

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ЦЬОМА Євгенія Іванівна**

УДК 616.831-005.1:616.133.33-007.64-001.5]-037:[616-02+616-07]

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ  
РАНЬОГО ВИХОДУ ТА ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ  
НЕТРАВМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ**

14.01.15 - нервові хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**УЖГОРОД – 2020**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Смоланка Володимир Іванович**,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України,  
ректор.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, **Гриб Вікторія Анатоліївна**, Івано-  
Франківський національний медичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри неврології та нейрохірургії;

доктор медичних наук, **Кузнєцов Віктор Валерійович**, ДУ «Інститут  
геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», провідний  
науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку.

Захист відбудеться 01 вересня 2020 р. об 11:30 годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради К 61.051.09 в ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
(88000, м. Ужгород, пл. Народна, 3).

Із дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет» (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14).

Автореферат розісланий «29» липня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук

Качала Л.О.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Субарахноїдальний крововилив (САК) – прорив крові в субарахноїдальний простір – ділянку між арахноїдальною мембраною та м'якою оболонкою головного мозку, що найчастіше виникає спонтанно внаслідок розриву артеріальної аневризми чи артеріовенозної мальформації, рідше – має травматичний генез.

Близько 20 % усіх інсультів є геморагічними, з яких 6-8 % – припадають на субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву артеріальних аневризм (Kaptain G.J. et al., 2010; An S.J., Kim T.J., 2017). 10-15 % субарахноїдальних крововиливів є фатальними, тобто пацієнти помирають ще до надходження до медичного стаціонару (Perry J.J. et al., 2019). За останні кілька десятиліть частота інших типів інсультів зменшилася, проте захворюваність на САК не змінилася (Bossardi E., 2017).

Основною причиною нетравматичного субарахноїдального крововиливу є внутрішньочерепна мішкоподібна артеріальна аневризма. Близько 80-90 % випадків САК є наслідком їх розриву (Lawton M.T., Vates G.E., 2017). Щороку САК є причиною смерті і/або інвалідності 18,000 осіб у Північній Америці. У США витрати на лікування таких пацієнтів складають 1,75 млрд доларів на рік (Suarez J.I., Dijkland S.A., 2019). В Україні, згідно з епідеміологічними розрахунками, щороку фіксуються до 5 тисяч САК аневризматичного генезу, що значно перевищує показники у більшості країн Європи (Сапон Н.А., Никифорова А.Н., 2016).

Як правило, встановлення діагнозу субарахноїдального крововиливу базується на даних анамнезу, невідкладної комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку та/або люмбальної пункції, а вибір тактики лікування залежить від багатьох клінічних та радіологічних чинників і спрямований на попередження повторного розриву артеріальної аневризми та розвитку тяжких ускладнень.

Перші клінічні симптоми субарахноїдального крововиливу включають: виражений за інтенсивністю головний біль, нудоту та невпинне блювання, сплутаність свідомості й іноді судоми.

Для оцінки стану пацієнта із САК у всьому світі використовують уніфіковані шкали (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS), що дають змогу оцінити рівень свідомості та неврологічний дефіцит пацієнта, а також нейровізуалізаційні показники (Fisher scale: локалізація та розміри крововиливу, розміри аневризми), під час надходження до стаціонару та впродовж перебування в клініці (Connolly E.S. Jr. Et al., 2012; Rodríguez R. et al., 2015; Chiang V.L. et al., 2018).

У науковій літературі й досі не виділено чітких критеріїв (клінічних, радіологічних, нейровізуалізаційних), які б дали змогу прогнозувати ранній чи віддалений вихід пацієнта після субарахноїдального крововиливу. Вважається, що оцінка стану пацієнта за уніфікованими шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, шкала коми Глазго) при надходженні до стаціонару дає змогу обрати тактику подальшого лікування хворого, а нейровізуалізаційні характеристики можуть опосередковано свідчити про розвиток у подальшому деяких ускладнень САК (Rosen D.S., Macdonald R.L., 2005; Fung C. et al., 2016; McNamara D., 2018).

Низка досліджень вказує на важливість оцінки рівня свідомості пацієнта за шкалою коми Глазго (GCS) при надходженні до стаціонару, розміру аневризми, а також супутніх ускладнень (оклюзійної гідроцефалії, симптомного вазоспазму, набряку головного мозку) (Gotoh O. et al., 1996; Rahman M. Et al., 2010; Naval N.S. et al., 2014; Lawton M.T., Vates G.E., 2017). Інші автори вважають, що найбільш імовірними факторами швидкого якісного одужання хворих, крім рівня свідомості при госпіталізації, є відсутність внутрішньомозкової гематоми на КТ, відсутність зон інфарктів головного мозку та утримання від гемотрансфузії протягом перебування в стаціонарі (Pegoli M. et al. 2015). Однак дослідження предикторів якісного одужання пацієнтів після САК є поодинокими і чіткі фактори прогнозування раннього чи віддаленого виходу хворих не описані в протоколах надання медичної допомоги пацієнтам із субарахноїдальним крововиливом. Багато пацієнтів, що вижили в гострому періоді САК, у подальшому мають знижену якість життя, що пов'язано в основному з незадовільним станом свого здоров'я. Навіть у віддаленому періоді захворювання, після проведеного ефективного лікування, вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості (Schepers V.P. et al., 2017; Fertl E., 2018; Katati M.J. et al., 2018).

Визначення чинників, які впливають на перебіг субарахноїдального крововиливу, дозволить покращити надання допомоги таким пацієнтам, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відстроченого оперативного втручання (кліпування аневризми) або ендovasкулярного її закриття.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в межах планових комплексних наукових робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за номером державної реєстрації № 0116U005251 «Наукове обґрунтування моніторингу чинників, які впливають на здоров'я населення Закарпатської області та формування сучасного менеджменту в системі охорони здоров'я» (2016-2020 рр).

**Мета:** оптимізація прогнозування виходу після субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішкоподібної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку шляхом виявлення клінічних та діагностичних факторів, що впливають на перебіг захворювання, базуючись на комплексному клініко-параклінічному дослідженні.

#### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити гендерні та вікові особливості пацієнтів із САК.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу залежно від стану пацієнта за оцінними шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS) у дебюті захворювання.
3. Дослідити особливості перебігу захворювання залежно від нейровізуалізаційних показників (Fisher Scale, масивність крововиливу, локалізація аневризми).

4. Визначити вплив ускладнень САК (церебральний вазоспазм, гідроцефалія, повторний крововилив) на перебіг захворювання та процес подальшого одужання пацієнта.

5. З'ясувати клінічне значення епілептичного нападу в дебюті САК як можливого чинника незадовільного прогнозу.

6. Виявити лабораторно-інструментальні показники, які можуть бути маркерами несприятливого прогнозу для пацієнта із САК.

7. На основі даних спостережень розробити метод прогнозування раннього виходу після САК та алгоритм лікування таких пацієнтів.

8. Дослідити якість життя пацієнтів у віддаленому періоді субарахноїдального крововиливу та фактори, які впливають на цей показник.

**Об'єкт дослідження:** спонтанний субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву артеріальної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку.

**Предмет дослідження:** клінічні та нейровізуалізаційні показники у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом, ранній вихід пацієнтів із САК, якість життя пацієнта у віддаленому періоді захворювання.

**Методи дослідження:**

1. Клініко-анамнестичний: дослідження особливостей дебюту хвороби, перших клінічних симптомів, перебігу захворювання, наявності/відсутності ускладнень, супутні захворювання, оцінка за уніфікованими шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS, Fisher scale).

2. Психоневрологічний: оцінка неврологічного та психічного статусу пацієнта в ранньому та віддаленому періоді САК.

3. Нейровізуалізаційний: магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), КТ-ангіографія, селективна церебральна ангіографія – для вивчення характеру, локалізації та розмірів аневризми головного мозку, особливостей крововиливу.

4. Статистичний: статистична обробка отриманих результатів дисертаційної роботи проводилася за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6.0, а також програми Microsoft Office Excel 2007. Центральні тенденції нормально розподілених змінних описували як середнє арифметичне та стандартне відхилення у вигляді  $M \pm SD$ . Якісні показники характеризували абсолютною кількістю та частками, які виражали відсотками. Значущим вважали рівень  $p < 0,05$ . Використовували методи параметричного та непараметричного аналізу, визначення коефіцієнта взаємозв'язку якісних величин та показників Пірсона, показників асоціації (Phi) та контингенції (Contingency coefficient), а також коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом (Spearman Rank Order Correlations).

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі ретельної оцінки мультимодального впливу різних чинників на вихід пацієнта після САК підтверджено, що найбільший вплив на ранній вихід пацієнта мають розвиток симптомного церебрального вазоспазму та повторний розрив аневризми.

Уперше визначено, що нейровізуалізаційна шкала Fisher на рівні з іншими клінічними шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS) може бути високочутливим методом прогнозування раннього виходу пацієнтів після САК.

Уперше встановлено, що рівень сироваткової глюкози  $> 7,0$  ммоль/л та лейкоцитоз  $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$  є предикторами незадовільного прогнозу при САК.

Уперше встановлено, що епілептичний напад у дебюті захворювання є предиктором незадовільного виходу після САК, а саме чинником провокування повторного розриву аневризми та високої летальності в ранньому періоді.

Отримали подальший розвиток дослідження, спрямовані на оцінку якості життя пацієнтів після САК у віддаленому періоді за допомогою шкали SF36. Крім фізичного здоров'я, виявлено виражений вплив психоемоційних чинників на якість життя.

Розроблено та запатентовано шкалу прогнозування виходу після САК (Шкала комбінованої оцінки пацієнта – ШКОП), яка поєднує класичні шкали з урахуванням наявності/відсутності епілептичного нападу в дебюті захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано використання ШКОП як ефективного інструменту для оцінки прогнозу перебігу САК у неврології та нейрохірургії. Використання розробленої шкали комбінованої оцінки функціонального стану пацієнта із САК може сприяти вчасній корекції тактики лікування та попередженню повторного розриву аневризми до проведення хірургічного лікування.

Уперше запропоновано та запатентовано лікування гострого симптоматичного епінападу при САК у вигляді призначення таблетованої форми леветирацетаму в дозі 2000–3000 мг на добу з першого дня виникнення епілептичного нападу в дебюті, враховуючи вагу та видільну здатність нирок, проте уникаючи періоду титрації. Цей спосіб медикаментозного лікування розроблено з метою попередження повторного виникнення судом і повторного розриву аневризми.

**Впровадження результатів дослідження.** Застосування даного способу оцінювання прогнозу у пацієнта з субарахноїдальним крововиливом та призначення рекомендованої нами протисудомної терапії впроваджено на базі ряду медичних закладів, які надають невідкладну спеціалізовану допомогу даній когорті пацієнтів, а саме: Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології м.Ужгород (акт впровадження від 23 серпня 2018р.), Ужгородська міська клінічна лікарня (акт впровадження від 27 серпня 2018р.), КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м.Львова» (акт впровадження від 10 вересня 2018р.), Хустська районна лікарня (акт впровадження від 03 червня 2019р.) шляхом використання ШКОП для встановлення прогнозу при субарахноїдальному крововиливі та призначення леветирацетаму у дозі 2000–3000 мг/добу за наявності гострого симптоматичного епілептичного нападу в дебюті САК.

**Особистий внесок здобувача** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником було сформульовано мету, завдання та план дисертаційної роботи. Дисертантом цілком самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналітичний огляд сучасної літератури з обраної теми, розроблено алгоритм ведення пацієнта із САК,

виділено чіткі клінічні предиктори прогнозування виходу пацієнтів після САК. Автором особисто здійснено науковий аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, на основі чого сформульовано та обґрунтовано висновки дослідження. Розроблено та запатентовано комбіновану шкалу оцінки субарахноїдального крововиливу. Наведені у рукописі ідеї та дані повністю є інтелектуальними здобутками та напрацюваннями автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені: у школі клінічних нейронаук «Карпатські читання 2017» (Ужгород, 29 червня 2017 р.); на науково-практичній конференції неврологів України «Карпати» (Львів, 26-28 жовтня 2017 р. та 15-17 листопада 2018 р.); на засіданні Закарпатського осередку Асоціації нейрохірургів України (Ужгород, 4 жовтня 2018 р.); пленарному засіданні викладачів медичного факультету Ужгородського національного університету (Ужгород, 26 лютого 2019 р.); науково-практичній конференції «Психоневрологія ХХІ століття» (Львів, 1 квітня 2019 р.).

**Публікації.** Матеріали дисертації знайшли своє відображення у 10 публікаціях, а саме: 5 статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з яких 1 одноосібна), 1 стаття в іноземному виданні, 2 тези конференцій, 2 патенти.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 152 сторінках (з них 120 сторінок основного тексту) та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що нараховує 169 найменувань (14 вітчизняних та 155 іноземних). Роботу ілюстровано 27 таблицями (з яких 1 повністю займає площу сторінки) та 36 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

**Перший розділ «Сучасні уявлення про виникнення, перебіг та наслідки субарахноїдального крововиливу»** присвячено аналізу даних вітчизняної та іноземної наукової літератури щодо епідеміології, чинників ризику та перебігу цього захворювання, а також пошуку недостатньо досліджених чи дискутабельних даних прогнозування виходу після САК.

Показники захворюваності на САК значно відрізняються залежно від регіону, де проводились дослідження, і складають від 2 до 25 випадків на 100 000 населення (Sano H. et al., 2016). На відміну від інших видів інсультів, і досі не встановлено чітких потенційно коригованих факторів ризику розвитку САК. Наразі неможливо точно прогнозувати ймовірність виникнення аневризми чи розвитку САК, на відміну від інших цереброваскулярних захворювань.

Найбільш дослідженими чинниками прогнозування виходу після САК є рівень свідомості при госпіталізації та неврологічний дефіцит, оцінені за стандартними шкалами (шкала коми Глазго, Hunt-Hess Scale, WFNS). Використання цих шкал є найбільш простим індикатором виходу після САК (Class I; Level of Evidence B) (Connolly E., et al. American Heart Association Stroke Council, 2012). Так, 60-70 % пацієнтів із рівнем Hunt-Hess I-II мають хороший

прогноз, тоді як у хворих з рівнем Hunt-Hess III смертність складає 50 %, а з Hunt-Hess V – аж 90 % (Hunt W., Kosnik E., 1974). Проте, за даними низки досліджень (Fung C. et al., 2016; Schuss P. et al. 2016; Suarez J.I. et al., 2019), незважаючи на низький рівень за Hunt-Hess у дебюті захворювання, 40 % таких пацієнтів мають хороший прогноз, оцінений через рік після крововиливу.

Дещо менше вивченим є вплив ускладнень САК (гідроцефалія, вазоспазм, вторинна ішемія, повторний крововилив) на вихід після захворювання. Проте відомо, що найбільш небезпечним з них є повторний розрив аневризми, смертність при якому складає 80 %. Проте, незважаючи на високий ризик смерті в ранньому періоді САК та частоту цього ускладнення, в літературі та існуючих клінічних настановах немає чітко визначених предикторів повторного розриву аневризми.

На особливу увагу заслуговує факт виникнення симптоматичного епілептичного нападу в ранньому періоді САК. Незважаючи на те, що поширеність цього ускладнення, за різними даними, варіює від 6 % (De Marchis G.M., Pugin D. et al., 2016) до 28 % (Petridis A.K., 2017), до цього часу не проводились великі багатоцентрові рандомізовані дослідження, які б встановили зв'язок між цим клінічним фактором і прогнозом для пацієнта, а існуючі дані є досить дискутабельними. Також відсутні рекомендації щодо тактики лікування судомного синдрому у пацієнтів із САК.

Виявлення чинників, які впливають на перебіг субарахноїдального крововиливу, дозволить покращити надання допомоги цим пацієнтам, змінити алгоритм медикаментозного лікування, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відстроченого оперативного втручання, зменшить ризики розвитку ускладнень та незадовільного виходу після САК.

**Другий розділ «Матеріали і методи дослідження»** визначає дизайн та хід дослідження. Було обстежено 127 пацієнтів зі встановленим діагнозом субарахноїдального крововиливу різного ступеня тяжкості внаслідок розриву мішкоподібної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгорода із січня 2013 р. по грудень 2016 р. 114 пацієнтам було проведено оперативне лікування – кліпування мішкоподібної аневризми, у 13 випадках захворювання закінчилось летально до проведення хірургічного втручання.

Критерієм включення пацієнта в дослідження була наявність САК унаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, виявленого під час проведення комп'ютерної томографії та церебральної ангіографії.

Критеріями не включення в дослідження були доброякісний перимезенцефальний САК, виявлений на КТ та САК унаслідок розриву аневризми заднього півкільця артеріального кола головного мозку.

*Етичні норми.* Пацієнти були включені в дослідження за умови наявності добровільно підписаної інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології за Конвенцією Ради Європи «Про захист прав людини та людської



гідності у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS # 164)», Ов'єдо, 4 квітня 1997 р.

Для оцінки клінічного стану пацієнтів із САК використовували стандартні уніфіковані шкали (Hunt-Hess Scale, шкала коми Глазго, WFNS).

Усім пацієнтам у дебюті захворювання, за чинними протоколами надання невідкладної медичної допомоги хворим на САК, була зроблена КТ головного мозку (апарат SIMENS Somaton Emotion, 2009) не пізніше 24 год від дебюту захворювання. Нейровізуалізаційним критерієм тяжкості САК була оцінка первинної КТ головного мозку за шкалою Fisher.

Проведено аналіз гендерних, анамнестичних, клінічних та радіологічних даних цих пацієнтів.

Ранній вихід пацієнтів (при виписуванні зі стаціонару) оцінювали за шкалою виходу Глазго (Glasgow Outcome Scale). Ця шкала широко використовується в медицині та дозволяє оцінити якість життя пацієнта після перенесеного субарахноїдального крововиливу з урахуванням соціальної активності та залишкових психоневрологічних порушень.

Усіх пацієнтів було розділено на три основні групи з даними Glasgow Outcome Scale (рис. 1):

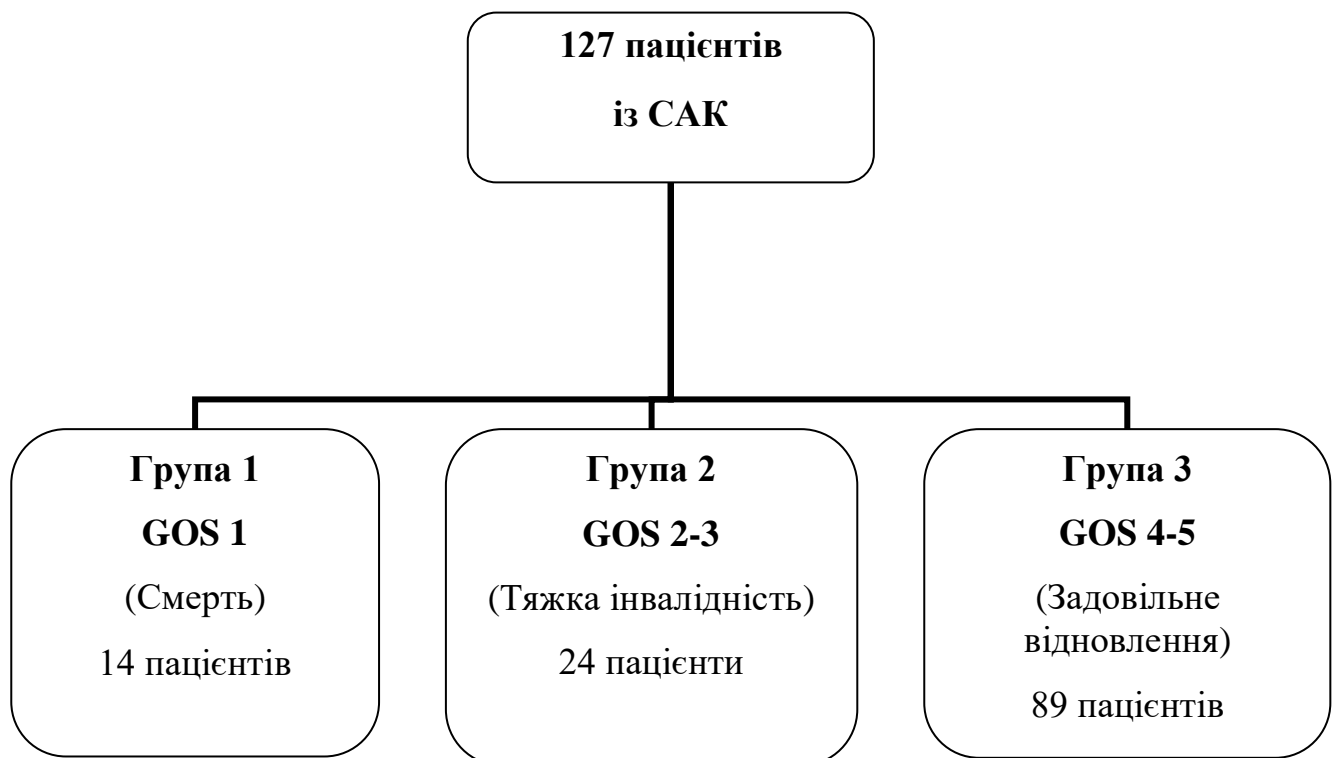


Рис. 1. Розподіл пацієнтів у досліджуваних групах, згідно з дизайном дослідження

Статистичний аналіз впливу клінічних, демографічних, нейровізуалізаційних показників на вихід після субарахноїдального крововиливу проводили в кожній групі окремо та порівнювали міжгрупові показники.

У віддаленому періоді САК (36,1 міс. ( $\pm 7,3$ )), частину пацієнтів, що дали згоду для участі в дослідженні (50 осіб), було оцінено за шкалою Бартел та уніфікованою шкалою якості життя SF 36.

**Статистична обробка** отриманих результатів дисертаційної роботи проводилася за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 6.0 і програми Microsoft Office Excel 2007. Центральні тенденції нормально розподілених змінних описували як середнє арифметичне та стандартне відхилення у вигляді  $M \pm SD$ . Якісні показники характеризували абсолютною кількістю та частками, які виражали відсотками. Значущим вважали рівень  $p < 0,05$ . Використовували методи параметричного та непараметричного аналізу, визначення коефіцієнта взаємозв'язку якісних величин та показників Пірсона, показників асоціації (Phi) та контингенції (Contingency coefficient).

**У третьому розділі** *«Вплив клінічних та нейровізуалізаційних критеріїв на вихід пацієнта після субарахноїдального крововиливу»* висвітлено аналіз впливу гендерних, анамнестичних, клінічних чинників та лабораторно-інструментальних відхилень на прогноз для пацієнта із САК.

У загальному задовільний ранній вихід спостерігався у 70 % пацієнтів, тяжка інвалідизація при виписуванні зі стаціонару – у 18,9 %, а летальність складала 11 %. Проведено статистичний аналіз основних клініко-інструментальних показників та порівняно їх між групами пацієнтів (GOS 1, GOS 2-3, GOS 4-5).

Середній вік у всіх трьох досліджуваних групах складав 50,3 ( $\pm 12,7$ ): 52,1 ( $\pm 11,9$ ) у жінок та 48,2 ( $\pm 13,3$ ) у чоловіків (наймолодший – 12 років, найстарший – 78 років). Найбільша захворюваність на САК у наших пацієнтів припадала на 5-6 декаду життя, що співпадає зі світовими даними. Співвідношення жінок та чоловіків 1,1 : 1 – 67 жінок та 60 чоловіків відповідно. Не виявлено чіткої залежності раннього виходу пацієнта після САК від віку ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,21$ ) чи статі ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,91$ ).

За даними комп'ютерної ангіографії та/або церебральної селективної ангіографії проведено аналіз локалізації мішкоподібних аневризм переднього півкільця артеріального кола головного мозку. Найчастіше до процесу були залучені передня сполучна артерія, середньомозкова та внутрішня сонна артерії (сегменти M1 та M2) (47,2 та 42,5 % відповідно), значно рідше виникали аневризми передньої мозкової та очної артерій (7 та 3,1 %).

При фізикальному обстеженні під час перебування в стаціонарі у 55 % пацієнтів виявлено артеріальну гіпертензію різного ступеня. В кожній групі частка таких пацієнтів складала майже половину. Хоча лише у 15,7 % (11 осіб) з них мали встановлений діагноз гіпертонічної хвороби до розриву аневризми. Згідно з нашими даними, немає взаємозв'язку між наявністю артеріальної гіпертензії у пацієнта та раннім виходом за GOS ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,38$ ).

При оцінці показників сироватки крові, таких, як гемоглобін, гематокрит, рівень лейкоцитів, тромбоцитів та глюкози сироватки крові, виявлено статистично достовірну різницю між групами щодо абсолютного рівня лейкоцитів та рівня глікемії, а саме: гіперглікемія  $> 7,0$  ммоль/л та ранній лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$ , що не пов'язаний із гарячкою, асоціювалися з гіршим виходом за GOS

( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$  та  $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ). Деякі дослідники вважають, що лейкоцитоз може бути незалежним предиктором розвитку вазоспазму у пацієнтів із САК (Van Assche E. et al., 2006). Проте ми не виявили кореляції між розвитком вазоспазму та рівнем лейкоцитозу ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,57$ ).

Для стандартизації клінічних показників стан усіх пацієнтів при надходженні до стаціонару оцінювали за валідизованими шкалами. Виявлено, що вищий бал за шкалами Glasgow Coma Scale, Hunt-Hess Scale та WFNS у дебюті САК є достовірним предиктором хорошого раннього виходу. Тоді як рівень III-V за Hunt-Hess Scale та WFNS та нижчий рівень свідомості асоціювались із високою летальністю ( $r = 0,50 - 0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Проте, за нашими розрахунками, найбільш виражений кореляційний зв'язок виявлено між показником виходу GOS та показниками за шкалою WFNS ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

При аналізі нейровізуалізаційних показників у досліджуваних групах виявлено статистично достовірну різницю між вираженістю САК за шкалою Fisher та раннім виходом за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ). В клінічній практиці ця шкала застосовується лише для класифікації вираженості субарахноїдального крововиливу за даними комп'ютерної томографії та прогнозу щодо розвитку симптомного вазоспазму (Rosen D.S., Macdonald R.L., 2007). На основі наших даних вважаємо, що нейровізуалізаційна шкала Fisher на рівні з клінічними шкалами може бути високочутливим предиктором прогнозу раннього виходу пацієнтів після САК.

Проведено аналіз частоти виникнення ускладнень САК у загальній групі пацієнтів. Виявлено, що поєднання кількох ускладнень достовірно збільшує ризик смерті у пацієнтів із САК ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

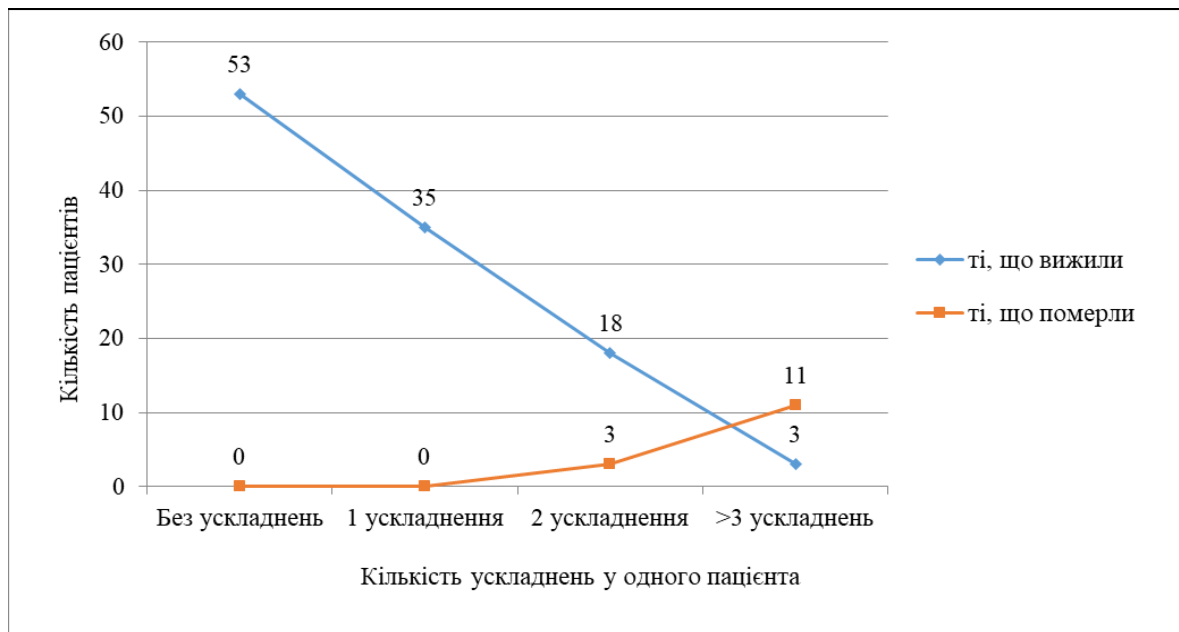


Рис. 2. Частота ускладнень САК у групі пацієнтів, що вижили, та померлих пацієнтів

Найчастішими ускладненнями у обстежених пацієнтів були: внутрішньомозкова гематома, крововилив у порожнину шлуночків мозку або їх поєднання, а також – симптомний вазоспазм. За отриманими даними, вони зустрічались у досліджуваній когорті хворих з однаковою частотою  $\sim 26,0\text{--}28,0\%$ . Рідше виникали оклюзійна гідроцефалія та повторний розрив аневризми ( $7,0 \pm 1,9$  та  $13,0 \pm 2,3\%$  відповідно). Проте із 16 випадків повторного крововиливу  $62,5 \pm 12,1\%$  закінчились летально. Тоді як летальність серед пацієнтів з іншими ускладненнями становила відповідно:  $19,3 \pm 7,2\%$  – симптомний вазоспазм,  $22,0 \pm 14,7\%$  – оклюзійна гідроцефалія,  $14,7 \pm 6,0\%$  – внутрішньошлуночковий крововилив,  $21,8 \pm 7,3\%$  – внутрішньомозкова гематома (рис. 3) Однак саме повторний крововилив унаслідок розриву аневризми є найбільш несприятливим фактором щодо прогнозу у пацієнтів із САК порівняно з іншими ускладненнями ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

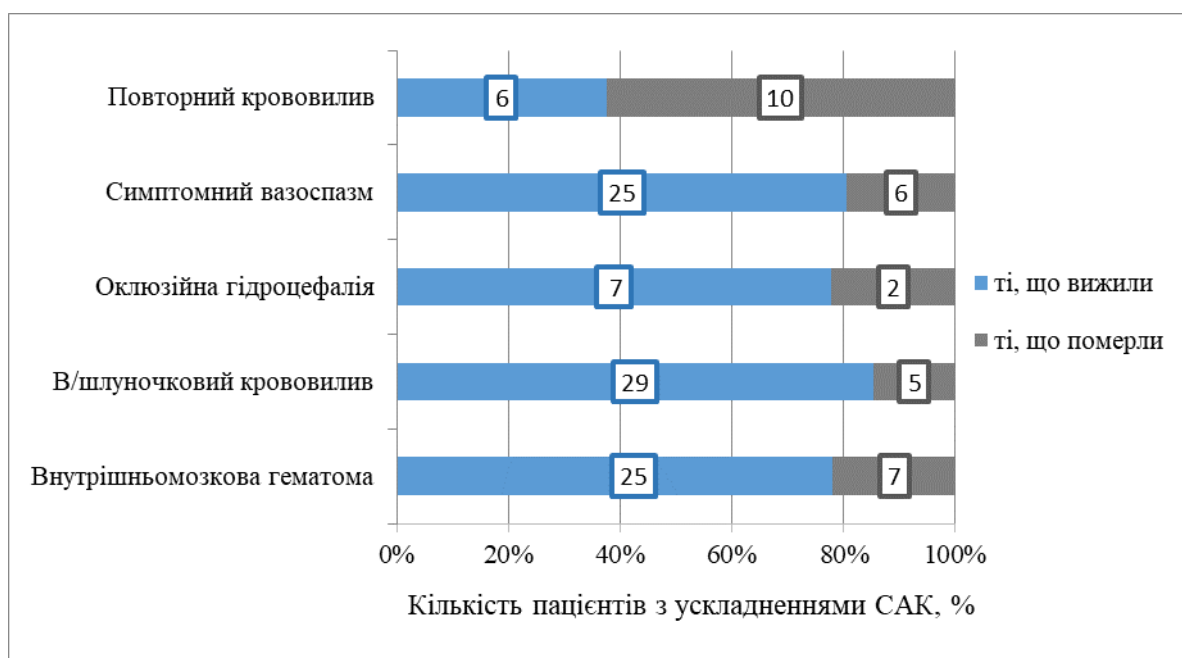


Рис. 3. Летальність серед пацієнтів з ускладненнями САК

Був проведений аналіз частоти ускладнень САК у трьох досліджуваних групах окремо відповідно до GOS. За нашими розрахунками, внутрішньомозковий крововилив виявляли у всіх трьох групах, який був однією з причин гіршого раннього виходу після САК ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$ ). Щодо наявності крові в порожнинах шлуночків головного мозку, то це ускладнення з майже однаковою частотою зустрічалося в групах померлих та пацієнтів з поганим відновленням після САК ( $35,71$  та  $37,50\%$  відповідно) і дещо менше у групі з хорошим виходом –  $22,47\%$ . Проте достовірного зв'язку між цим показником та раннім виходом пацієнта нами не виявлено ( $r = 0,10$ ;  $p = 0,24$ ). Розвиток оклюзійної гідроцефалії під час перебування в стаціонарі спостерігався у невеликої частини пацієнтів ( $7,0 \pm 1,9\%$ ), проте виявлено достовірну різницю між групами щодо її впливу на показник раннього виходу за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,003$ ).

У випадках симптомного вазоспазму визначено його значний вплив на вихід пацієнта. Він з високою частотою зустрічався в групі 1 (42,86 %) та групі 2 (54,17 %) і був причиною несприятливого виходу після САК у цих групах ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). Спираючись на отримані дані, можемо вважати, що таке ускладнення також є негативним прогностичним фактором і має бути вчасно скориговано з метою запобігання вторинним ішемічним змінам тканини головного мозку.

Повторний розрив аневризми асоціювався з високою летальністю (група 1) та незадовільним прогнозом щодо відновлення у групі пацієнтів, що вижили (групи 2 та 3) ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Рівень летальності в ранньому періоді у пацієнтів з повторним розривом аневризми склав 62,5%.

До того ж, при дослідженні кожного летального випадку окремо саме повторний субарахноїдальний крововилив став основною причиною смерті цих хворих. Отже, можна стверджувати, що кожен наступний розрив аневризми різко підвищує ризик смерті внаслідок САК.

При аналізі всієї серії спостережень виявлено, що у 13 пацієнтів із 127 спостерігалися епілептичні напади в гострий період захворювання. У кожного десятого пацієнта епілептичний напад був першим клінічним симптомом хвороби. Поширеність епілептичних нападів у загальній групі становила 10,2 %, тоді як у групі померлих (група 1) пацієнтів цей показник складав 35,7 %, що достовірно відрізнялося від пацієнтів, що вижили (груп 2 та 3) – 7,1 % ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,001$ ). Слід зазначити, що більшість летальних випадків була пов'язана з повторним судомним нападом і, як наслідок, повторним розривом аневризми. За результатами аналізу, у пацієнтів з повторним розривом аневризми судомні виникали в 31,25% випадків, а у групі без повторного розриву – у 7,21 % випадків ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ).

Загальна летальність у пацієнтів із САК становила 11 % (14 осіб зі 127). У групі пацієнтів, що не мали епілептичних нападів у дебюті САК (114 осіб), виявлено майже 8 % летальних випадків, тоді як у групі пацієнтів із судомами частка померлих складала 38,5 % (5 із 13 спостережень) ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ). Тобто, судомний напад у гострий період САК є одним із несприятливих факторів перебігу захворювання.

Питання рутинного призначення антиконвульсантів пацієнтам з САК та судомами в дебюті є недостатньо дослідженим. Відсутні рекомендації, які б спирались на рандомізовані клінічні дослідження. Через високу ймовірність повторного розриву аневризми при наступному судомному нападі вважаємо за доцільне невідкладне призначення таким пацієнтам протисудомної терапії. В Україні практикується короткочасне призначення антиконвульсантів (найчастіше карбамазепіну) хворим з епілептичними нападами при САК, проте, як правило, відсутній лабораторний контроль за його рівнем у плазмі крові. Первинне використання таблетованих форм антиконвульсантів є низькоефективним через те, що стабільна плазмоконтентрація препарату буде досягнута тільки через декілька днів, а ризик повторного розриву аневризми є найвищим у перші 48-72 год. Також слід враховувати, що низка традиційних антиконвульсантів (зокрема карбамазепін та фенobarбітал) має значні

міжмедикаментозні взаємодії, що не робить їх препаратами вибору для використання при САК. Нами запропоновано та запатентовано спосіб лікування гострого симптоматичного епілептичного нападу у вигляді призначення леветирацетаму в дозі 2000–3000 мг на добу для запобігання титрації, що важливо, оскільки ризик повторного розриву аневризми, а отже, і смерті найвищий у перші три доби. Лікування, на нашу думку, слід продовжувати до моменту ліквідації аневризми мікрохірургічним або ендovasкулярним шляхом.

**Четвертий розділ «Якість життя пацієнтів у ранньому та віддаленому періоді субарахноїдального крововиливу».** За даними літератури, 10-15 % субарахноїдальних крововиливів є фатальними, тобто пацієнти помирають ще до госпіталізації (Perry J.J. et al., 2019). 30 % тих, що вижили, в подальшому матимуть помірний чи виражений ступінь інвалідності (Lawton M.T., Vates G.E., 2017). Значна кількість пацієнтів, що перенесли САК, має знижену якість життя. Навіть у віддаленому періоді захворювання після проведеного ефективного лікування вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості (Katati M.J. et al., 2018). Частиною нашої наукової роботи було проведення дослідження якості життя пацієнтів у віддаленому періоді спонтанного субарахноїдального крововиливу та визначення впливу фізичних і психоемоційних симптомів і змін особистості на цей показник.

Зі 127 пацієнтів, що перенесли САК та отримали ефективне лікування, до нашого дослідження включено 50 осіб. Середня тривалість періоду після САК на момент оцінювання становила 36,1 міс. ( $\pm 7,3$ ). Співвідношення жінок і чоловіків – 1 : 1, а середній вік  $51,2 \pm 11,3$  року. Пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальник якості життя SF36 та оцінено їх стан за шкалою Бартел.

При порівнянні фізичного стану здоров'я на момент виписки зі стаціонару (шкала GOS) та у віддаленому періоді (шкала Бартел) ми виявили, що навіть у групі пацієнтів, котрі мали тяжку недієздатність та потребували сторонньої допомоги при виписуванні (GOS 3), віддалений вихід за Бартел виявився досить хорошим і складав у середньому  $81,6 \pm 21,8$  бала. Такий показник відповідає мінімальному обмеженню або й відновленню функцій (табл. 1). Однак у групі пацієнтів із GOS 5 віддалений вихід за Бартел був кращий ( $96,07 \pm 7,2$  балів) ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 1

**Порівняння раннього та віддаленого неврологічного дефіциту у пацієнтів після субарахноїдального крововиливу**

Glasgow Outcome Scale	N = 50	Бартел (SD*)
GOS 5	30	96,07 ( $\pm 7.2$ )
GOS 4	14	83,8 ( $\pm 23.01$ )
GOS 3	6	78.3 ( $\pm 21.6$ )

\* Шкала Бартел – SD - стандартне відхилення. Примітка: 45-50 балів – важка інвалідність; 50-75 балів – помірна інвалідність; 75-100 – мінімальне обмеження чи відновлення функцій.

При подальшому аналізі показників якості життя у віддаленому періоді САК (за шкалою SF36) ми отримали такі результати (рис. 4): у групі пацієнтів з хорошим раннім виходом GOS 5, фізичний та психологічний компонент здоров'я у віддаленому періоді був достовірно вищий, ніж у групі з  $GOS < 5$  ( $p = 0,01$ ). Проте в обох групах якість життя у віддаленому періоді була недостатньо задовільною і становила в середньому за всіма показниками  $< 75$  балів, при максимально можливому значенні 100 балів за рахунок як фізичного, так і психологічного стану, відчуття себе в соціумі, впливу на повсякденну діяльність (ПЗ, СФ, ЖА, рис. 4).

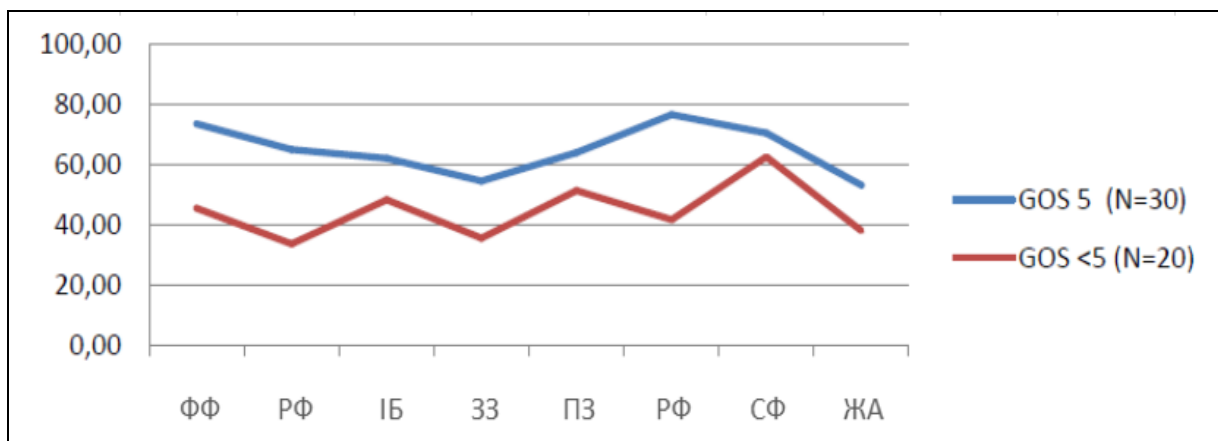


Рис. 4. Порівняння показників якості життя у віддаленому періоді САК у пацієнтів із різним раннім виходом (GOS 5/ GOS<5)

Клінічне значення цього дослідження полягає в тому, що виявлення та корекція психоемоційних симптомів у пацієнтів після САК є запорукою покращання якості їх життя у віддаленому періоді захворювання. Установлено, що клінічні характеристики САК або дані GOS при виписуванні зі стаціонару не є предикторами якісного життя пацієнта в подальшому. Виражений кореляційний зв'язок між психоемоційною сферою та загальним самопочуттям пацієнтів, дозволяє припустити, що проведення тестування пацієнтів із САК за шкалою якості життя, як у ранньому, так і у віддаленому періоді, має братися за стандарт у спеціалізованих центрах надання допомоги таким хворим, а діагностовані відхилення мають вчасно коригуватися за допомогою реабілітаційних, психотерапевтичних, а якщо потрібно, і медикаментозних заходів. Це значно покращить рівень життя не лише пацієнтів, але і їх родин.

**П'ятий розділ «Шкала комбінованої оцінки пацієнта як метод прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу».** Одним із завдань нашого дослідження було розробити метод прогнозування раннього виходу після САК. На основі власних спостережень вважаємо, що наявність епілептичного нападу в дебюті субарахноїдального крововиливу є чинником ризику незадовільного прогнозу. Нами запропоновано включити судомний напад у дебюті САК до рутинних методів прогнозування виходу додатково до стандартних шкал.

Розроблено спосіб прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу у вигляді шкали комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП), яка містить адаптовані показники шкали коми Глазго, шкал WFNS та Hunt-Hess, а також враховує наявність/відсутність судом у гострий період САК.

Пропонується оцінювати пацієнтів за восьмибальною шкалою (табл. 2).

Таблиця 2

**Шкала комбінованої оцінки пацієнта**

	I-II	III	IV-V
Hunt-Hess	0	1	2
WFNS	0	1	2
GCS	13-15 балів	10-12 балів	< 9 балів
	0	1	2
Судоми в дебюті	Відсутні		Наявні
	0		2

Примітка: 0 балів – прогноз позитивний; 8 балів – прогноз вкрай негативний

У кінцевому результаті пацієнт сумарно оцінюється від 0 до 8 балів, де 0 асоціюється із максимально позитивним прогнозом, а 8 – із різко негативним.

Клінічний стан усіх пацієнтів досліджуваної когорти ретроспективно оцінено за допомогою запропонованої шкали (ШКОП). Проведено порівняння між клінічними виходом пацієнтів за GOS і балами за ШКОП. Досліджено летальність серед пацієнтів залежно від оцінки за ШКОП. Детальні дані наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Летальність та показники виходу пацієнтів із САК залежно від кількості балів, набраних за ШКОП**

ШКОП	0-2	3-4	5-6	7-8
Летальність, %	3	22,2	70	100
Середній показник за GOS	4,30 ± 0,96	3,20 ± 0,94	1,50 ± 1,4	1,00 ± 0

Отже, чим вищий бал у пацієнта за ШКОП, тим вищий є відсоток летальності і, відповідно, нижчий показник GOS.

Серед пацієнтів із оцінкою 0-2 бали за ШКОП летальність становила 3%, тоді як у пацієнтів із оцінкою 7-8 балів за ШКОП – 100 % ( $p < 0,001$ ).

Проведено визначення середнього показника ШКОП залежно від клінічного виходу пацієнтів за GOS (рис. 5).



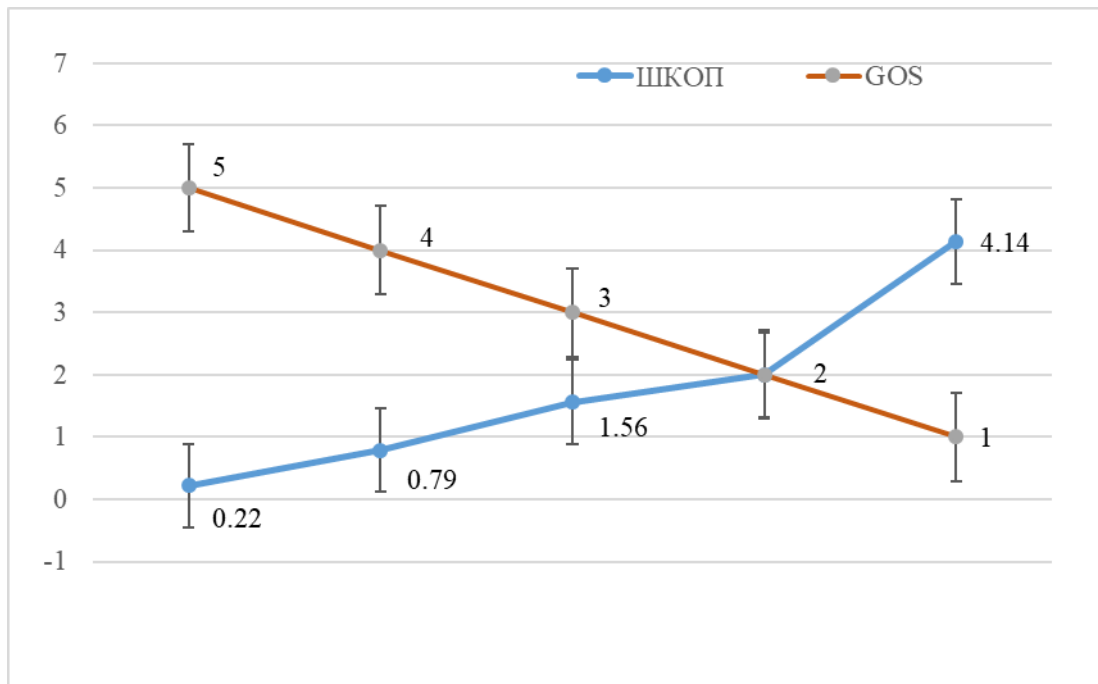


Рис. 5. Залежність виходу пацієнта за GOS відповідно до оцінки за шкалою ШКОП

Як видно з рис. 5, у пацієнтів з гіршими клінічним виходом за GOS середній показник ШКОП у групі наближається до 5. Тобто чим більший бал за ШКОП у пацієнта на момент госпіталізації, тим більша ймовірність негативного клінічного виходу (смерть, тяжка інвалідність).

При порівнянні ШКОП з іншими клінічними шкалами в прогнозуванні виходу пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом за GOS виявлено, що за силою кореляційного зв'язку вона не поступається існуючим валідизованим шкалам ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,005$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення, визначення та практичне застосування впливу низки клінічних та нейровізуалізаційних критеріїв, які є предикторами виходу після спонтанного субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку.

1. У структурі захворюваності на субарахноїдальний крововилив пацієнти молодого, найбільш працездатного віку (від 30 до 59 років) складають 72%. Майже у кожного десятого пацієнта захворювання закінчується фатально, а кожен п'ятий при виписці зі стаціонару має ознаки тяжкої інвалідизації і лише 70 % пацієнтів мають задовільний стан після проведеного лікування.

2. Стан пацієнта при госпіталізації, оцінений за клінічними шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS), є достовірним предиктором раннього виходу після САК. Вищий рівень (I-II) за оцінними шкалами в дебюті захворювання свідчить про сприятливий прогноз для пацієнта, тоді як рівень III-V за цими ж шкалами асоціюється з високою летальністю ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

3. Нейровізуалізаційну шкалу Fisher на рівні з іншими клінічними шкалами можна вважати високочутливим методом прогнозування раннього виходу пацієнтів після САК. Виявлено статистично достовірну залежність між вираженістю субарахноїдального крововиливу за шкалою Fisher (на первинній КТ головного мозку) та раннім відновленням за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ). Ступінь вираженості крововиливу Fisher I-II асоціюється з більш сприятливим одужанням, ніж ступінь Fisher III-IV.

4. Поєднання кількох ускладнень САК у одного пацієнта достовірно збільшує ризик смерті ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Наявність внутрішньомозкової гематоми на первинній КТ та симптомний церебральний вазоспазм є найбільш несприятливими факторами, що впливають на перебіг САК ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$  та  $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Повторний розрив аневризми є одним з основних предикторів смерті в ранньому періоді САК ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

5. Рівень сироваткової глюкози  $> 7,0$  ммоль/л ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ) та лейкоцитоз  $> 10,0 \times 10^9$ /л ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) є прогностичними ознаками несприятливого виходу із САК.

6. Епілептичний напад у дебюті субарахноїдального крововиливу є фактором незадовільного прогнозу. Так, у групі пацієнтів, що не мали епілептичних нападів у дебюті САК, спостерігалось майже 8 % летальних випадків, тоді як у групі пацієнтів із судомами частка померлих складала 38,5 % ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ).

7. Розроблена шкала комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП) є високочутливим інструментом прогнозування виходу після САК ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,005$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих даних описане практичне застосування методу прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу та профілактики деяких його ускладнень.

1. Для запобігання ризиків, пов'язаних з раннім періодом САК, та для прогнозування перебігу захворювання рекомендовано використання шкали комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП), яка поєднує наявність/відсутність епілептичного нападу у дебюті та стандартні шкали оцінки клінічного стану пацієнта (Glasgow coma scale, WFNS, Hunt-Hess scale).

2. Застосування методу профілактики повторних епілептичних нападів у пацієнтів із САК, що мали епілептичний напад в дебюті захворювання, може зменшити ризик несприятливого перебігу, а саме повторного розриву аневризми ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,001$ ). Рекомендовано призначення таблетованої форми леветирацетаму в дозі 2000-3000 мг на добу без періоду титрації та поступовим зменшенням дози після хірургічного лікування (мікрохірургічного/ендоваскулярного) аневризми. Метод застосовується додатково до стандартного алгоритму ведення пацієнта.

3. Сучасний діагностичний комплекс заходів при САК повинен включати проведення тестування пацієнтів за шкалою SF 36 (Quality of life) як у ранньому, так і у віддаленому періодах захворювання з метою виявлення та корекції психоемоційних порушень, що значною мірою впливають на показник якості життя пацієнта.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:*

1. Цьома ЄІ, Смоланка ВІ, Чомоляк ЮЮ, Студеняк ТО. Нетравматичний субарахноїдальний крововилив: клінічні симптоми – предиктори раннього виходу пацієнтів. *Science Rise: Medical Science*. 2017; 1(9):53-57. *(Дисертантом сформульована ідея та мета роботи, розроблено її методичні засади, здійснено узагальнення результатів дослідження, підготовано матеріали до друку).*

2. Цьома ЄІ, Смоланка ВІ. Показники якості життя пацієнтів у віддаленому періоді після перенесеного спонтанного субарахноїдального крововиливу. *Science of the XXI century: problems and prospects of researches*. 2017; № 3:44-47. *(Дисертантом особисто зібраний матеріал, проведений аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

3. Цьома ЄІ. Судомні напади при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі. *Український нейрохірургічний журнал*. 2018; № 2:12-17.

4. Цьома ЄІ, Студеняк ТО, Смоланка ВІ, Боровик ОІ, Цяпець СВ. Судомний напад у дебюті як ізольований предиктор незадовільного результату після спонтанного субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018; № 4(98):63-73. *(Дисертантом особисто проведений збір клінічного матеріалу та його статистичне опрацювання, узагальнення та описання результатів дослідження).*

5. Цьома ЄІ, Смоланка ВІ, Цяпець СВ. Аналіз раннього виходу у пацієнтів після субарахноїдального крововиливу в залежності від розвитку ускладнень. *Science Rise: Medical Science*. 2019; 6(33):37-42. *(Дисертантом здійснено узагальнення результатів дослідження, підготовано матеріали до друку).*

6. Цьома ЄІ, Смоланка ВІ. Вплив рівня свідомості та неврологічного дефіциту в дебюті субарахноїдального крововиливу на ранній вихід пацієнта. *Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Медицина*. 2019; № 2(60):31-36. *(Дисертантом особисто проведено літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження, підготовано матеріали до друку).*

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

7. Цьома ЄІ, Смоланка ВІ, Студеняк ТО. Матеріали науково-практичної конференції «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт»; Судомний напад в дебюті субарахноїдального крововиливу як ізольований негативний прогностичний фактор; 5-7 вересня 2018; Вінниця (Україна): Подільська асоціація нейрохірургів; 2018. С. 45. *(Дисертантом здійснено узагальнення та опрацювання результатів наукового дослідження, підготовано матеріали до друку).*

8. Студеняк ТО, Цьома ЄІ, Боровик ОІ. Матеріали ІХ міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції. Поширеність гострого симптоматичного епілептичного нападу в структурі субарахноїдального крововиливу; 22-23 квітня 2017 року, сан. «Квітка полонини». С. 350-353. *(Дисертантом здійснено збір клінічного матеріалу та проведено статистичне опрацювання даних).*

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

9. Цьома ЄІ, Студеняк ТО, Смоланка ВІ, Орос ММ, Боровик ОІ, винахідники; Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», патентовласник. Патент на корисну модель «Спосіб профілактики повторних судомних нападів у пацієнтів в гострому періоді субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми судин головного мозку». № 124904 від 25.04.2018.

10. Цьома ЄІ, Студеняк ТО, Смоланка ВІ, Орос ММ, винахідники; Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», патентовласник. Патент на корисну модель «Спосіб прогнозування клінічного виходу у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом». № 126053 від 11.06.2018.

## АНОТАЦІЯ

**Цьома Є. І. Клініко-діагностичні критерії прогнозування раннього виходу та віддалених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, Ужгород, 2020.

Дисертація присвячена виявленню чинників, які впливають на перебіг субарахноїдального крововиливу, що дозволить покращити надання допомоги цим пацієнтам.

Проведено аналіз клінічних даних 127 пацієнтів з САК аневризматичного генезу. З'ясовано вплив ряду клінічних та нейровізуалізаційних факторів на ранній прогноз у цих хворих.

Встановлено, що поєднання кількох ускладнень САК у одного пацієнта збільшує ризик смерті в ранньому періоді ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Внутрішньомозкова гематома та симптомний вазоспазм асоціюються з високим ризиком незадовільного виходу ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$  та  $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Повторний розрив аневризми є одним з основних чинників ранньої летальності в досліджуваній групі ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

Також виявлено, що рівень сироваткової глюкози  $> 7,0$  ммоль/л ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ) та лейкоцитоз  $> 10,0 \times 10^9$ /л ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) можуть бути предикторами гіршого прогнозу.

Вперше встановлено, що епілептичний напад у дебюті захворювання є предиктором несприятливого прогнозу перебігу САК ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ).

Розроблено шкалу комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП) з урахуванням наявності епілептичного нападу в дебюті захворювання, яка є ефективним інструментом для оцінки прогнозу перебігу САК ( $p < 0,001$ ). Запропоновано тактику лікування пацієнтів із САК залежно від наявності епілептичного нападу в дебюті.

Запропоновано комплексний підхід визначення ефективності лікування шляхом оцінки якості життя пацієнтів у віддаленому періоді САК.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив, предиктори виходу, епілептичний напад, шкала комбінованої оцінки пацієнта.

## АННОТАЦИЯ

**Цьома Е. И. Клинико-диагностические критерии прогнозирования раннего исхода и отдаленных последствий нетравматического субарахноидального кровоизлияния. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – Нервные болезни. – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», МОН Украины, Ужгород, 2020.

Диссертация посвящена выявлению факторов, влияющих на ход субарахноидального кровоизлияния, что позволит улучшить оказание помощи этим пациентам, создаст возможность идентифицировать группы пациентов для

раннего или отсроченного оперативного вмешательства (клипирования аневризмы) или эндоваскулярного ее закрытия.

В работе приведены теоретическое обобщение, определение и практическое применение клинических и нейровизуализационных критериев - предикторов выхода после спонтанного субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы переднего полукольца артериального круга головного мозга.

Был проведен анализ данных в 127 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы переднего полукольца артериального круга головного мозга. Выяснено влияние ряда клинических факторов на ранний прогноз для пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

Установлено, что сочетание нескольких осложнений САК у одного пациента увеличивает риск смерти в раннем периоде ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Наличие внутримозговой гематомы на инициальной КТ и симптоматический вазоспазм ассоциируются с высоким риском неудовлетворительного выхода ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$  и  $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Повторный разрыв аневризмы является одним из основных факторов ранней смертности в исследуемой группе ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

Также выявлено, что уровень сывороточной глюкозы  $> 7,0$  ммоль/л ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ) и лейкоцитоз  $> 10,0 \times 10^9$ /л ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ) могут быть предикторами худшего прогноза.

Впервые установлено, что эпилептический приступ в дебюте заболевания является важным фактором неудовлетворительного выхода после САК, а именно высокой летальности в раннем периоде ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ).

На основе этих наблюдений разработана и запатентована шкала прогнозирования выхода после САК (Шкала комбинированной оценки пациента - ШКОП), которая сочетает в себе классические шкалы с учетом наличия/отсутствия эпилептического припадка в дебюте заболевания. Также разработана тактика лечения и алгоритм ведения пациентов с САК в зависимости от наличия эпилептического приступа в дебюте заболевания.

Полученные результаты исследования позволяют рассматривать ШКОП как эффективный инструмент для оценки прогноза течения САК ( $p < 0,001$ ). Использование предложенной нами шкалы и метода противоэпилептической терапии может способствовать своевременной коррекции тактики лечения и предупреждения повторного разрыва аневризмы до проведения хирургического вмешательства.

У части пациентов оценено качество жизни в отдаленном периоде САК с помощью шкалы SF36. Ранний выход, оцененный по шкале Glasgow Outcome Scale (что является стандартом при выписке из стационара), указывает лишь на физическую составляющую здоровья и не учитывает психоэмоциональные нарушения и негрубый неврологический дефицит. По нашим данным, когорта пациентов, оцененная как GOS 5 при выписке из стационара, в отдаленном периоде имеет неудовлетворительное качество жизни. А пациенты с GOS  $< 5$  имеют еще более низкие показатели по шкале качества жизни SF 36.

Нами установлено, что клинические характеристики САК или данные GOS в раннем периоде заболевания не являются предикторами качественной жизни пациента в дальнейшем. Проведение тестирования пациентов с САК по шкале качества жизни, как в раннем, так и в отдаленном периоде, должно браться за стандарт в специализированных центрах оказания помощи таким больным, а диагностированные отклонения должны быть вовремя откорректированными с помощью реабилитационных, психотерапевтических и медикаментозных мероприятий, что является залогом улучшения качества жизни пациентов в дальнейшем.

**Ключевые слова:** субарахноидальное кровоизлияние, предикторы выхода, эпилептический приступ, Шкала комбинированной оценки пациента.

## ANOTATION

***Tsoma E. I. Clinical and diagnostic predictors of early and late outcome after nontraumatic subarachnoid hemorrhage. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.***

Scientific degree researching of Philosophy Doctor, speciality 14.01.15 – Neurology. – The Ministry of Education and Science of Ukraine, “Uzhhorod National University”, Uzhhorod, 2020.

Dissertation is devoted to the identification of factors which affect subarachnoid hemorrhage outcomes.

Analysis of clinical data was performed for 127 patients with SAH. The influence of a numerous of clinical and neuroimaging predictors on early prognosis was clarified.

We have found that the combination of several complications of SAH in one patient increases the risk of death in acute period ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). According to our observations, the presence of intracerebral hematoma on initial CT and symptomatic vasospasm were associated with an increased risk of poor outcome ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$  and  $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ , respectively). A repeated rupture of aneurysm was one of the main factors of the early mortality ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

It was found that serum glucose  $> 7,0$  mmol/L ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ) and leukocytosis  $> 10,0 \cdot 10^9/L$  ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ), may be the predictors of the poor prognosis.

It was established that epileptic seizure in SAH onset is a predictor of worse prognosis ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ).

A combined patient assessment scale (CPAS) has been developed. Presence of epileptic seizure in SAH onset was considered in this scale. CPAS is an effective tool for assessing SAH prognosis. New algorithm of onset epileptic seizure treatment was proposed.

An approach of treatment effectiveness evaluation has been considered by assessing the quality of life for patients in remote period of SAH.

**Key words:** subarachnoid hemorrhage, predictors of outcome, epileptic seizures, combined patient assessment scale.