 4,7 (2,9; 8,5)       | 0,0095  |

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;  
АТс – середній артеріальний тиск; FOUR – Full Outline of UnResponsiveness,  
NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; ОВМК – обсяг внутрішньомозкового крововиливу;  
ЛД – латеральна дислокація; IVHS – Intraventricular hemorrhage Scale;  
ОВВШК – обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу;  
АКЛ – абсолютна кількість лейкоцитів; НЛС – нейтрофіл-лімфоцитарне співвідношення.

Таблиця 2  
Результати логістичного регресійного аналізу оцінки інформативності ініціальних клініко-параклінічних показників для визначення індивідуального ризику клініко-неврологічного погіршення протягом наступних 48 годин на тлі консервативної терапії

| Показники                        | Уніваріантна логістична регресійна модель |         | Модель множинної логістичної регресії |         |
|----------------------------------|---|---------|---------------------------------------|---------|
|                                  | ВШ (95% ДІ)                               | p       | ВШ (95% ДІ)                           | p       |
| САТ                              | 1,01 (1,01-1,02)                          | 0,0006  |                                       |         |
| ДАТ                              | 1,02 (1,00-1,03)                          | 0,0137  |                                       |         |
| АТс                              | 1,02 (1,01-1,03)                          | 0,0015  |                                       |         |
| Сумарний бал за шкалою коми FOUR | 0,74 (0,69-0,80)                          | <0,0001 |                                       |         |
| Сумарний бал за NIHSS            | 1,16 (1,12-1,21)                          | <0,0001 |                                       |         |
| ОВМК                             | 1,04 (1,03-1,05)                          | <0,0001 |                                       |         |
| Вираженість ЛД                   | 1,39 (1,28-1,51)                          | <0,0001 | 1,26 (1,15-1,37)                      | <0,0001 |
| ОВВШК                            | 1,08 (1,06-1,09)                          | <0,0001 | 1,05 (1,03-1,07)                      | <0,0001 |
| АКЛ                              | 1,18 (1,09-1,26)                          | <0,0001 |                                       |         |

Примітки: ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; САТ – систолічний артеріальний тиск;  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; АТс – середній артеріальний тиск;  
FOUR – Full Outline of UnResponsiveness; NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale;  
ОВМК – обсяг внутрішньомозкового крововиливу; ЛД – латеральна дислокація;  
ОВВШК – обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; АКЛ – абсолютна кількість лейкоцитів.



Малюнок 1. Результати ROC-аналізу оцінки інформативності розробленої математичної моделі у визначенні індивідуального ризику клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії протягом наступних 48 годин захворювання.

На підставі ROC-аналізу встановлено, що предикторами РКНП виступають вираженість ЛД>4,5 мм (Se=60,7%, Sp=89,1%) та ОБВШК>13,5 мл (Se=70,5%, Sp=82,8%). Питома вага РКНП в групі пацієнтів з вираженістю ЛД>4,5 мм (n=93) склала 74,2%, ≤4,5 мм (n=240) – 17,9%, в групі пацієнтів з ОБВШК>13,5 мл (n=117) – 67,5%, ОБВШК≤13,5 мл (n=216) – 15,3%. Таким чином, вираженість ЛД>4,5 мм та ОБВШК>13,5 мл асоційовані зі збільшенням ризику РКНП протягом наступних 48 годин в 4,6 рази (BP 95% ДІ 4,0-5,2, p<0,0001) та 4,9 разів (BP 95% ДІ 4,2-5,7, p<0,0001) відповідно.

Зазначені вище незалежні предиктори були інтегровані в прогностичну модель, яка має вигляд рівняння бінарної логістичної регресії:

$$\beta_2 = -2,39 + 0,23 \cdot P_1 + 0,05 \cdot P_2, \text{ де}$$

–2,39 – вільний член (intercept -  $\beta_0$ );  
 P1 – вираженість ЛД (мм);  
 P2 – ОБВШК (мл).

На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення  $\beta_2 > -0,878$  виступає інтегральним предиктором клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії протягом наступних 48 годин захворювання з показниками чутливості та специфічності 76,8% та 81,9% відповідно (малюнок 1).

Точність прогнозування з використанням розробленої моделі становить 82,9% (AUC (95% ДІ) = 0,87 (0,83-0,90), p<0,0001). Значення  $\beta_2 > -0,878$  було зафіксовано у 126 (37,8%) пацієнтів,  $\beta_2 \leq -0,878$  - в 207 (62,2%) випадках, при цьому питома вага РКНП у зазначених групах склала відповідно 68,3% та 12,6%. Таким чином, значення  $\beta_2 > -0,878$  асоційовано зі збільшенням ризику РКНП протягом наступних 48 годин у 5,4 рази (BP 95% ДІ 3,7-7,9, p<0,0001).

Відомо, що точність прогностичного критерію визначається не тільки показниками чутливості та специфічності, але й рівнями прогностичної цінності позитивного та негативного результатів відповідного діагностичного тесту, на які впли-

ває питома вага (розповсюдженість) події, що прогнозується, у когорті, до якої належить пацієнт. Проведено оцінку інформативності розробленого інтегрального діагностичного тесту ( $\beta_2 > -0,878$ ) щодо детекції підвищеного ризику настання клініко-неврологічного погіршення протягом наступних 48 годин у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим в гострому періоді захворювання на тлі консервативної терапії, для чого здійснено розрахунок показників прогностичної цінності позитивного результату (PPV) та прогностичної цінності негативного результату (NPV) діагностичного тесту у когортах пацієнтів з різною розповсюдженістю РКНП. В загальній когорті пацієнтів питома вага РКНП становила 33,6%. За вказаних обставин з урахуванням показників чутливості та специфічності очікувана точність значення  $\beta_2 > -0,878$  як інтегрального діагностичного маркера підвищеного ризику розвитку РКНП протягом наступних 48 годин в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії (прогностична цінність позитивного результату діагностичного тесту) складає 68,3%. Разом із тим, в когортах пацієнтів з клініко-нейровізуалізаційними критеріями тяжкого ураження церебральних структур (сумарний бал за NIHSS>20 та ОБМК>30 мл), де питома вага РКНП набагато вище (66,1-75,0%), очікувана точність значення  $\beta_2 > -0,878$  як інтегрального діагностичного маркера підвищеного ризику розвитку РКНП протягом наступних 48 годин в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії є суттєво більш високою (89,2-92,7%). В загальній когорті очікувана точність значення  $\beta_2 \leq -0,878$  як інтегрального критерію відносно сприятливого перебігу гострого періоду ССВМК (без РКНП) протягом наступних 48 годин на тлі консервативної терапії (прогностична цінність негативного результату діагностичного тесту) становить 87,4% і досягає рівня 93,5-94,7% в когортах пацієнтів з сумарним балом за NIHSS≤20 та ОБМК≤30 мл (таблиця 3).

Таблиця 3

Оцінка інформативності інтегрального діагностичного тесту  $\beta_2 > -0,878$  щодо детекції підвищеного ризику настання клініко-неврологічного погіршення протягом наступних 48 годин у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом в гострому періоді захворювання на тлі консервативної терапії

| Когорта пацієнтів                | Питома вага РКНП | $\beta_2 > -0,878$<br>(Se=76,8%, Sp=81,9%) |       |
|----------------------------------|------------------|--|-------|
|                                  |                  | PPV  | NPV   |
| Загальна когорта (n=333)         | 33,6%            | 68,3%                                      | 87,4% |
| Сумарний бал за NIHSS>20 (n=84)  | 75,0%            | 92,7%                                      | 54,0% |
| Сумарний бал за NIHSS≤20 (n=249) | 19,7%            | 51,0%                                      | 93,5% |
| ОБМК>30 мл (n=115)               | 66,1%            | 89,2%                                      | 64,4% |
| ОБМК≤30 мл (n=218)               | 16,5%            | 45,6%                                      | 94,7% |

Примітка: NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale; ОБМК – обсяг внутрішньомозкового крововиливу;

PPV (positive predictive value) – позитивна прогностична цінність (прогностична цінність позитивного результату діагностичного тесту); NPV (negative predictive value) – негативна прогностична цінність (прогностична цінність негативного результату діагностичного тесту).

Встановлено, що пацієнти, у яких протягом 48 годин з моменту госпіталізації на тлі консервативної терапії не було зафіксовано РКНП (n=216), відрізнялися кращим виходом гострого періоду захворювання (питома вага СФВ склала

56,9% проти 7,1%, критерій  $\chi^2$  Пірсона = 68,7, p<0,0001).

За результатами проведеного дослідження клініко-неврологічне погіршення в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії протя-

гом 24 та 48 годин з моменту госпіталізації мало місце у 29,2-33,6% пацієнтів. В групі пацієнтів з РКНП домінували несприятливі варіанти виходу гострого періоду ССВМК – летальний вихід та глибока інвалідизація у вигляді значення 4-5 балів за mRS на 21 добу захворювання, сумарна питома вага яких досягала 92,9-93,0%, що свідчить про певні обмеження ефективності консервативної терапії у зазначеного контингенту хворих і узгоджується з результатами інших досліджень, в яких було продемонстровано негативний вплив РКНП на вихід захворювання [8, 9].

На підставі порівняльного аналізу встановлено, що пацієнти з РКНП під час надходження до стаціонару достовірно відрізнялися нижчим значенням сумарного балу FOUR у поєднанні з більш високими рівнями САТ, ДАТ, АТс, вищими значеннями сумарного балу за NIHSS та IVHS, більшими значеннями показників ОБМК, ОБВШК, ЛД, АКЛ та НЛС. Потенційна прогностична цінність вказаних показників підтверджувалася й результатами уніваріантного логістичного регресійного аналізу. Разом із тим, незалежна асоціація з ризиком РКНП за даними множинного логістичного регресійного аналізу зберігалася лише для таких нейровізуалізаційних показників, як ступінь латеральної дислокації серединних структур мозку та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу. Отримані результати дозволяють стверджувати, що саме ініціальна вираженість «мас-ефекту», прорив крові у шлуночкову систему та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу є визначальними в реалізації прогресуючого перебігу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії протягом наступних 24-48 годин захворювання. Це узгоджується з результатами попередніх досліджень, в яких було підтверджено інформативність показників латеральної дислокації та тяжкості вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу щодо визначення індивідуального прогнозу виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії [10, 11]. Звертає на себе увагу відсутність в спектрі незалежних предикторів РКНП такого нейровізуалізаційного показника, як обсяг внутрішньомозкового крововиливу, що, на нашу думку, обумовлено більш високою інформативністю ступеня латеральної дислокації серединних структур як інтегрального маркера «мас-ефекту» - похідної від ОБМК та вираженості перигематомного набряку. Відсутність в спектрі незалежних предикторів інших досліджуваних показників (ініціальні рівні артеріального тиску та неврологічного дефіциту, прозапальна активація) дещо дисоціює з результатами інших досліджень [12,13,14] і, з нашої точки зору, пояснюється наступними міркуваннями: 1) значення сумарного балу за NIHSS та шкалою коми FOUR є клінічним відображенням тяжкості ураження церебральних структур, нейровізуалізаційні маркери якого увійшли до мультипредикторної логістичної регресійної мо-

делі; 2) прозапальна активація є вторинним (тромбін-індукованим) механізмом ураження церебральних структур в гострому періоді ССВМК – цей механізм в дебюті ССВМК суттєво поступається за впливом на перебіг захворювання первинним (механічним, деструктивним) механізмам ушкодження нервової тканини і починає відігравати більш вагому роль дещо пізніше (в т.ч. в розвитку пізнього клініко-неврологічного погіршення); 3) в перші години після надходження до стаціонару пацієнтам проводилася інтенсивна корекція підвищеного артеріального тиску, що обумовлює порівняно меншу вагу впливу ініціальних рівнів САТ, ДАТ, АТс на розвиток РКНП (підтверджується наявністю даних параметрів в спектрі предикторів за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та їх відсутністю – за результатами множинного логістичного регресійного аналізу) і дозволяє передбачати дещо більшу прогностичну інформативність динаміки показників артеріального тиску в перші години на тлі терапії.

На підставі ROC-аналізу визначені порогові значення ініціального ОБВШК (>13,5 мл) та вираженості ЛД за середнім значенням зсуву прозорі перетинки та епіфізу (>4,5 мм) з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності щодо детекції індивідуального ризику РКНП на тлі консервативної терапії. Вказані предиктори увійшли до моделей множинної логістичної регресії для прогнозування РКНП протягом наступних 24 та 48 годин захворювання, що дозволило отримати інтегральні показники ( $\beta_1$  та  $\beta_2$ ), які поєднують інформативність зазначених вище критеріїв. Кількісний показник ризику розвитку РКНП, який вимірюється у діапазоні від 0 (дуже низька ймовірність) до 1 (надзвичайно висока ймовірність), розраховується за наступною формулою:  $y = \exp(\beta) / [1 + \exp(\beta)]$ , де  $y$  - ймовірність розвитку РКНП протягом наступних 24 чи 48 годин,  $\beta$  – значення рівняння ( $\beta_1$  чи  $\beta_2$  відповідно). На підставі ROC-аналізу визначені діагностичні критерії підвищеного ризику розвитку РКНП на тлі консервативної терапії. Доведено, що внаслідок варіабельної розповсюдженості РКНП у когортах пацієнтів залежно від тяжкості ураження церебральних структур прогностична цінність позитивного результату діагностичного тесту є найвищою у хворих на ССВМК зі ініціальним значенням сумарного балу за NIHSS > 20 чи/та ОБМК > 30 мл (89,2-92,7%), тоді як точність негативного результату діагностичного тесту є найвищою у пацієнтів зі значенням сумарного балу за NIHSS ≤ 20 чи/та ОБМК ≤ 30 мл (93,5-94,7%).

Точність прогнозування РКНП з використанням розроблених моделей складає 81,7-82,9%. Значення показників AUC (0,85-0,87) відповідають градації «very good» за міжнародною експертною шкалою оцінки якості прогностичних моделей M.H. Zweig, G. Campbell (1993) [15]. Все викладене обґрунтовує доцільність застосуван-

ня зазначених моделей в рутинній клінічній практиці для прогнозування перебігу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії з метою якомога ранньої ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком настання РКНП в якості складової підгрунтя для прийняття оптимальних лікувально-тактичних рішень.

### Висновки

1. За даними множинного логістичного регресійного аналізу ініціальна вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу у пацієнтів з мозковим геморагічним супратенторіальним інсультом є найбільш інформативними показниками, які незалежно асоційовані з ризиком клініко-неврологічного погіршення на тлі консервативної терапії протягом наступних 24-48 годин захворювання.

2. Предикторами раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів з мозковим геморагічним супратенторіальним інсультом на тлі консервативної терапії виступають ініціальний обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу >13,5 мл (чутливість 70,5-72,7%, специфічність 80,8-82,8%) і середнє значення зсуву прозорої перетинки та епіфізу >4,5 мм (чутливість 60,6-60,7%, специфічність 85,8-89,2%), які асоційовані з підвищенням ризику несприятливих варіантів перебігу гострого періоду протягом наступних 24-48 годин захворювання у 4,4-4,6 та 4,9-5,0 разів відповідно.

3. Розроблені математичні моделі для прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом, які інтегрують ініціальні показники вираженості латеральної дислокації та обсягу вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу і дозволяють визначати індивідуальний кумулятивний ризик несприятливих варіантів перебігу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії у наступні 24 та 48 годин з точністю 81,7% (AUC (95% ДІ) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ) та 82,9% відповідно (AUC (95% ДІ) = 0,87 (0,83-0,90),  $p < 0,0001$ ).

### Література

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 439-458. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
2. Kang DW. Intracerebral Hemorrhage: Large Disease Burden but Less Therapeutic Progress. *J Stroke.* 2017; 19(1): 1-2. doi:10.5853/jos.2016.00024.
3. Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(15): 2193-2196. doi:10.2174/1381612822666161027152234
4. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care.* 2020; 24(1): 45. doi:10.1186/s13054-020-2749-2.
5. Ozdinc S, Unlu E, Karakaya Z, et al. Prognostic value of perihematoma edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(7): 1241-1246. doi:10.1016/j.ajem.2016.03.048.
6. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet.* 2018; 392(10154): 1257-1268. doi:10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
7. Bobrova VI, Shevchenko LA, Hohlov YuD. Nekotorye aspekty iskhoda mozgovogo gemorragicheskogo supratentorial'nogo insulta na osnove analiza etapov tentorial'nogo vklineniya [Some aspects of the outcome of cerebral hemorrhagic supratentorial stroke based on the analysis of the stages of tentorial implantation]. *Mir neurologii.* 2017; 6(18): 37-40. (Russian).
8. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA; VISTA-ICH Collaboration. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015; 46(3): 647-652. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007704.
9. Sorimachi T, Fujii Y. Early neurological change in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(11): 1367-1371. doi:10.1016/j.jocn.2010.02.024.
10. Kuznietsov AA. Development of multivariate models for the verification of short-term vital and functional prognosis in patients with hemorrhagic hemispheric stroke in the onset of the disease. *Pathologia.* 2018; 15(1): 88-94. doi: 10.14739/2310-1237.2018.1.128488.
11. Kuznietsov AA. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye Medical Journal.* 2018; 20 (4), 543-547. doi: 10.14739/2310-1210.2018.4.137097.
12. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA; VISTA-ICH Collaboration. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015; 46(3): 647-652. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007704.
13. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, Rosand J. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA.* 2015; 314(9): 904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082. PMID: 26325559; PMCID: PMC4737594.
14. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget.* 2017; 8(34): 57489-57494. doi:10.18632/oncotarget.15423.
15. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993; 39(4): 561-77.

### Реферат

ПРЕДИКТОРЫ РАННЕГО КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО УХУДШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Козелкин А.А., Кузнецов А.А.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, раннее клинико-неврологическое ухудшение, прогноз.

Цель работы - усовершенствовать диагностические мероприятия в остром периоде спонтанного супратенторіального внутримозгового кровоизлияния путем разработки критериев прогнозирования раннего клинико-неврологического ухудшения на фоне консервативной терапии. Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с включением 339 больных геморагическим полушарным инсультом, который развился впервые. Клинико-неврологическое обследование осуществляли в динамике течения острого периода заболевания с использованием шкалы комы Full Outline of UnResponsiveness и National Institute of Health Stroke Scale. По данным нейровизуализации определяли объемы внутримозгового и вторичного внутримозгового кровоизлияний, наличие и выраженность латеральной дислокации срединных структур мозга. В качестве кумулятивной конечной точки было выбрано раннее клинико-неврологическое ухудшение, которое представляло собой возникновение одного или нескольких ниже перечисленных событий консервативной терапии в течение 24/48



часов с момента госпитализации: снижение суммарного балла по шкале комы Full Outline of UnResponsiveness  $\geq 2$ ; увеличение суммарного балла по National Institute of Health Stroke Scale  $\geq 4$ ; летальный исход. Для разработки критериев прогнозирования использовали логистический регрессионный анализ и ROC-анализ. Результаты. Клинико-неврологическое ухудшение на фоне консервативной терапии в течение 24-48 часов с момента госпитализации было зафиксировано в 29,2-33,6% случаев. По данным множественного логистического регрессионного анализа установлено, что инициальная выраженность латеральной дислокации срединных структур мозга и объем вторичного внутрижелудочкового кровоизлияния у пациентов с мозговым геморрагическим супратенториальным инсультом являются наиболее информативными показателями для определения риска раннего клинико-неврологического ухудшения на фоне консервативной терапии. Предикторами раннего клинико-неврологического ухудшения выступают среднее значение смещения прозрачной перегородки и эпифиза  $> 4,5$  мм (чувствительность 60,6-60,7%, специфичность 85,8-89,2%), объем вторичного внутрижелудочкового кровоизлияния  $> 13,5$  мл (чувствительность 70,5-72,7%, специфичность 80,8-82,8%). Указанные предикторы интегрированы в математические модели для прогнозирования раннего клинико-неврологического ухудшения в течение 24 (AUC (95% ДИ) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ) и 48 часов с момента госпитализации (AUC (95% ДИ) = 0,87 (0,83-0,90),  $p < 0,0001$ ). Выводы. Разработаны информативные нейровизуализационные критерии прогнозирования раннего клинико-неврологического ухудшения у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием, которые учитывают инициальную выраженность латеральной дислокации и объем вторичного внутрижелудочкового кровоизлияния, а также позволяют определять индивидуальный кумулятивный риск неблагоприятных вариантов течения острого периода заболевания на фоне консервативной терапии в течение 24-48 часов с момента госпитализации с точностью 81,7-82,9%.

### Summary

PREDICTORS OF EARLY NEUROLOGICAL DETERIORATION IN PATIENTS WITH ACUTE SPONTANEOUS SUPRATENTORIAL INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

Kozyolkina O.A., Kuznetsov A.A.

Key words: intracerebral haemorrhage, early neurological deterioration, prognosis.

This study was designed in order to improve diagnostic approaches in acute period of spontaneous intracerebral haemorrhage based on the elaboration of prognostic criteria for detecting early neurological deterioration under the conservative treatment. This prospective study included 339 patients having the first intracerebral haemorrhage. Clinical neurological examinations were carried out over the course of acute period of the disease by using Full Outline of UnResponsiveness scale and National Institute of Health Stroke Scale. The volume of intracerebral and secondary intraventricular haemorrhage, presence and severity of midline shift were detected by neurovisualizing techniques. Early neurological deterioration was chosen as a cumulative endpoint. We considered the signs of deterioration under the therapy during the first 24 – 48 hours following the admission to the hospital: decrease in Full Outline of UnResponsiveness scale score  $\geq 2$ ; increase in the National Institute of Health Stroke Scale score  $\geq 4$ ; lethal outcome. Logistic regressive analysis and ROC-analysis were used for elaboration of the prognostic criteria. Results. Neurological deterioration under the conservative therapy for 24 – 48 hours since the hospitalization was detected in 29,2-33,6% of cases. Multiple logistic regression analysis showed that initial degree of midline shift and volume of secondary intraventricular haemorrhage are the most informative parameters for evaluating risk of early neurological deterioration in patients with hemorrhagic stroke, who received the conservative therapy.

The volume of secondary intraventricular hemorrhage  $> 13,5$  ml (sensitivity 70,5-72,7%, specificity 80,8-82,8%) and mean value of septum pellucidum and pineal gland shift  $> 4,5$  mm (sensitivity 60,6-60,7%, specificity 85,8-89,2%) were the predictors for early neurological deterioration. The above-mentioned predictors were integrated into the mathematical models for early neurological deterioration prognosis during 24 hours (AUC (95% CI) = 0,85 (0,81-0,89),  $p < 0,0001$ ) and 48 hours since the hospital admission (AUC (95% CI) = 0,87 (0,83-0,90),  $p < 0,0001$ ). Conclusions. The informative neurovisualization criteria for early neurological deterioration in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage were elaborated. They include the integrated degree of midline shift and the volume of secondary intraventricular hemorrhage. These criteria enable to determine the individual cumulative risk of unfavorable outcomes of acute period of the disease under the conservative therapy following 24 – 48 hours since the hospitalization with the accuracy of 81,7-82,9%.