

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.10)**К. Ю. Полковникова**Коммунальное учреждение «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета  
Запорожье, Украина**K. Y. Polkovnikova**Comunal Institution «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzy Regional Council  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ВОЗМОЖНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ДЕФИНИЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

### Possibilities of mathematical definition of unfavourable course of subarachnoid haemorrhage in the acute period

**Резюме**

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) связано с 30-дневной смертностью на уровне 50% и является одним из наиболее опасных для жизни цереброваскулярных заболеваний.

**Цель исследования.** Провести сравнение прогностической значимости и информативности некоторых клинических показателей с определением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных факторов, в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у пациентов с САК нетравматического генеза.

**Материалы и методы исследования.** В клиническом экспериментальном исследовании принимало участие 87 пациентов с САК, мужчин – 44, женщин – 43. В первые сутки после САК была госпитализирована половина пациентов – 46 (52,87%).

**Результаты исследования.** Построенная модель расчета вероятности возникновения таких событий, как вторичная ишемия и церебральный вазоспазм в течение следующих 14 дней свидетельствуют о корректности и адекватности построенной модели логистической регрессии.

Персональная вероятность возникновения осложнения рассчитывалась по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^z),$$

где  $p$  – %-ная вероятность возникновения осложнения САК;  $z = -45,5 + 17,5 * \text{Copeptine} - 0,44 * Na + 0,06 * \text{Возраст} + 1,99 * \text{Бал (Hunt-Hess)}$ .

**Выводы.** Прогностическая модель позво-

**Abstract**

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is associated with a 30-day mortality rate of 50% and is one of the most life-threatening cerebrovascular diseases.

**Objective.** 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 atraumatic etiology.

**Materials and methods.** A clinical experimental study involved 87 patients with SAH, 44 were men, 43 – women. On the first day after SAH, half of the patients were hospitalized – 46 people (52,87%).

**Results.** The constructed model for calculating the probability of events such as secondary ischemia, hydrocephalus, or cerebral vasospasm over the next 14 days indicates the correctness and adequacy of the constructed model of logistic regression.

The personal probability of a complication is calculated by the formula:

$$p = 1 / (1 + e^z),$$

where  $p$  is the % probability of a complication of SAH;  $z = -45,5 + 17,5 * \text{Copeptine} - 0,44 * Na + 0,06 * \text{Age} + 1,99 * \text{Ball (Hunt-Hess)}$ .

**Conclusions.** The prognostic model allows us to consider that secondary ischemia and cerebral vasospasm are not only predictors of poor prognosis and potential factors for the formation of complications, but also are indicators for the correct determination of individual cumulative risk in SAH.

**Keywords:** notraumatic subarachnoid

ляет рассматривать вторичную ишемию и церебральный вазоспазм не только как предикторы неблагоприятного прогноза, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при САК.

**Ключевые слова:** нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, шкала C. S. Ogilvy, копе́птин, SIADH синдром, гипонатриемия, прогноз, логистическая регрессия.

*hemorrhage, C. S. Ogilvy, copeptin, SIADH syndrome, hyponatremia, prognosis, logistic regression.*

## ВВЕДЕНИЕ

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является одним из наиболее опасных для жизни цереброваскулярных заболеваний [1]. В настоящее время, хотя САК и составляет только 5% инсультов, но данная патология связана с высокой смертностью. Традиционно, церебральный вазоспазм и отсроченная церебральная ишемия считались наиболее важными причинами плохих результатов после дебюта САК. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в диагностических методах, эндоваскулярном лечении. Накопленные данные показали, что раннее повреждение головного мозга, возможно, является основной причиной высокой инвалидности и смертности у пациентов с САК в течение 24–72 часов [2].

Копептин важен для определения прогноза заболевания, определения риска смертности и повышения шансов пациентов на выживание в угрожающих жизни условиях. Любой стрессовый фактор, активирующий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, вызывает увеличение концентраций аргинина-вазопрессина в плазме, также известного как антидиуретический гормон. Копептин высвобождается в эквимолярном соотношении к аргинин-вазопрессину. Различные исследования показывают, что копе́птин является независимым показателем в определении прогноза заболевания.

В нескольких проспективных исследованиях сообщалось, что повышенные уровни маркеров острого воспаления, таких как С-реактивный белок и количество лейкоцитов, связаны с повышенным риском смерти или инвалидности при САК. Изменения в количестве лейкоцитов в течение первых 72 часов после поступления предсказывали как краткосрочные так и долгосрочные ухудшения и функциональные результаты после кровоизлияния [3]. Раннее прогнозирование исхода у пациентов с САК имеет важное значение и биомаркеры могут позволить индивидуализировать лечение путем стратификации риска и предоставления дополнительной прогностической информации. В указанном выше исследовании авторы изу-

чали роль уровня С-реактивного белка, глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови, тропонина, изменения количества лейкоцитов, S100B, уровней копе́птина в качестве независимых предикторов неврологического исхода у пациентов с первичным внутримозговым кровоизлиянием.

Исследование показало, что уровни копе́птина при госпитализации были выше у пациентов, которые умерли через 30 дней, нежели у выживших через 30 дней пациентов. Его уровни также были выше у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом на 90 сутки после САК [4]. Повышение уровня копе́птина в плазме является независимым прогностическим маркером 1-годовой смертности, 1-годового неблагоприятного исхода и раннего неврологического ухудшения, а также связан с летальным исходом у пациентов с САК [5].

Таким образом, актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, а необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и терапевтических стратегий с разработкой новых методик прогнозирования риска ухудшения течения заболевания и смертности, обуславливает медико-социальную важность данного исследования.

## СВЯЗЬ РАБОТЫ С НАУЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Работа является фрагментом НИР кафедры нервных болезней ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»: «Комплексная диагностика и алгоритмы прогнозирования течения субарахноидального кровоизлияния у больных разных возрастных групп», № гос. регистрации 0115U000657.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнение прогностической значимости и информативности некоторых клинических показателей с определением наиболее оптимальных и достоверных потенциальных

факторов в рамках разработки математического уравнения расчета персональной вероятности возникновения осложнений у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием нетравматического генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническом экспериментальном исследовании принимало участие 87 пациентов с САК, 38 пациентов (43,68%) имели изолированный вариант САК, 14 пациентов (16,09%) – субарахноидально-паренхиматозный, 29 пациентов (33,33%) – субарахноидально-желудочковый, 6 пациентов (6,9%) – субарахноидально-паренхиматозно-желудочковое кровоизлияние, общее количество смешанных кровоизлияний – 56,32%.

Большинство пациентов находилось в возрасте от 30 до 60 лет, количество больных в возрасте 40–60 лет было наибольшим, больные пожилого возраста (старше 60 лет) составили 20,7%. Средний возраст пациентов был 49,97 лет. Гендерная характеристика экспериментальной группы пациентов была следующая – мужчин – 44, женщин – 43.

После проведенного ангиографического обследования было подтверждено САК в результате разрыва митотчатой аневризмы (МА) у 63 пациентов (72,41%), у 5 из них произошло повторное кровоизлияние из МА. В 27,59% наличие аневризмы или артерио-венозной мальформации инструментально не подтвердилось в результате однократного ангиографического обследования. Таким образом, чаще всего верифицировались аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии ПМА-ПСА – 25,29%, внутренней сонной артерии (14,94%) и средней мозговой артерии (22,99%), и реже – аневризмы вертебробазиллярного бассейна (2,30%).

По шкале Hunt & Hess 31 пациент (35,63%) соответствовали 1-й степени тяжести течения САК. Ко 2-й степени тяжести по шкале Hunt & Hess относилось 38 человек – 43,68%, 3-я степень тяжести диагностирована у 16 больных – 18,39%, тяжелое клиническое состояние 4-й степени тяжести выявлено у 2 больных – 2,30%. Крайне тяжелое состояние и 5-я степень тяжести с глубокой комой, децеребрационной ригидностью и терминальным состоянием не определялись.

Вероятность успешного результата течения САК на уровне 78–80% согласно обобщающей классификационной шкалы для оценки прогноза результата САК (С. S. Ogilvy et B. S. Carter) имели 76 больных с баллами от 0 до 2 (87,36%), 65–67% и 3 балла с менее успешным результатом продемонстрировали 10 больных (11,49%), 1 больной (1,15%) получил в результате обследования 25%, неблагоприятный исход и суммарные 4 балла.

Полное ангиографическое исследование

проводили на ангиографическом комплексе AXIOM Artis MP «Siemens», селективное исследование всех сосудистых бассейнов осуществляли через феморальный доступ по методике Сельдингера.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серийный номер RGXR412D674002FWC7), «Microsoft Excel 2013». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Также отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для численной оценки факторов риска был применен метод бинарной логит-регрессии, который позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность наступления события для случая рассчитывалась по формуле:  $1/(1+e^{-z})$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение уравнения модели вероятности возникновения события в течение следующих 14 дней было начальным шагом проведения логистической регрессии, конечной точкой было развитие вторичной ишемии, церебрального вазоспазма. Исходя из описанных выше данных, была проведена оценка зависимости дихотомической переменной – наличие или отсутствие кумулятивной конечной точки от независимых предикторов, в качестве которых рассматривали спектр показателей, которые могли потенциально влиять или ассоциироваться с высоким риском развития осложнений.

Полученные в результате данных расчетов оценки универсальных критериев коэффициентов модели и значение объединенных тестов ( $\chi^2 = 66,972$ , при уровне значимости  $p < 0,001$ ) свидетельствуют о корректности и адекватности построенной модели логистической регрессии.

Полученная модель описывает более 75% всей дисперсии признака, так как качество приближения регрессионной модели достаточно для достоверного прогноза. Мерой функции сходства служит отрицательное значение удвоенного логарифма этой функции  $-2 \log(2LL)$ . Введение или удаление предиктора ведет к изменению этой функции, разница этих функций обозначается как  $\chi^2$  и в нашем случае является значимой.

Мерами определенности (псевдокоэффициенты детерминации, полученные на основе отношения функции правдоподобия моделей только с константой и со всеми коэффициентами) выступили показатели R2 Кокса и Снелла, Нейджелкерка, которые указывают на ту часть дисперсии, которую можно определить с помощью логисти-

ческой регрессии. Мера определенности по Коксу и Снеллу имеет тот недостаток, что значение, равное 1, является теоретически недостижимым, этот недостаток устранен благодаря модификации по методу Нейджелкерка. Наиболее адекватная модель была получена после 8 шага – критерий  $\chi^2$  составляет 66,97 ( $p < 0,001$ ), коэффициент детерминации Нейджелкерка 78%, именно этот процент изменчивости переменной можно объяснить с помощью использованного предиктора.

Следующим шагом было построение уравнения и рассмотрение коэффициента регрессии. Наиболее информативными маркерами были копепптин, натрий сыворотки крови, возраст и суммарный балл по шкале Hunt-Hess при госпитализации.

Персональная вероятность возникновения осложнения рассчитывалась по формуле:  $p = 1/(1+e^{-z})$ , где  $p$  – %-ная вероятность возникновения осложнения САК;  $z = -45,5 + 17,5 \times \text{Copeptine} - 0,44 \times \text{Na} + 0,06 \times \text{Возраст} + 1,99 \times \text{Бал (Hunt-Hess)}$ .

Результаты свидетельствуют о достоверном значении некоторых регрессоров в априорной оценке риска конечной точки при САК (вторичная ишемия и 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 САК. Выявление таких патогенетических факторов, как нарушение метаболизма копепптина, гипонатриемия, признаки нарастающего васкулярного спазма, тяжесть состояния более III включительно по шкале Hunt-Hess и пожилой возраст является принципиальным моментом диагностики и ведения пациентов с САК.

Базисом для построения статистической модели явился комплексный математический анализ потенциальных факторов, детерминирующих течение заболевания, это способствует разработке эффективной системы прогнозирования вероятности развития соответствующих осложнений и позволяет рационально планировать тактику превентивной терапии на начальном этапе течения САК.

Классификационная матрица для оценки процента корректной классификации группы пациентов на основе полученной модели, показала, что чувствительность предложенного метода составила более 90% (достаточно высокий показатель).

В результате клинического применения полученной математической модели построения прогноза вероятности риска развития осложнений и клинического результата при САК в рамках апробации расчета персонализированной вероятности развития негативных событий, связанных с САК были получены достаточно корректные результаты, что свидетельствует о потенциаль-

ной возможности использования в клинической практике врача невролога и нейрохирурга данной модели. Внедрение этого прогностического комплекса в практику неврологических и сосудистых отделений позволит индивидуализировать подход к каждому пациенту с аневризматическим САК.

Данный алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование Zhu и соавт. из Чжэцзянского университета в Китае представляет особый интерес, поскольку они сообщают, что в популяции из 303 пациентов с САК нетравматического генеза уровни сывороточного копепптина коррелировали не только с плохими исходами и более высокой смертностью пациентов, но, что более важно, с вазоспазмом в течение подострого периода [6]. Растущее понимание патофизиологии САК стало причиной активного поиска сывороточных маркеров, которые могут предсказать результаты у этих пациентов. Поскольку наиболее важной, поддающейся лечению детерминантой плохого исхода после аневризматического САК является вазоспазм, некоторые исследователи пытались определить сывороточные маркеры, которые могут предсказать спазм сосудов в частности и плохой функциональный исход в целом. Сывороточные маркеры, прогнозирующие вазоспазм, однако, оказались «неуловимыми». Например, признание важной роли воспалительного повреждения после САК привело к исследованию прогностической ценности маркеров воспаления [7]. Juvela и соавт. из Хельсинкского университета в Финляндии, сообщили, что повышенные сывороточные уровни С-реактивного белка (маркер воспаления в острой фазе) предсказывают плохой исход через 3 месяца после САК, но не отсроченную церебральную ишемию или ишемический некроз [8]. В 2006 году Juvela & Siironen сообщили, что повышенные уровни D-димера в сыворотке свидетельствуют о плохом исходе через 3 месяца после САК, но, опять же, не об отсроченной церебральной ишемии [9]. В исследовании Zhu и его коллег повышенные уровни копепптина в сыворотке были предиктором вазоспазма, а также плохого исхода.

В состоянии стресса ось гипоталамус-гипофиз вырабатывает гормоны стресса, такие, как кортикотропин и нонапептид аргинин-вазоспрессин (AVP). Среди многих эффектов AVP – задержка воды в почках и повышение артериального давления, последнее из

которых опосредовано в основном вазоконстрикцией. Однако усилия по измерению сывороточных уровней AVP в клинических условиях были ограничены тем фактом, что они нестабильны при комнатной температуре и быстро выводятся из плазмы [10]. Пептид-предшественник 164 аминокислот AVP, пре-провазопрессин, расщепляется на три пептида: AVP, нейрофизин II и копептин [11]. Поскольку более крупный копептин вырабатывается в эквимолярном соотношении с AVP и его легче измерить в сыворотке, он может быть суррогатным маркером AVP. Повышенные уровни копептина коррелировали с плохими исходами при ишемическом инсульте, внутриваренхиматозном кровоизлиянии и травме головного мозга, а также при сепсисе, пневмонии и инфаркте миокарда.

Следующая группа авторов также изучала повышенные концентрации копептина в плазме, которые были ассоциированы с плохим прогнозом после САК [12]. Исследователи оценивали прогностическую значимость обнаружения копептина в плазме по сравнению с глиальным фибриллярным астроцитным белком, основным миелиновым белком, S100B, фосфорилированной субъединицей аксонных нейрофиламентов H, нейрон-специфической енолазой, и убиквитин-карбоксил-концевой гидролазой L1 в условиях САК.

Концентрации в плазме данных биомаркеров сильно коррелировали с оценками шкалы субарахноидального кровоизлияния согласно WFNS, а также были значительно выше у пациентов с симптоматическим спазмом сосудов головного мозга и с плохим исходом, нежели у пациентов с хорошим результатом. Прогностическая ценность для симптоматического спазма сосудов головного мозга и 6-месячного плохого исхода находилась в диапазоне баллов WFNS. Плазменная концентрация копептина, в отличие от плазменной концентрации других биомаркеров, статистически значимо влияла на прогностическую эффективность оценки WFNS.

Zhang и соавт. копептин был идентифицирован как биомаркер тяжести заболевания и связан с риском смертности при некоторых распространенных заболеваниях [13]. Это исследование стремилось определить связь меж-

ду уровнем циркулирующего копептина и риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Было проведено изучение литературных источников PubMed, Web of Science и Wanfang Medicine Database для поиска исследований, оценивающих связь между уровнем циркулирующего копептина и риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Объединенный коэффициент риска (HR) смертности был рассчитан и представлен с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Данные о 1332 случаях внутримозгового кровоизлияния были получены из 9 исследований. Мета-анализ показал, что у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием с плохим прогнозом уровни копептина были намного выше, чем у выживших (стандартизированная средняя разница = 1,68, 95% ДИ 1,26–2,11,  $p < 0,00001$ ). Метаанализ 8 исследований с ЧСС показал, что высокий уровень циркулирующего копептина был связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (ЧСС = 2,42, 95% ДИ 1,6–3,65,  $p < 0,0001$ ). Мета-анализ 6 исследований с откорректированным HR показал, что высокий уровень циркулирующего копептина был независимо связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием (HR = 1,67, 95% CI 1,26–2,22,  $p = 0,0003$ ). Данное исследование показывает, что существует очевидная связь между уровнем циркулирующего копептина и смертностью у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Высокий уровень циркулирующего копептина независимо связан с более высоким риском смертности у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием.

## ВЫВОДЫ

Построенные алгоритм и модель прогностических критериев для количественной оценки риска возникновения осложнений и эффективности проведенной интенсивной терапии позволяют рассматривать вторичную ишемию и церебральный вазоспазм не только как предикторы неблагоприятного прогноза, но и как показатели для корректного определения индивидуального кумулятивного риска при САК, что позволит своевременно подобрать патогенетически обусловленную индивидуальную стратегию лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (3): 579–593. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
2. Tang J, Hu Q, Chen Y, Liu F, Zheng Y, Tang J, Zhang J, Zhang JH. Neuroprotective role of an N-acetyl serotonin derivative via activation of tropomyosin-related kinase receptor B after subarachnoid hemorrhage in a rat model. *Neurobiol Dis.* 2015; 78: 126–133. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.01.009.
3. Agnihotri S, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 160. DOI: 10.1186/1742-2094-8-160.

4. Zweifel C, Katan M, Schuetz P et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2010; 10: 34. DOI: 10.1186/1471-2377-10-34.
5. Zhang X, Lu X-M, Huang L-F, Ye H. Copeptin is associated with one-year mortality and functional outcome in patients with acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Peptides.* 2012; 33 (2): 336–341. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.01.011.
6. 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: R288. DOI: 10.1186/cc10575.
7. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2010; 73: 22–41. DOI: 10.1016/j.surneu.2009.05.027.
8. Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Tamargo RJ. *Crit Care.* 2012; 16 (1): 103. DOI: 10.1186/cc10594.
9. Juvela S, Siironen J. D-Dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37 (6): 1451–1456. DOI: 10.1161/01.STR.0000221710.55467.33.
10. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13101. DOI: 10.4414/smw.2010.13101.
11. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem.* 2006; 52 (1): 112–119. DOI: 10.1373/clinchem.2005.060038.
12. Zheng YK, Dong XQ, Du Q et al. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Chim Acta.* 2017; 475: 64–69. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.009.
13. Zhang R, Liu J, Zhang Y. Association Between Circulating Copeptin Level and Mortality Risk in Patients with Intracerebral Hemorrhage: a Systemic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017; 54 (1):169–174. DOI: 10.1007/s12035-015-9626-z.

*Стаття надійшла до редакції 03.01.2020*