

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЦЬОМА ЄВГЕНІЯ ІВАНІВНА**

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

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

14.01.15 - нервові хвороби

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_Цьома Є.І.

Науковий керівник:  
Смоланка Володимир Іванович  
доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2020

## 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.

В структурі цереброваскулярних захворювань геморагічний інсульт займає 20%, з яких 6-8% – це частка, що припадає на субарахноїдальний крововилив, внаслідок розриву артеріальних аневризм [22, 71]. 10-15% субарахноїдальних крововиливів є фатальними, тобто, пацієнти помирають ще до поступлення в медичний стаціонар [118]. Смертність внаслідок деяких ускладнень САК (наприклад, повторного розриву аневризми) сягає аж 80% [127]. Однак, не зважаючи на значну кількість досліджень, в клінічних рекомендаціях і досі не виділено чітких критеріїв (клінічних, радіологічних, нейровізуалізаційних), які б дали змогу прогнозувати ранній чи віддалений вихід пацієнта після субарахноїдального крововиливу. Значна кількість пацієнтів, що вижили в гострому періоді субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу, в подальшому мають знижену якість життя, що пов'язано, в основному, з незадовільним відчуттям власного здоров'я. Навіть у віддаленому періоді захворювання, після проведеного ефективного лікування, вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості [56, 72, 136].

Виявлення факторів, які впливають на перебіг цього захворювання та розвиток ускладнень дозволить покращити надання допомоги цим пацієнтам, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відстроченого оперативного втручання (кліпування аневризми) чи ендovasкулярного її закриття.

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

Було проведено аналіз цих даних у 127 пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м.Ужгород за період з 2013 по 2016 рік (включно). З'ясовано вплив різних чинників (внутрішньомозкової гематоми, симптомного вазоспазму, повторного розриву аневризми, артеріальної гіпертензії, лейкоцитозу та рівня глікемії) на ранній прогноз для пацієнта з субарахноїдальним крововиливом. А саме встановлено, що поєднання кількох ускладнень САК у одного пацієнта, збільшує ризик смерті в ранньому періоді ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Наявність внутрішньомозкової гематоми на ініційній КТ та симптомний вазоспазм асоціюється 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 факторів 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 в дебюті захворювання є важливим фактором незадовільного виходу після САК, а саме – високої летальності у ранньому періоді ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ). Поширеність епілептичних нападів в загальній групі пацієнтів становила 10,2%, тоді як в групі померлих цей показник складав 35,7%. Слід зазначити що більшість летальних випадків були пов'язані із повторним епілептичним нападом, і, як наслідок, повторним розривом аневризми. Дані літератури, щодо досліджень цього питання є дискутабельними і до цього часу не проводились великі багатоцентрові рандомізовані дослідження,

які б встановили зв'язок між цим клінічним фактором і прогнозом для пацієнта. Також відсутні рекомендації щодо тактики лікування судомного синдрому у пацієнтів з САК.

На основі цих спостережень нами вперше 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. Також розроблено тактику лікування та алгоритм ведення пацієнтів з САК в залежності від наявності епілептичного нападу в дебюті захворювання. Запропоновано та запатентовано лікування гострого симптоматичного епілептичного нападу у вигляді призначення леветірацетаму в дозі 2000-3000 мг на добу без періоду титрації, що є важливим, так як ризик повторного розриву аневризми, а отже і смерті, найвищий в перші три доби. Лікування, на нашу думку, слід продовжувати до моменту ліквідації аневризми мікрохірургічним або ендovasкулярним шляхом.

Практична цінність отриманих результатів полягає у тому, що ці дані дозволяють розглядати ШКОП, як ефективний інструмент для оцінки прогнозу перебігу САК. Винахід можна використовувати в неврології та нейрохірургії для прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу. Вважаємо, що використання розробленої та запропонованої нами шкали комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП) та методу протиепілептичної терапії сприятиме вчасній корекції тактики лікування та попередженню повторного розриву аневризми до проведення хірургічного лікування.

Також у частини пацієнтів оцінено якість життя у віддаленому періоді САК за допомогою шкали SF36. Ранній вихід, оцінений за шкалою Glasgow Outcome Scale (що є стандартом при виписці зі стаціонару), враховує лише фізичну складову здоров'я і є недостатнім, так як не враховує психо-емоційні порушення та негрубий неврологічний дефіцит. Згідно наших даних, когорта пацієнтів, оцінена як GOS 5 при виписці зі стаціонару, у віддаленому періоді має незадовільну якість життя, в тому числі і внаслідок психо-емоційної сфери, а

пацієнти з GOS<5 мають ще більш низькі показники за шкалою якості життя SF 36.

Нами встановлено, що клінічні характеристики САК або дані GOS при виписці зі стаціонару не є предикторами якісного життя пацієнта в подальшому. Тісний кореляційний зв'язок між психо-емоційною сферою та загальним самопочуттям пацієнтів, дозволяє припустити, що проведення тестування пацієнтів з САК за шкалою якості життя, як в ранньому, так і у віддаленому періоді, повинно братися за стандарт в спеціалізованих центрах надання допомоги таким хворим, а діагностовані відхилення вчасно коригуватися, за допомогою реабілітаційних, психотерапевтичних, а при потребі і медикаментозних заходів. Клінічне значення цього дослідження полягає в тому, що виявлення та корекція психо-емоційних симптомів у пацієнтів після САК є запорукою покращення їх якості життя у віддаленому періоді захворювання.

**Ключові слова:** мішководна аневризма, субарахноїдальний крововилив, предиктори виходу, судомний напад, клінічні шкали, шкала комбінованої оцінки 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.

## 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.

The hemorrhagic stroke takes 20% in the structure of cerebrovascular diseases. Near 6-8% belongs to subarachnoid hemorrhage, caused by arterial aneurysms rupture [22, 71]. 10-15% of subarachnoid hemorrhages are fatal, it means that patients die

before they were admitted to a hospital [118]. In other way, the mortality due to SAH complications (for example, repeated rupture of aneurysm) amounts more than 80% [127]. Nevertheless, despite a number of SAH- research groups, clinical guidelines still doesn't set out clear criteria (clinical, radiological, neuroimaging) which would predict an early and late patient's outcome after subarachnoid hemorrhage. A number of patients who have survived in acute period of subarachnoid hemorrhage subsequently have a reduced quality of life. Even in the long-term period of the disease, after effective surgical treatment, they indicate cognitive and emotional problems, impairment of life-efficiency, personality changes [56, 72, 136].

Investigation and identification of SAH outcome predictors could improve medical support to these patients and determine groups of patients for early or delayed surgical intervention (clipping or endovascular coiling).

This scientific work represents investigation, detection and practical application of clinical and neuroimaging criteria which could be the predictors of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Database included 127 patients with subarachnoid hemorrhage that were treated at the Regional Clinical Center for Neurosurgery and Neurology in Uzhgorod during 2013-2016. Extended analysis of the data was performed. The influence of various factors (intracerebral hematoma, symptomatic vasospasm, repeated rupture of aneurysm, arterial hypertension, leukocytosis and glycemia level) on the early patient's outcome after subarachnoid hemorrhage was determined.

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  $>10,0 \times 10^9/l$  ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ ), may be the predictors of the poor prognosis.

Also, it was found that seizure in SAH onset is an independent predictor of poor outcome ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ). The prevalence of epileptic seizures in the general group of patients was 10,2%, when fatal cases had onset seizure occurrence in 35,7%. We noted, that almost all number of fatal cases were associated with recurrent seizures and a repeated rupture of the aneurysm as a consequence. In addition, there is no literature data or large multicenter randomized trials that would establish a link between seizures in SAH onset and patient's outcome. Also, there are no clear recommendations for the seizure treatment in patients with SAH.

Considering on these observations we developed SAH outcome prognostic scale (Combined Patient Assessment Scale), which includes WFNS, Hunt-Hess Scale, Glasgow Coma Scale and seizure presence/absence in SAH onset. Also, the treatment algorithm was proposed. We have offered levetiracetam prescription 2000-3000 mg per day in case of onset seizures ignoring the titration period. This is important, because the risk of the repeated rupture of the aneurysm and the mortality is the highest during first 24-72 hours. In our opinion, AED should be continued until microsurgical or endovascular treatment of the aneurysm will be performed.

The practical value of this researching results consider that Combined Patient Assessment Scale is a possible prognostic method of the SAH outcome. The scale can be used in neurology and neurosurgery to predict the outcomes of subarachnoid hemorrhage. We suspect that the use of our combined assessment scale and AED prescription can prevent a repeated aneurysm rupture before surgical treatment.

At the long-term period after SAH a part of the patients were tested by SF36 - quality of life scale. The early outcome measurement by Glasgow Outcome Scale (which is standard at the hospital discharge), considers only the physical component of health and does not consider psycho-emotional problems and mild neurological deficits. According to our data, a cohort of patients, evaluated as GOS 5 during the discharge

from the hospital, has a poor quality of life in the long-term period after SAH, including psycho-emotional problems. Patients with GOS < 5 have even lower scores on the SF 36 quality of life scale.

We have found that the clinical characteristics of the SAH or high-scored GOS in early period are not the real predictors of high quality of life in the future. The correlation between the psycho-emotional components and the general health feelings in SAH patients suggests that testing by the quality of life scale should be standardized in medical centers and founded abnormalities should be corrected through the rehabilitation, psychotherapeutic methods and drug prescription. The detection and correction of psycho-emotional symptoms in patients after SAH is a key to improving their quality of life and the long-term outcome.

**Key words:** saccular aneurysm, subarachnoid haemorrhage, outcome predictors, onset seizure, clinical scales, combined patient assessment scale.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	12
ВСТУП.....	13
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВИНИКНЕННЯ, ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ.....	20
1.1 Епідеміологічні та клініко-патофізіологічні особливості перебігу субарахноїдального крововиливу.....	20
1.2 Сучасні клініко-неврологічні та діагностичні методи встановлення діагнозу субарахноїдального крововиливу.....	26
1.3 Клінічні шкали та прогнозування виходу після субарахноїдального крововиливу.....	30
1.4 Ускладнення субарахноїдального крововиливу як предиктори прогнозування виходу пацієнтів.....	34
1.5 Епілептичні напади в дебюті субарахноїдального крововиливу як найменш вивчений фактор прогнозу.....	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ КРИТЕРІЇВ НА ВИХІД ПАЦІЄНТА ПІСЛЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ.....	58
3.1 Вплив демографічних, функціонально-діагностичних та лабораторних показників на вихід пацієнта після перенесеного субарахноїдального крововиливу.....	58
3.2 Визначення впливу рівня свідомості та вираженості неврологічного дефіциту (за шкалами GCS, WFNS, Hunt-Hess та Fisher) на прогноз для пацієнта з субарахноїдальним крововиливом.....	67
3.3 Вплив ускладнень субарахноїдального крововиливу на ранній вихід пацієнта.....	75
3.4 Епілептичний напад в дебюті захворювання як предиктор	

несприятливого виходу після субарахноїдального крововиливу.....	89
РОЗДІЛ 4. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ В РАННЬОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ	102
РОЗДІЛ 5. «ШКАЛА КОМБІНОВАНОЇ ОЦІНКИ ПАЦІЄНТА» ЯК МЕТОД ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ.....	111
ВИСНОВКИ.....	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	122
ДОДАТКИ.....	141

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

<b>ЗМА</b>	задня мозкова артерія
<b>ЗСА</b>	задня сполучна артерія
<b>КТ</b>	комп'ютерна томографія
<b>КТА</b>	комп'ютерна ангіографія
<b>МА</b>	мішководна аневризма
<b>МРТ</b>	магнітно-резонансна томографія
<b>ПМА</b>	передня мозкова артерія
<b>ПСА</b>	передня сполучна артерія
<b>САК/аСАК</b>	субарахноїдальний крововилив/аневризматичний субарахноїдальний крововилив
<b>СМА</b>	середня мозкова артерія
<b>ТКДГ</b>	транскраніальна доплерографія
<b>ЦСА</b>	церебральна субтракційна ангіографія
<b>ШКОП</b>	шкала комбінованої оцінки пацієнта
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale (Шкала Коми Глазго)
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale (Шкала виходу Глазго)
<b>WFNS</b>	the World Federation of Neurological Surgeons Scale (Шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** 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 та/або артеріовенозної мальформації, або ж рідше травматичного генезу. В Міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКХ-10) субарахноїдальний крововилив віднесений до рубрики «Ураження судин головного мозку» і знаходиться під кодом I60.

Хоча субарахноїдальний крововилив складає лише 6-8% від усіх геморагічних інсультів, у 10-15% випадків він є фатальними, тобто пацієнти помирають ще до поступлення в медичний стаціонар [118]. Основною причиною спонтанного (нетравматичного) субарахноїдального крововиливу є внутрішньочерепна мішководна артеріальна аневризма. Близько 80% випадків САК є наслідком їх розриву [89]. За останні кілька десятиліть частота інших типів інсультів зменшилася, проте, захворюваність на САК не змінилася [26].

Щороку САК є причиною смерті і/або інвалідності 18,000 чол. в Північній Америці. В США витрати на лікування таких пацієнтів складають 1,75 млрд. доларів на рік [149]. Згідно з епідеміологічними розрахунками в Україні щороку відбувається до 5 тисяч САК аневризматичного генезу [7], що значно перевищує показники у більшості країн Європи [10].

В літературі і досі не виділено чітких критеріїв (клінічних, радіологічних, нейровізуалізаційних), які б дали змогу прогнозувати ранній чи віддалений вихід пацієнта після субарахноїдального крововиливу. Вважається, що оцінка пацієнта за уніфікованими шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, шкала коми Глазго) під час поступлення в стаціонар дає змогу частково прогнозувати подальший перебіг захворювання, а нейровізуалізаційні характеристики (наприклад, шкала Фішера – локалізація та розміри крововиливу, розміри аневризми), можуть опосередковано свідчити про розвиток в подальшому деяких ускладнень САК або впливати на

тактику лікування [33, 38, 128]. Ряд досліджень вказує на важливість рівня свідомості пацієнта за шкалою коми Глазго при поступленні в стаціонар, розміри аневризми, а також супутніх ускладнень (оклюзійної гідроцефалії, симптомного вазоспазму, набряку головного мозку) [61, 89, 121, 155]. Інші автори вважають, що найбільш імовірними факторами швидкого якісного одужання хворих, крім рівня свідомості при поступленні, є відсутність внутрішньопаренхімної гематоми на ініціальній комп'ютерній томографії, відсутність зон інфарктів головного мозку та утримання від гемотрансфузії протягом перебування в стаціонарі [116]. Однак, дослідження предикторів якісного одужання пацієнтів після САК є поодинокими і чіткі прогнозування раннього чи віддаленого виходу хворих не описані в протоколах надання медичної допомоги пацієнтам з субарахноїдальним крововиливом. Значна кількість пацієнтів, що вижили в гострому періоді субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу, в подальшому мають знижену якість життя, що пов'язано, в основному, з незадовільним відчуттям власного здоров'я. Навіть у віддаленому періоді захворювання, після проведеного ефективного лікування, вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості [56, 72, 136].

Таким чином, до теперішнього часу в літературі немає робіт, які б оцінювали та враховували весь комплекс факторів, що впливають на перебіг субарахноїдального крововиливу. Їх визначення дозволить оцінити прогноз для пацієнта з САК, покращити надання спеціалізованої медичної допомоги, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відстроченого оперативного втручання (кліпування аневризми) чи ендоваскулярного її закриття.

Дисертаційна робота «Клініко-діагностичні критерії прогнозування раннього виходу та віддалених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу» виконана в рамках 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** дисертаційної роботи: 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 з САК.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу субарахноїдального крововиливу в залежності від стану пацієнта за оціночними шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS) в дебюті захворювання.
3. Дослідити особливості перебігу захворювання в залежності 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 фактора незадовільного прогнозу.
6. Виявити лабораторно-інструментальні показники, які можуть бути маркерами несприятливого прогнозу для пацієнта з 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 факторів, які впливають на цей показник.

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

**Предмет дослідження:** клінічні та нейровізуалізаційні показники у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом, ранній вихід пацієнтів з 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 аневризм головного мозку, особливостей крововиливу.
4. Статистичний метод: статистична обробка отриманих результатів дисертаційної роботи проводилася за допомогою пакету 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 коефіцієнту 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.

Вперше 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.

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

Вперше встановлено, що епілептичний напад в дебюті захворювання є предиктором незадовільного виходу після САК, а саме фактором 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 психо-емоційних факторів 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, в неврології та нейрохірургії. Винахід можна використовувати в неврології та нейрохірургії для прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу. Використання розробленої шкали комбінованої оцінки функціонального стану пацієнта з САК (ШКОП) може сприяти вчасній корекції тактики лікування та попередженню повторного розриву аневризми до проведення хірургічного лікування.

Вперше запропоновано та запатентовано лікування гострого симптоматичного епінападу при САК у вигляді призначення таблетованої форми леветірацетаму в дозі 2000-3000 мг на добу з першого дня після виникнення епілептичного нападу в дебюті, враховуючи вагу та видільну здатність нирок,

проте, уникаючи періоду титрації. Даний спосіб медикаментозного лікування розроблено з метою попередження повторного виникнення судом та, в свою чергу, повторного розриву аневризми.

**Результати дослідження впроваджено на етапах виконання дисертаційного 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 2018 р.), Ужгородська міська клінічна лікарня (акт впровадження від 27 серпня 2018 р.), КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м.Львова» (акт впровадження від 10 вересня 2018 р.), Хустська районна лікарня (акт впровадження від 03 червня 2019 р.) 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 професором Смолянкою В.І. 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 з САК, виділено чіткі клінічні предиктори прогнозування виходу пацієнтів після САК. Автором особисто здійснено науковий аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, на основі чого сформульовані та обґрунтовані висновки дослідження. Розроблено та запатентовано комбіновану шкалу оцінки субарахноїдального крововиливу. Наведені у рукописі ідеї та дані є повністю інтелектуальними здобутками та напрацюваннями автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені на школі клінічних нейронаук "Карпатські читання 2017" (Ужгород,

29 червня 2017), науково-практичній конференції неврологів України «Карпати» (Львів, 26-28 жовтня 2017 та 15-17 листопада 2018), засіданні Закарпатського осередку Асоціації нейрохірургів України (Ужгород, 04 жовтня 2018), пленарному засіданні викладачів медичного факультету Ужгородського національного університету (Ужгород, 26 лютого 2019р.), науково-практичній конференції «Психоневрологія ХХІ століття» (Львів, 01 квітня 2019).

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

**Структура та обсяг публікації.** 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.

## **РОЗДІЛ 1**

### **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВИНИКНЕННЯ, ПЕРЕБІГ ТА НАСЛІДКИ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ**

#### **1.1. Епідеміологічні та клініко-патофізіологічні особливості перебігу субарахноїдального крововиливу**

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, або ж, рідше травматичного генезу.

В структурі всіх інсультів геморагічні займають близько 20%, з них субарахноїдальний крововилив складає 6-8% [22, 71]. Смертність від такого крововиливу в 30-денний строк після розриву аневризми складає 30-40% [127]. 10-15% субарахноїдальних крововиливів є фатальними, тобто, пацієнти помирають ще до поступлення в медичний стаціонар [118]. А серед тих пацієнтів, що вижили, 30% в подальшому матимуть помірний чи виражений ступінь інвалідності [89]. Значна їх кількість має незадовільну якість життя. Навіть у віддаленому періоді захворювання, після проведеного ефективного лікування, більшість пацієнтів вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості [72, 123]. За останні кілька десятиліть частота інших типів інсультів зменшилася, проте, захворюваність на САК не змінилася [26]. САК є причиною смерті і/або інвалідності 18,000 чол. в Північній Америці щороку. В США витрати на лікування таких пацієнтів щороку складають 1,75 млрд.долларів [149].

Цікаво, що захворюваність на САК є різною в різних країнах та регіонах [67]. Так, в США вона складає 10-15 нових випадків на 100,000 населення щорічно [142]. Набагато менша кількість випадків реєструється, наприклад, в Китаї (2 на 100,000) та Південній і Центральній Америці (4 на 100,000), тоді як дуже високий рівень захворюваності на САК відмічають в Фінляндії та Японії (19-23 на 100,000)

[67, 135]. Дані австралійського дослідження вказують на захворюваність в 26,4 на 100,000 населення, проте лише у пацієнтів віком >35 років [143]. Ймовірно, така різниця в показниках пов'язана з наявністю великих спеціалізованих центрів, що займаються питанням САК в розвинутих країнах та якістю статистичної обробки показників.

Проблема гострих порушень мозкового кровообігу є надзвичайно актуальною і в Україні, де протягом кількох десятиліть смертність внаслідок цереброваскулярних захворювань посідає друге місце у структурі загальної смертності населення, що значно перевищує показники у більшості країн Європи [10]. Згідно з епідеміологічними розрахунками в Україні щороку відбувається до 5 тисяч САК аневризматичного генезу [7]. Тобто, якщо враховувати загальну кількість населення України в 2016р. – 45 млн. чол., то захворюваність САК має становити близько 11,1 чол. на 100 000 на рік. Нажаль, чітких даних в вітчизняній літературі немає. Рівень смертності внаслідок субарахноїдального крововиливу протягом останніх двох десятиліть зростає. Найвищі показники зареєстровано у 2005 році – 3,6 на 100 тисяч населення. В порівнянні з 1999 роком, у 2013 році смертність внаслідок САК збільшилася на 27,12% [12]. Хоча, ймовірно, що такі показники пов'язані не стільки з дійсним зростанням захворюваності на САК, скільки з розвитком та впровадженням нових методів обстеження (СКТ/СКТ-ангіо) та можливості виявлення артеріальних аневризм головного мозку. Проте, незважаючи на покращення надання кваліфікованої медичної допомоги цьому контингенту хворих та поліпшення забезпечення медичних закладів комп'ютерними томографами та ангіографами, летальність внаслідок САК залишається високою. В той же час, за даними деяких великих оглядів літератури, у світі, протягом останніх 45 років, цей показник має тенденцію до зниження [22, 55].

Хоча у загальній популяції захворюваність вища серед жінок (співвідношення 3:2), проте, у молодому віці (до 40 років) САК частіше зустрічається у чоловіків [45, 94]. Ризик САК доведено вищий у третьому

триместрі вагітності і є причиною 6-25% материнської смертності в даному періоді [118, 153]. Захворюваність на САК зростає з віком, пік її припадає на п'яту декаду життя. Близько 80% САК виникає у пацієнтів віком 40-65 років, 15% – у віці 20-40 років. САК рідко зустрічається у дітей у віці до 10 років (0,5 % від усіх випадків у популяції) [22]. Люди всіх етнічних груп мають однакову частоту утворення інтракраніальних аневризм, проте ризик розвитку САК вищий у темношкірого населення [28, 82].

Основною причиною нетравматичного субарахноїдального крововиливу є внутрішньочерепна мішковидна артеріальна аневризма. Близько 80-90% випадків САК є наслідком їх розриву [89]. Цікаво, що за даними Американської асоціації нейрохірургії та ендovasкулярної хірургії, кожна п'ятидесята людина живе з нерозірваною внутрішньочерепною артеріальною аневризмою [37]. Поширеність асимптомних аневризм в популяції Європейських країн в середньому складає 2-5% від усього населення [32]. Ризик САК зростає при симптомному клінічному перебігові нерозірваної мозкової аневризми, наприклад, збільшення її розміру, об'ємної дії і при розташуванні її в ділянці галуження задньої сполучної артерії або у вертебробазиллярному басейні [49]. Нажаль, складність у верифікації нерозірваних аневризм у асимптомних пацієнтів майже унеможливорює попередження їх розриву [83]. Farnham J. та Camp N. в 2004 р. в журналі «Human Genetics» опублікували дані дослідження, в якому вказують на спадковий характер захворювання, у випадках, якщо двоє і більше родичів першої лінії мають внутрішньочерепну аневризму. В таких сім'ях верифіковано локус 7q 11 хромосоми, що визначає схильність до утворення аневризм [53]. Також, перенесений САК серед прямих родичів у поєднанні з певними генетичними синдромами, такими як аутосомно-домінантний полікістоз нирок та синдром Елерса-Данлоса IV типу можуть бути факторами ризику САК [27, 29]. Лише у таких випадках є зміст проводити обстеження всім членам родини, з метою пошуку та верифікації аневризми [27, 29].

Згідно з отриманими нещодавно даними кількох груп авторів, визначено ще деякі додаткові фактори ризику розвитку САК [52, 54, 55, 95]:

- Розрив аневризми переднього півкільця Вілізієвого кола частіше відбувається у віці < 55 років, розрив аневризми задньої сполучної артерії частіше стається у чоловіків.

- Розмір аневризми, яка розірвалась, був більшим у пацієнтів, які хворіли на артеріальну гіпертензію та курили, ніж у тих, хто мав лише один із цих факторів ризику.

- Суттєві стресові події, такі, як фінансові або юридичні проблеми протягом попереднього місяця можуть збільшити ризик САК.

- Розмір аневризми > 7 мм є доведеним фактором ризику її розриву.

- До модифікуючих факторів ризику САК відносять артеріальну гіпертензію, тютюнопаління, зловживання алкоголем, а також вживання симпатоміметичних наркотиків (кокаїн та ін.) та оральних контрацептивів.

Отже, враховуючи все вищевказане, можна зробити висновки, що факторами ризику САК аневризматичного генезу може бути широкий спектр як генетичних, так і набутих чинників. Проте, і досі неможливо точно прогнозувати виникнення/наявність аневризми чи розвиток САК, на відміну від інших цереброваскулярних захворювань.

Фактори, що впливають на виникнення аневризми, збільшення їх розмірів та ризик розриву продовжують досліджуватися науковцями. Аневризми – це частіше набуті локальні вип'ячування судин, пов'язані з гемодинамічним перепадом в стінках артерій у точках їх біфуркації та вигинах [63]. Мішковидні або «ягідні» аневризми є специфічними для внутрішньочерепних артерій. Їх стінки не мають зовнішньої еластичної пластинки. Додатковою особливістю є те, що вони розміщуються вільно в субарахноїдному просторі і не підтримуються ніякими іншими сполучнотканинними елементами [63].

Аневризми зазвичай виникають у термінальних відділах внутрішньої сонної артерії та ділянках розгалуження великих церебральних артеріях у передній

частині Вілізієвого кола. В 40% випадків – це аневризми передньої сполучної артерії та передньої мозкової артерії. Дещо рідше (30%) зустрічаються аневризми внутрішньої сонної артерії [1]. За даними Farnham, у чверті пацієнтів виявляють множинні аневризми, особливо, коли існує спадкове підґрунтя [53].

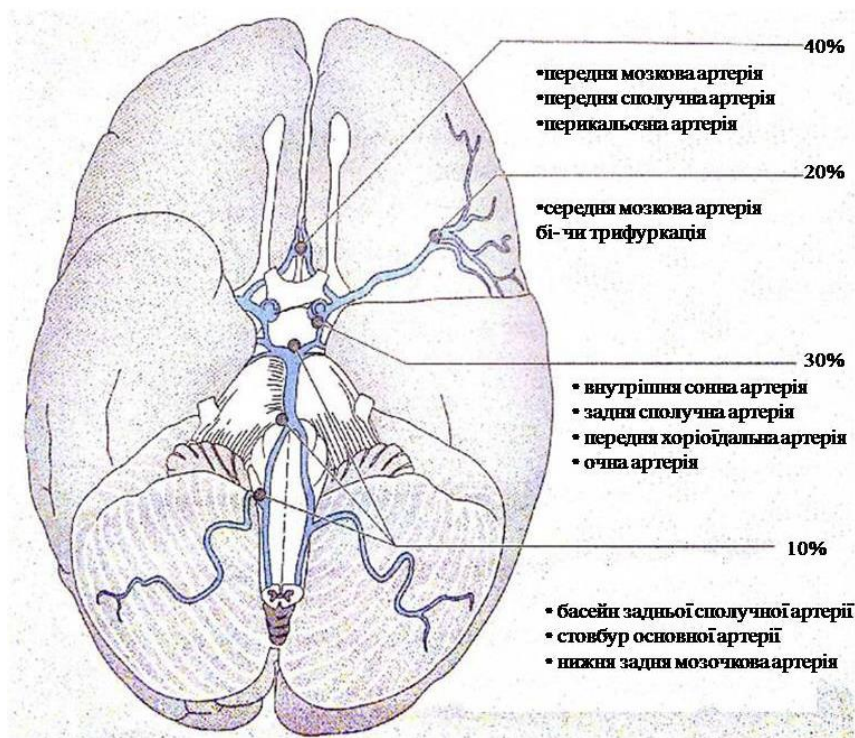


Рис.1.1. Найчастіша локалізація артеріальних церебральних аневризм ( за Берлит П. Неврологія. 2010)

Ранні попередники аневризм – це малі дефекти в середній частині стінки (tunica media) артерій. Вважається, що ці дефекти розширюються в результаті гідростатичного тиску та турбулентності кровотоку, що є найбільшим в ділянках біфуркацій. Зрілі аневризми мають дефект медіального шару, заміщений сполучною тканиною і витончену або відсутню еластичну пластину.

Є дані, що запальний процес також може відігравати важливу роль у патогенезі та збільшенні розмірів внутрішньочерепних аневризм [83]. Серед важливих медіаторів запалення виділяють наступні: ядерний фактор (к-легкий ланцюговий підсилювач) В-активних лімфоцитів (NF-κB), фактор некрозу пухлин, макрофаги і активні форми кисню. В японському дослідженні Aoki T. 2008 р., що проводилось на щурах, встановлено, що інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил-

коензим А-редуктази (статини) і блокатори кальцієвих каналів можуть затримати формування аневризми інгібуванням NF-κB (фактору некрозу) та шляхом залученням інших механізмів [24].

Мозкові аневризми класифікуються як за розміром, так і за формою. Малі аневризми мають діаметр менше 15 мм. Більші аневризми класифікуються як великі (від 15 до 25 мм), гігантські (від 25 до 50 мм) і супергігантські (більше 50 мм) [72]. Найпоширенішою формою церебральної аневризми є мішкоподібна або «ягідна», що виглядає як округле вип'ячування стінки артерії. Фузіформні або «веретеноподібні» аневризми представляють собою розширення сегмента артерії навколо всієї кровоносної судини. Вони розриваються рідше, ніж мішкоподібні [169]. Мікроаневризми, також відомі як аневризми Шарко-Бушара, зазвичай зустрічаються у невеликих кровоносних судинах (менш ніж 300 мкм в діаметрі), найчастіше вони утворюються в лентикулостріатних судинах базальних гангліїв і пов'язані з хронічною гіпертензією. Аневризми Шарко-Бушара є поширеною причиною паренхіматозних крововиливів. Мішкоподібні аневризми діаметром 5 мм або менше мають ризик розриву 2% протягом життя, тоді як 40% тих, що мають діаметр 6-10 мм – вже розірвані під час постановки діагнозу САК [121]. Ймовірність розриву аневризми залежить від пружності її стінки, а пружність залежить від радіуса аневризми та градієнту тиску крові через стінку судини. Проте, прогнозування можливого збільшення їх у розмірах та передбачення розриву залишається складним. Деякі науковці вважають, що великі аневризми (більше 8 мм в діаметрі), виявлені під час магнітно-резонансної томографії, з часом мають тенденцію до збільшення, що передбачає більш високий ризик їх розриву [83]. Деякі особливості будови (морфології) аневризми, наприклад, неправильна форма, співвідношення висоти та ширини аневризми до розмірів її шийки > 1.6 корелювали з високою імовірністю її повторного розриву в перші 24 години після першого крововиливу [169]. Dhar S. та співавтори вважають, що не лише розміри, але й локалізація аневризми має значення в прогнозуванні її розриву. У їх дослідженні, аневризми передньої сполучної артерії середнім

діаметром 2 мм, розривалися вдвічі частіше, ніж аневризми такого ж діаметру в басейні внутрішньої сонної артерії [49].

## **1.2. Сучасні клініко-неврологічні та діагностичні методи встановлення діагнозу субарахноїдального крововиливу**

Ознаки та симптоми САКу є різноманітними: від непомітних продромальних симптомів до вираженої клінічної картини. До продромальних симптомів відносять головний біль (48%), головокружіння (10%), біль в очниці (7%), диплопія (4%), тимчасовий епізод втрати зору (4%) [155, 156].

Частина пацієнтів вказує на головний біль сильної інтенсивності, що виник за 2-8 тижнів до великого крововиливу – так званий “попереджувальний крововилив”. Дослідження, що включало 1752 пацієнтів з САК внаслідок розриву аневризми, показало, що 340 з них (19.4%) відмічали ознаки “попереджувального крововиливу” [86]. Причинами продромальних симптомів найімовірніше є: невелике просочування крові через стінку аневризми, мас-ефект самої аневризми або ж міграція емболів з тромбу, утвореного в порожнині аневризми та транзиторні ішемічні атаки, як наслідок цього. За даними деяких авторів продромальні симптоми виникають від 10 до 50% випадків САК за 10-12 днів до власне розриву аневризми, проте як пацієнти, так і лікарі залишають їх без уваги, аж до розвитку власне субарахноїдального крововиливу [89, 155]. Провокуючим фактором розриву аневризми може бути фізичне напруження, проте у 30-40% випадків САК розвивається в стані спокою [73].

Класичним симптомом САК є «громоподібний головний біль», що описується пацієнтами, як «удар по голові», або ж «найсильніший, який був за все життя» і розвивається від декількох секунд до декількох хвилин, що іноді, необхідно диференціювати з першим нападом мігрені [155]. Цей біль також є пульсуючим і часто іррадіює від потиличної ділянки догори. Проте, в 1/3 пацієнтів головний біль не вкладається в ці характеристики, тому в 1 з 10 САК діагностується з запізненням [117]. Наприклад, до 1985 року помилковий діагноз встановлювався приблизно у 64% випадків САК, а за останніми даними цей

показник становить близько 12% [80]. Ймовірність смерті чи глибокої інвалідності, у пацієнтів з недіагностованим вчасно субарахноїдальним крововиливом, зростає в 4 рази протягом наступного року [80]. Також, частими є інші загально мозкові симптоми, такі як блювання та нудота внаслідок подразнення менінгеальних оболонок, ригідність м'язів потилиці, фото- та фонофобія, сильний біль в шийї, спині та обох нижніх кінцівках. Вони виникають у 77-80% випадків [155].

Perry J. та Stiell I. описали 7 клінічних характеристик, що тісно пов'язані з субарахноїдальним крововиливом або так звані «червоні прапорці», які дають змогу запідозрити САК [117]:

- вік пацієнта >40 років
- факт втрати свідомості
- скарги на біль голови та/або шийї вираженої інтенсивності, що виник вперше в житті, ригідність м'язів потилиці
- дебют захворювання під час фізичного навантаження чи натужування
- пацієнт доставлений в стаціонар бригадою ШМД
- блювання
- діастолічний артеріальний тиск  $\geq 100$  мм рт. ст. або систолічний артеріальний тиск  $\geq 160$  мм рт. ст., при поступленні в стаціонар.

Близько у половини пацієнтів відмічається лише легке або помірне підвищення артеріального тиску. Однак, артеріальний тиск у таких пацієнтів може стати лабільним, оскільки збільшується внутрішньочерепний тиск (ВЧТ). Внаслідок сильного больового синдрому, протягом кількох днів після крововиливу, можливе виникнення синусової тахікардії. Підвищення температури тіла є, як правило, вторинним, внаслідок розвитку хімічного асептичного менінгіту, через подразнення менінгеальних оболонок продуктами розпаду крові. Гіпертермія найчастіше розвивається починаючи з четвертого дня після дебюту САК, оскільки саме в цей період відбувається резорбція крові в субарахноїдальному просторі [86]. Дослідження очного дна може виявити

вторинний набряк дисків зорових нервів через підвищення ВЧТ. Субхіалоїдні крововиливи в сітківку виявляють у 20-30 % хворих – це невеликі округлі геморагічні пропитування поблизу зорових нервів [22].

У частини пацієнтів (45%) в дебюті захворювання розвивається лише раптова транзиторна втрата свідомості, проте в 10% спостережень пацієнти знаходяться в комі кілька днів після дебюту, що залежить від важкості крововиливу [26, 149]. Ряд авторів вказує на чітку залежність рівня свідомості пацієнта за шкалою GCS при поступленні та прогнозуванням виходу пацієнта після субарахноїдального крововиливу [129, 130, 146].

У частини пацієнтів з САК може виникнути фокальний неврологічний дефіцит. Так, параліч черепно-мозкових нервів разом з частковою ретроградною амнезією виявляють у 25% хворих [89]. Найчастіше виявляють ураження окорухового нерва з іпсилатеральним мідріазом або без нього, що є, результатом розриву аневризми задньої сполучної артерії. Порушення функції відвідного нерва зазвичай відбувається за рахунок збільшення ВЧТ, а не як справжня ознака локалізації аневризми чи крововиливу. Втрата зору на одне око може бути спричинена аневризмою офтальмічної артерії, що стискає іпсилатеральний зоровий нерв. Геміпарез, афазія, неглект (ігнорування половини простору) виникає внаслідок розриву аневризми середньої мозкової артерії (СМА), вторинної ішемії або гіперперфузії в цій судинній ділянці. Моторний дефіцит виникає у 10-15% хворих, як правило, внаслідок розриву аневризм середньої мозкової артерії [22]. Проте, у 40% хворих відсутні ознаки чіткої латералізації, чи співпадіння симптомів зі стороною локалізації аневризми [26].

Епілептичні напади в гострій фазі захворювання виникають у 6-25% пацієнтів і є наслідком раптового підвищення внутрішньочерепного тиску та безпосереднього подразнення кров'ю кори головного мозку [20]. В деяких випадках вони можуть бути першим клінічним симптомом САК, чи виникати одночасно з «громоподібним» болем голови. Статистичні дані щодо поширеності та значимості цього симптому значно різняться між різними дослідницькими

групами. Зв'язок між епілептичними нападами в дебюті та прогнозом для пацієнта з САК також залишається нез'ясованим. Деякі науковці не знаходять зв'язку між цим фактором та загальним виходом із захворювання [35, 39, 42, 43, 44, 59]. В той же час, інші розглядають судоми як ізольований предиктор несприятливого прогнозу [31, 36]. В літературі ми не знайшли рандомізованих досліджень по профілактиці чи лікуванню судомного синдрому при субарахноїдальному крововиливі, що дозволяє зробити висновок, що судоми є одним з найменш досліджених клінічних проявів САК.

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

«Золотим стандартом» діагностики САК залишається КТ головного мозку без контрастного підсилення. Чутливість КТ у перші 3 дні після САК залишається високою (наближена до 100%) [26]. Через 5-7 днів, частота негативних результатів КТ різко збільшується, і часто необхідне проведення спинномозкової пункції, яка може виявити ксантохромію ліквору [112].

Для виявлення власне аневризми найчастіше застосовують комп'ютерну ангіографію (КТА). Однак, для верифікації аневризм малих розмірів (< 3 мм) КТА є недостатньо чутливим методом. У таких випадках при САК необхідне виконання церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА) [69, 162]. В цілому, проведення КТА для оперативного лікуванні аневризми шляхом мікрохірургічного кліпування шийки вважається достатнім, але при ендovasкулярному виключенні аневризми використання лише КТА-діагностики є суперечливими [17].

В дослідженні Lubicz B., опублікованому в American Journal of Neuroradiology, у 95,7% пацієнтів з САК вибір певного виду лікування

(мікрохірургічного або ендоваскулярного) визначався на основі результатів КТА [98]. Лише у 4,4% пацієнтів метод КТА не дав достатньої інформації для визначення оптимального виду оперативного лікування, таким пацієнтам було призначено ЦСА; у 61,4% випадків була проведена ендоваскулярна операція на основі результатів КТАг, при цьому успішна облітерація аневризми спіралями була досягнута в 92,6% спостережень. Автори прийшли до висновку, що КТА на 64-зрізовому сканері є точним діагностичним інструментом для виявлення аневризми, а також дозволяє прийняти рішення про вибір мікрохірургічного або ендоваскулярного методу для виключення аневризми.

Отже, основним завданням візуалізаційних методів при підозрі на САК є його підтвердження, визначення причини (а саме, наявності та локалізації аневризми) та вибір тактики подальшого хірургічного лікування на основі цього.

### **1.3. Клінічні шкали та прогнозування виходу після субарахноїдального крововиливу**

Велика кількість наукових робіт присвячена розвитку уніфікованого клінічного оцінювання пацієнтів із САК. Метою оцінюючих шкал є визначення тяжкості початкового неврологічного дефіциту, забезпечення прогнозування виходу пацієнтів після САК, вибору тактики лікування та стандартизації обстеження пацієнта в медичних центрах в т.ч. і з метою наукового дослідження.

В даний час найчастіше використовуються дві клінічні градаційні шкали оцінки пацієнта в дебюті САК та при динамічному спостереженні за ним: Шкала Ханта-Хесса (Hunt-Hess Scale) та Шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів (the World Federation of Neurological Surgeons Scale – WFNS) [33, 128]. В першу чергу ці шкали дають змогу обрати строки проведення оперативного втручання. Згідно рекомендацій Американської асоціації серця та інсульту, використання шкал Hunt-Hess та WFNS в дебюті захворювання, є найбільш простим індикатором виходу після САК (Class I; Level of Evidence B) [38].

Перша шкала оцінки тяжкості САК була запропонована Хантом і Хесом (Hunt-Hess Scale) в 1968 р. [64]. Вона призначена для оцінювання хворих в

гострому періоді субарахноїдального крововиливу та прямо корелює з виживаністю пацієнтів [64]. Так, 60-70% пацієнтів з 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%. Тобто, чим вище рівень за шкалою Hunt-Hess в дебюті САК, тим кращий вихід пацієнта. Ступінь ураження за цією шкалою визначає також тактику ведення пацієнта з цією патологією. Вважається, що пацієнти з рівнем за Hunt-Hess I-III – це кандидати для раннього хірургічного втручання ( < 72 год від дебюту). Тоді як пацієнти з Hunt-Hess IV-V мають поганий прогноз щодо перебігу та виходу з САК та потребують стабілізації стану до рівня II-III для подальшого оперативного лікування [65]. Проте, деякі автори рекомендують більш агресивну тактику щодо таких пацієнтів, а саме – раннє кліпування та ендоваскулярне виключення аневризми [139]. Ця думка виникла на основі того, що по-перше, за даними ряду досліджень, кількість пацієнтів з рівнем Hunt-Hess IV-V є досить великою і складає 20-30% усіх САК [60, 139, 149, 166]. По-друге, ці ж дослідження показали, що незважаючи на низький рівень за Hunt-Hess в дебюті захворювання, аж 40% з них мають хороший прогноз при оцінці через рік після крововиливу.

Численні дослідження намагалися виявити інші додаткові прогностичні показники у пацієнтів з САК, для більш прицільного відбору пацієнтів до оперативного втручання. Деякі науковці орієнтувались виключно на радіологічні ознаки (внутрішньошлуночковий крововилив, паренхіматозний крововилив, вентрикуломегалія) [22, 131, 140, 166]. Інші ж вважали важливими факторами вік >65 років, рівень глікемії в дебюті захворювання, артеріальну гіпертензію, прийом антикоагулянтів чи антиагрегантів, розміри аневризми та її локалізацію в басейні СМА [21, 81, 137, 138, 169].

Одне з останніх досліджень клініки Мейо, яке було опубліковане в Journal of Neurosurgery щодо предикторів сприятливого виходу після САК, включало 381 пацієнта. Автори вказують, що найбільш імовірними факторами швидкого якісного одужання хворих, крім рівня свідомості при поступленні є відсутність

внутрішньомозкової гематоми на комп'ютерній томографії, відсутність зон інфарктів головного мозку та утримання від гемотрансфузії протягом перебування в стаціонарі [116].

Для оцінки рівня свідомості у пацієнтів з черепно-мозковою травмою, вогнепальними травмами голови, комою нетравматичного генезу та спонтанним субарахноїдальним крововиливом у 1974 р. вченими Teasdale і Jennett була розроблена шкала коми Глазго (ШКГ, Glasgow Coma Scale) [152]. Gotoh et al. у своєму дослідженні довели сильний кореляційний зв'язок між «вищим» рівнем свідомості за ШКГ та кращим прогнозом віддаленого виходу після САК [61]. Проте ця шкала має ряд недоліків. Не до кінця зрозумілим є те, як оцінювати пацієнтів з сенсо-моторною афазією, а також не враховується ступінь вираженості вогнищевого моторного дефіциту, що може значною мірою впливати на подальший прогноз.

У 2018 р. McNamara et al. додатково виявили, що врахування реакції зіниць на світло, при оцінці рівня свідомості за ШКГ, може бути фактором подальшого прогнозу у пацієнтів з САК або черепно-мозковою травмою. Відсутність реакції однієї зіниці на світло підвищувало смертність таких пацієнтів на 38%, тоді як обох – на 59%. Задовільна реакція зіниць асоціювалась з летальністю лише у 16% [103]. Дана група дослідників пропонує внести цю ознаку, як додатковий оцінюючий фактор шкали коми Глазго.

За основу Шкали Всесвітньої федерації нейрохірургів (the World Federation of Neurological Surgeons Scale, WFNS) взято не лише рівень чи наявність неврологічного дефіциту у пацієнта з САК, але й рівень свідомості на момент огляду за шкалою коми Глазго [124]. Однак, вона не враховує деталі неврологічного дефіциту, інтенсивність головного болю та ригідність м'язів потилиці, втрату свідомості в дебюті захворювання. Парези черепних нервів в ній взагалі не розглядаються як неврологічний дефіцит і не впливають на загальний бал, а отже і прогноз, на відміну від шкали Hunt-Hess. Проте, у великому подвійному сліпому рандомізованому мультицентровому дослідженні, що

включало 3567 пацієнтів, було доведено хороший віддалений вихід у пацієнтів з WFNS I-II, оцінений через 3 місяці після САК; дещо гірший прогноз був у пацієнтів WFNS III-IV; та несприятливий – з WFNS V [130].

Для оцінки ризику церебрального вазоспазму у хворих на САК у 1980р. була розроблена шкала Фішера [57]. Чисельні дослідження, що намагались поєднати цю візуалізаційну шкалу з вищезгаданими шкалами для прогнозування віддаленого виходу пацієнта, не виявили тісного зв'язку між цими показниками. Тому в клінічній практиці ця шкала застосовується лише для класифікації субарахноїдального крововиливу за даними комп'ютерної томографії та прогнозу щодо розвитку симптомного вазоспазму. Цей ризик є тим вищий, чим вищий у конкретного пацієнта бал за шкалою Фішера, і становить аж 37% при Fisher Scale IV [57, 129].

З метою оцінки якості життя пацієнта після перенесеної черепно-мозкової травми (з урахуванням соціальної активності та залишкових психоневрологічних порушень) в медицині широко використовується шкала виходу Глазго (Glasgow Outcome Scale). Основна валідизована шкала оцінки виходу пацієнтів після САК.

За останній час деякі науковці намагаються розробити нові спрощені високочутливі шкали для оцінювання стану пацієнта, прогнозування перебігу захворювання та оптимізації тактики лікування. Наприклад, Naval і Kowalski в 2014р. опублікували дослідження, на основі якого розробили власну шкалу «SAN score», в якій шкала коми Глазго оцінювалась в комбінації з віком пацієнта, а також наявністю/відсутністю супутніх захворювань [111]. Вони вказують на те, що даний спосіб є високоефективним в прогнозуванні виходу після САК. А от Jaja, Schweizer та Claassen, в нещодавно опублікованій статті в журналі «Neurosurgery» 2018, пропонують включити в розроблену ними шкалу «SAFARI» такі критерії: вік > 60 років, розрив аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, гідроцефалію та судомні напади в дебюті захворювання [70].

Отже, питання предикторів виходу після САК залишається відкритим і дослідження з цього приводу постійно тривають. А розробка нових оцінюючих шкал чи удосконалення вже існуючих є одним з основних завдань сучасних досліджень. Врахування мультифакторних критеріїв дасть змогу оцінити прогноз для пацієнта та стратифікувати ризики пов'язані з даним захворюванням, а також розробити алгоритм ведення пацієнтів з САК, як в до- так і в післяопераційному періодах.

#### **1.4. Ускладнення субарахноїдального крововиливу як предиктори прогнозування виходу пацієнтів**

Найчастішими ранніми ускладненнями САК, що можуть погіршити перебіг захворювання та вплинути на прогноз пацієнта є: гідроцефалія, повторний крововилив, вазоспазм та вторинна ішемія, судоми, серцеві порушення.

Гідроцефалія. Це ускладнення розвивається майже у 20% субарахноїдальних крововиливів [40]. Факторами ризику розвитку гідроцефалії є вік пацієнта, прийом фібринолітичних ліків в анамнезі, систолічна дисфункція лівого шлуночка та судоми в дебюті. Гостра гідроцефалія найчастіше розвивається в перші 24 год після крововиливу, але може виникати і пізніше першого тижня після дебюту [155]. Низький рівень за шкалою Hunt-Hess в передопераційному періоді часто пов'язаний з гострою гідроцефалією, а це, в свою чергу, асоціюється з гіршим прогнозом в подальшому [89, 155]. Тому, будь-які зміни в ментальному статусі пацієнта з САК, чи зниження рівня свідомості, потребують невідкладного виконання повторної КТ для виявлення вентрикуломегалії та виконання вентрикулостомії, при ознаках прогресуючої гідроцефалії.

Відстрочена гідроцефалія виникає у 10-15% пацієнтів з САК [155]. Вона викликана злипанням арахноїдальних грануляцій та, як наслідок, порушення нормального току ліквора. Така гідроцефалія носить оклюзійний характер і розвивається після 10 дня від дебюту крововиливу. У пацієнта може виникнути нетримання сечі, порушення ходи та розлади поведінки чи когнітивних функцій. Часто неможливо клінічно відрізнити гідроцефалію від симптомного вазоспазму.

Розроблено рекомендації з лікування гідроцефалії при САК: симптомна гідроцефалія в гострому періоді САК має коригуватись шляхом виведення ліквору (зовнішнє дренування шлуночкової системи або люмбальний дренаж залежно від характеру ліквородинамічних порушень) (Клас I; рівень доказовості B) [38], а при симптомній відстроченій гідроцефалії рекомендовано встановлення лікворного вентрикуло-перитонеального шунта (Клас I; рівень доказовості C) [38, 86].

Повторний крововилив. Це одне з найбільш небезпечних ускладнень САК, так як він асоціюється з дуже високою смертністю і несприятливим прогнозом щодо відновлення (Class I; Level of Evidence B) [38]. Смертність від повторного розриву аневризми складає 80-90% [127]. Ризик його виникнення в перші години після дебюту САК сягає аж 9-17%. Найвищим він є в перші три доби (4-6%) і дещо зменшується до 1,5% протягом наступних 14 днів [40]. Проте, при відсутності хірургічного лікування, у половини хворих буде констатовано повторний розрив протягом наступних півроку [126]. Ранній повторний крововилив має гірший прогноз для відновлення, ніж пізній [78, 88]. До факторів ризику повторного крововиливу Starke R. et all відносять: відстрочення хірургічного лікування, гірший неврологічний статус (Hunt-Hess III-V, GCS < 13), втрату свідомості в дебюті, “попереджувальний крововилив” перед великим розривом, великі розміри аневризми, систолічний АТ > 160 mm Hg, Fisher Scale IV в дебюті [145].

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, всі дослідження цього питання є небагатоцентровими і підлягають подальшому вивченню.

Вазоспазм. В даний час, віддалена ішемія мозку, внаслідок спазму церебральних судин, є одною з основних причин смерті та інвалідизації у пацієнтів з САК [89]. Частота вазоспазму, підтвердженого ангіографічно становить 30-70%; але лише у частини цих пацієнтів (20-36%) він є симптомним,

тобто, призводить до вторинних ішемічних змін мозкової тканини, і, як наслідок, додаткового неврологічного дефіциту [48]. Факторами ризику розвитку симптомного вазоспазму є: клінічно важкий САК, рівень за шкалою Фішера III-IV, молодий вік, жіноча стать, куріння [21, 22]. Симптоми розвитку вазоспазму залежать від судинного басейну, в якому він виник, але типовою є поява нового фокального неврологічного дефіциту. В загальному вазоспазм виникає на третій день після ініціального крововиливу, є максимальним на 6-8 день, та поступово регресує до 12-14 дня [41].

Існує прямий кореляційний зв'язок між первинною комп'ютерною томографією та частотою розвитку вазоспазму. Коли на комп'ютерній томографії не виявляють кров або є лише тонкий шар до 1 мм товщиною, вазоспазм малоймовірний. Якщо комп'ютерна томографія виявляє значний згусток 5×3 мм і більше, то майже у всіх випадках спостерігається важкий ангіографічний спазм та клінічно значимий неврологічний дефіцит [57]. Повторний крововилив, на думку Lord A. та співдослідників, не впливає на розвиток вазоспазму чи вторинної ішемії [97].

Серцева дисфункція. Серцева дисфункція спостерігається у значної кількості людей із САК. Аритмія зустрічається в 90% пацієнтів з САК, і проявляється: передчасними шлуночковими комплексами (ПВХ), брадиаритмією, суправентрикулярною тахікардією. Найчастіше аритмії розвиваються в перші 48 годин після САК [40]. Тільки невеликий відсоток аритмій (як правило, ті, які пов'язані з гіпокаліємією) є небезпечними для життя. Тому, щоденний кардіомоніторинг є обов'язковим [38].

У гострому періоді САК часто спостерігається гіпер- або гіпонатріємія. В літературі повідомляється про частоту розвитку гіпонатріємії при САК від 10% до 30% [86, 89]. Гіпонатріємія має часовий зв'язок з виникненням доплерографічних та клінічних проявів вазоспазму [21]. За даними одного ретроспективного дослідження 3%-ий розчин хлориду натрію за цих умов ефективно коригує гіпонатріємію. Крім того, гіпертонічний розчин хлориду натрію здатен посилити

регіональний мозковий кровоплин, насичення мозку киснем та підвищити рівень рН у пацієнтів з тяжким клінічним перебігом САК [41].

За даними деяких авторів, агресивне зниження рівня глюкози за допомогою інсуліну  $< 3$  ммоль/л, є небезпечним для мозку. Більш безпечно підтримувати рівень глюкози в крові 6-8 ммоль/л [81, 106].

Число ускладнень у одного пацієнта також значною мірою прямо пов'язане з летальністю після САК. За даними Rivero Rodríguez та ін., пацієнти, які мають три або більше ускладнень (пневмонія, гідроцефалія, симптоматичний вазоспазм, електролітні розлади, судоми та сепсис) мають значно вищий ризик несприятливого виходу, ніж група тих, у яких було лише одне ускладнення САК [127]. Потрібні ще нові дослідження для оцінки незалежних факторів ризику, чи прогностично несприятливих предикторів важкої інвалідності/смертності в пацієнтів з САК.

### **1.5. Епілептичний напад в дебюті субарахноїдального крововиливу як найменш вивчений фактор прогнозу**

Епілептичний напад в дебюті САК є наслідком раптового підвищення внутрішньочерепного тиску та безпосереднього подразнення кров'ю кори головного мозку [35]. Іноді, він може бути навіть першим симптомом, на рівні з «громоподібним» болем голови. За даними літератури, поширеність судом при нетравматичних САК дуже відрізняється. De Marchis в своєму дослідженні, що включало 1479 випадків САК, виявив епінапади у 11% пацієнтів [42]. Тоді як Pinto A. серед 253 пацієнтів, що перебували під спостереженням, відмічав цей симптом лише у 6,3% [119]. Chih-Lung Lin та Aaron Dumont у спільному китайсько-американському дослідженні вказують аж на 28% пацієнтів з епілептичними нападами в ранньому періоді САК [92]. Фактори, які, ймовірно, є причиною такої різниці в частоті виникнення епілептичних нападів, включають: неоднорідні популяції пацієнтів, практичні відмінності в медикаментозній профілактиці нападів, внутрішні локальні протоколи, в залежності від медичного

закладу, а також відмінності в моніторингу електроенцефалографії та її шифрування [113].

Епілептичні напади частіше розвиваються, при розриві аневризми середньої мозкової артерії [127]. У 28% пацієнтів зі спонтанним САК виникають «ранні» епінапади (тобто, протягом двох перших тижнів від дебюту захворювання), у 35% випадків, розвиваються «пізні» епінапади (пізніше двох тижнів), а в 16,8% можуть розвиватися «ультраранні» епілептичні напади в перші 6-24 години [107].

Ймовірність виникнення симптоматичної епілепсії у віддіаленому періоді САК через 1 рік та протягом наступних 5 років, складає 18 та 25% відповідно [35]. За даними Huttunen J., віддалені, або пізні епілептичні напади виникали в 14% пацієнтів з САК в середньому за період 8,3 місяці від дебюту захворювання [66]. Велике багатоцентрове міжнародне дослідження International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) показало, що у 10,9% пацієнтів з САК розвинулася епілепсія протягом 9-річного періоду спостереження [108]. Системний огляд 25 когортних досліджень, що включав 7002 пацієнтів, показав, що поширеність ранніх епінападів в післяопераційному періоді САК складала 2,3%, а пізніх – 5,5% (середній період виникнення 7,45 місяців) [122].

Як бачимо, показники поширеності епілептичних нападів при САК різняться за даними різних досліджень та клінічних центрів. Це дає підставу вважати, що цей фактор є малодослідженим та не повинен залишатися поза увагою, так як може бути прогностично важливим.

Типи епілептичних нападів при субарахноїдальному крововиливі також відрізняються між собою. Найчастіше це вторинно-генералізовані напади (57 % випадків епілептичних нападів в дебюті САК). Проте, у 16% пацієнтів виникають парціальні напади, 1% – так звані відключення, або «blackout seizures», у 1,7% – нічні епінапади, 10,6% – некласифіковані типи епілептичних нападів [108]. Сучасні методи дослідження, а саме продовжений ЕЕГ-моніторинг, може виявити у таких пацієнтів навіть субклінічні типи нападів. Серед 108 пацієнтів, яким проводився такий моніторинг у відділеннях інтенсивної терапії, у кожного

п'ятого була зафіксована епілептична активність. При чому, 95% зафіксованих нападів були «безсудомними», тобто такими, які не проявлялись власне судомами, але на ЕЕГ була виявлена груба епілептиформна активність. З них 70% становив «безсудомний епілептичний статус» [47, 77, 96]. Такі епілептичні напади розглядалися, як одна з причин порушення рівня свідомості, що клінічно не корелює з важкістю САК за шкалою Fisher [87, 99]. Тобто, причиною низького рівня свідомості у пацієнтів з САК може бути не власне крововилив, а безсудомний епілептичний статус. Даний факт може вплинути на вибір тактики лікування, адже хірургічне втручання буде відстрочено через хибне трактування клінічного стану пацієнта, що в свою чергу може погіршити загальний прогноз. Враховуючи ці дані, постає питання про необхідність проведення обов'язкового ЕЕГ-моніторингу всім пацієнтам з САК в ранньому періоді задля вчасного виявлення прихованих судом та корекції медикаментозної терапії до проведення оперативного лікування.

Є дані, що розвиток ранніх епінападів вищий при Fisher III-IV, і складає близько 7,8 %. Віддалена епілепсія в цій самій когорті виникає у 6,9 % випадків [139].

Існує велика кількість досліджень щодо факторів, які можуть впливати на розвиток епілептичних нападів при САК в ранньому та віддаленому періоді. O'Connor та співавтори до таких факторів відносять артеріальну гіпертензію в анамнезі, наявність зон ішемії в головному мозку та тривалість коми [113]. Дослідження, проведене в Кореї, серед факторів ризику виділяє також молодий вік, оклюзійну гідроцефалію, низький рівень за шкалами Hunt-Hess, Fisher та повторний крововилив до оперативного втручання [35]. Важкий неврологічний дефіцит в дебюті є фактором ризику розвитку постінсультної епілепсії (28% – протягом першого року та 47% – у наступні 4 роки), порівняно з легким чи відсутнім фокальним неврологічним дефіцитом (12% – протягом першого року і 15% – у наступні 4 роки) [149].

Що стосується впливу епілептичних нападів при САК на вихід із захворювання, то ці дані є досить контраверсійними. Доведено, що вплив ряду факторів, таких як: низький рівень за шкалами Hunt-Hess, WFNS, GCS в дебюті захворювання, наявність внутрішньомозкової гематоми, оклюзійної гідроцефалії, симптомного вазоспазму асоціюється з незадовільним прогнозом при субарахноїдальному крововиливі [38]. Тоді як, вплив епілептичного нападу, що виник в дебюті САК, не є доведеним рандомізованими клінічними дослідженнями. Fung C. та співавтори, з університетської клініки в м. Берн, Швейцарія, вважають, що епінапад в дебюті, може впливати на ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою WFNS, але вони не розглядають його як окремий фактор поганого виходу пацієнтів після САК [59]. Ряд досліджень також вказують на те, що судомний напад в дебюті може бути причиною розвитку внутрішньолікарняної пневмонії, віддаленої ішемії головного мозку [35, 43], а також бути пусковим фактором виникнення безсудомних епінападів в стаціонарі [44], проте, це не впливає на загальний прогноз для пацієнта.

Деякі дослідження останніх років навпаки ж виявляють тісний зв'язок судомного нападу в дебюті та поганого прогнозу для пацієнта. Крім вже відомих факторів (гідроцефалії, вазоспазму, внутрішньомозкової гематоми, високого рівня глікемії, віку), вони пропонують враховувати наявність епінападів як прогностично несприятливого чинника. Butzkueven H. (Neurology, 2000), у дослідженні, що включало 412 пацієнтів, вказує на те, що епілептичний напад в дебюті був предиктором підвищення церебрального кровотоку, гіпертензії, підвищення внутрішньочерепного тиску і, як наслідок, ризику повторного розриву аневризми, а таким чином - високої летальності [31]. Проте він не впливав на розвиток інших ускладнень, таких як гідроцефалія чи вазоспазм. В одному дослідженні, що включало 247 пацієнтів з САК, вказано, що епінапади в дебюті є незалежним предиктором високої смертності протягом наступного року (65% пацієнтів з епілептичними нападами в порівнянні з 23% без нападів) [36].

Як вже вказувалось в розділі 1.5, деякі науковці пропонують внести епілептичний напад в дебюті САК в поєднанні з віком  $> 60$  років, розривом аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку та гідроцефалією, в розроблену ними шкалу «SAFARI», як додатковий фактор ризику поганого прогнозу [70].

Отже, не лише поширеність, але й вплив судом на перебіг та вихід пацієнта після САК є найбільш дискусійним і найменш вивченим питанням, що потребує подальших великих багатоцентрових досліджень.

Підхід до протиепілептичної терапії у випадку САК суттєво відрізняється в залежності від медичного закладу [46]. У клінічній практиці досить широко застосовується короткочасна протисудомна профілактика. Згідно рекомендацій American Heart Association and Stroke Association 2012 року, щодо ведення пацієнтів з САК, використання антиконвульсантів може бути обґрунтованим у гострому періоді крововиливу (Class IIb; Level of Evidence B) [38], проте рутинне призначення протиепілептичних препаратів у віддаленому періоді не є рекомендованим (Class III; Level of Evidence B) [38]. Призначення антиконвульсантів може бути розглянутим у пацієнтів з високими факторами ризику (внутрішньомозковою гематомою, некерованою артеріальною гіпертензією, ішемією на фоні вазоспазму, судомами в анамнезі до САК, аневризмою СМА) (Class IIb; Level of Evidence B) [38]. Проте, ці рекомендації не мають достатнього рівня доказовості та опираються на невеликі когортні дослідження.

Дані American Association of Neurological Surgeons 2002 року показали, що майже 24% американських нейрохірургів рутинно призначають протисудомні препарати протягом 3 місяців пацієнтам після САК, незалежно, чи були епілептичні напади під час перебування в стаціонарі [37]. Для порівняння, лише 4% німецьких нейрохірургів призначають ПЕП пацієнтам з аневризматичним САК з метою профілактики [108]. Найчастіше застосовують парентеральні форми фенітоїну та леветірацетаму [37]. Група дослідників з «Royal Melbourne Hospital»

Marigold et al. на основі аналізу бази Cochrane, вважають доцільним тривале призначення антиконвульсантів таким пацієнтам, задля запобігання не лише повторного крововиливу, але й у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку фокальної епілепсії у післяопераційному періоді [101]. Проте, варто зважувати потенційні переваги та негативні ризики від застосування протисудомних препаратів. В одному великому одноцентровому дослідженні, де широко застосовували антиконвульсанти при САК, побічні ефекти цієї терапії спостерігалися майже у  $\frac{1}{4}$  пацієнтів [114]. Інше, також одноцентрове ретроспективне, дослідження показало, що профілактичне застосування фенітоїну має незалежний зв'язок із погіршенням когнітивних функцій у пацієнтів через 3 місяці після САК у порівнянні з леветірацетамом. Проте, завдяки парентеральному введенню фенітоїну вдалось досягти кращого контролю над нападами [100]. Узагальнені дані досліджень вказують ще й на часту міжмедикаментозну взаємодію при застосуванні антиконвульсантів з іншими препаратами (антибіотиками, німодипіном). Більше того, антиконвульсанти також мали вплив на збільшення частоти вазоспазму, ВЦІ та гіпертермію [25, 74, 105].

В медичних закладах України часто практикують короткочасне призначення протисудомних препаратів (найчастіше карбамазепіну) хворим з епілептичними нападами після САК. Первинне використання карбамазепіну, на нашу думку, є низькоефективним у зв'язку із тим, що стабільна плазмоконтцентрація препарату (3-12 мг/л) буде досягнута тільки через 4-7 днів, а ризик повторного розриву аневризми є найвищим в перші 48-72 год. Також, як правило, відсутній лабораторний контроль за рівнем протисудомних препаратів у плазмі крові. Серед парентеральних форм, якими потенційно швидше можна досягти терапевтичного ефекту, на українському фармацевтичному ринкові представлена лише вальпроєва кислота.

**Висновки за розділом.** У підсумку слід зазначити, що при аналізі даних світової та вітчизняної наукової літератури щодо епідеміології, факторів ризику та прогнозування виходу після САК було виявлено наступне:

1. Найбільш дослідженими факторами прогнозування виходу після САК є рівень свідомості при поступленні та неврологічний дефіцит, оцінені за стандартними шкалами (шкала коми Глазго, Hunt-Hess Scale, WFNS).

2. Недостатньо вивченим є вплив ускладнень САК, таких як гідроцефалія, вазоспазм, вторинна ішемія, повторний крововилив на вихід після захворювання. Відомо, що найбільш небезпечним з них є повторний розрив аневризми, смертність при якому складає аж 80%.

3. На відміну від інших видів інсультів, і досі не встановлено чітких потенційно коригованих факторів ризику розвитку САК. Дослідження цього питання включає широкий спектр генетичних та клініко-анамнестичних характеристик.

4. Особливої уваги заслуговує факт виникнення судом в ранньому періоді САК як один з предикторів несприятливого виходу. Дані досліджень цього питання є дискусабельними і до цього часу не проводились великі багатоцентрові рандомізовані дослідження, які б встановили зв'язок між цим клінічним фактором і прогнозом для пацієнта. Також, відсутні рекомендації щодо тактики лікування судомного синдрому у пацієнтів з САК.

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

**Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:**

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.

2. Студеняк ТО, Цьома ЄІ, Боровик ОІ. Матеріали ІХ міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції. Поширеність гострого симптоматичного епілептичного нападу в структурі субарахноїдального крововиливу; сан. "Квітка полонини", 22-23 квітня 2017 року.

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

4. 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.

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.

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.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 127 пацієнтів з артеріальними аневризмами переднього півкільця артеріального кола головного мозку та встановленим діагнозом субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішководної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку різного ступеня важкості, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м.Ужгород за період з січня 2013 по грудень 2016 рр. 115 пацієнтам було проведено оперативне лікування – кліпування мішководної аневризми, 1 пацієнт помер після проведеного кліпування, а у 13 випадках захворювання закінчилось летально до проведення хірургічного втручання.

Критерієм включення пацієнта в дослідження була наявність САК внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, виявленої під час проведення комп'ютерної ангіографії та/або церебральної селективної ангіографії.

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

Пацієнти були включені в дослідження за умови наявності добровільно підписаної інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології, спираючись на Конвенцію 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 1997р.

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

**Предметом дослідження** встановлено демографічні, клінічні та нейровізуалізаційні показники у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом

аневризматичного генезу, що можуть бути предикторами перебігу захворювання пацієнта.

**Методами дослідження** було обрано: клінічні та анамнестичні дані – вивчення сімейного анамнезу, анамнезу життя, 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); Оцінка раннього виходу пацієнта (при виписці зі стаціонару) проводилась за уніфікованою шкалою Glasgow Outcome Scale. Віддалений вихід оцінювався за шкалою Бартел та SF36 (шкалою якості життя). Окремо оцінювались дані магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ), КТ-ангіографії (КТА), церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА) – для вивчення характеру та локалізації аневризм головного мозку, важкості крововиливу.

Співвідношення жінок та чоловіків складало 1,1:1 – 67 жінок та 60 чоловіків відповідно. Середній вік пацієнтів склав 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). Деталі розподілу пацієнтів за віком наведено на рис. 2.1.

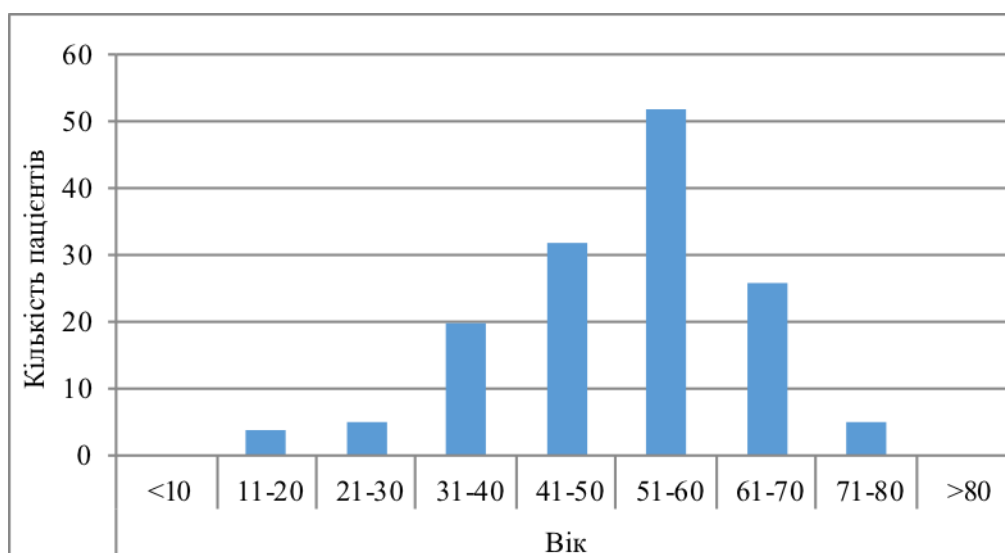


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів з САК по віку

Виявлено, що найбільша захворюваність на САК припадає на 5-6 декаду життя, що співпадає з даними літератури [22, 45]. Проте, ми виявили, що у жінок частота виникнення САК дещо вища після п'ятидесяти років, ніж у чоловіків ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2.2).

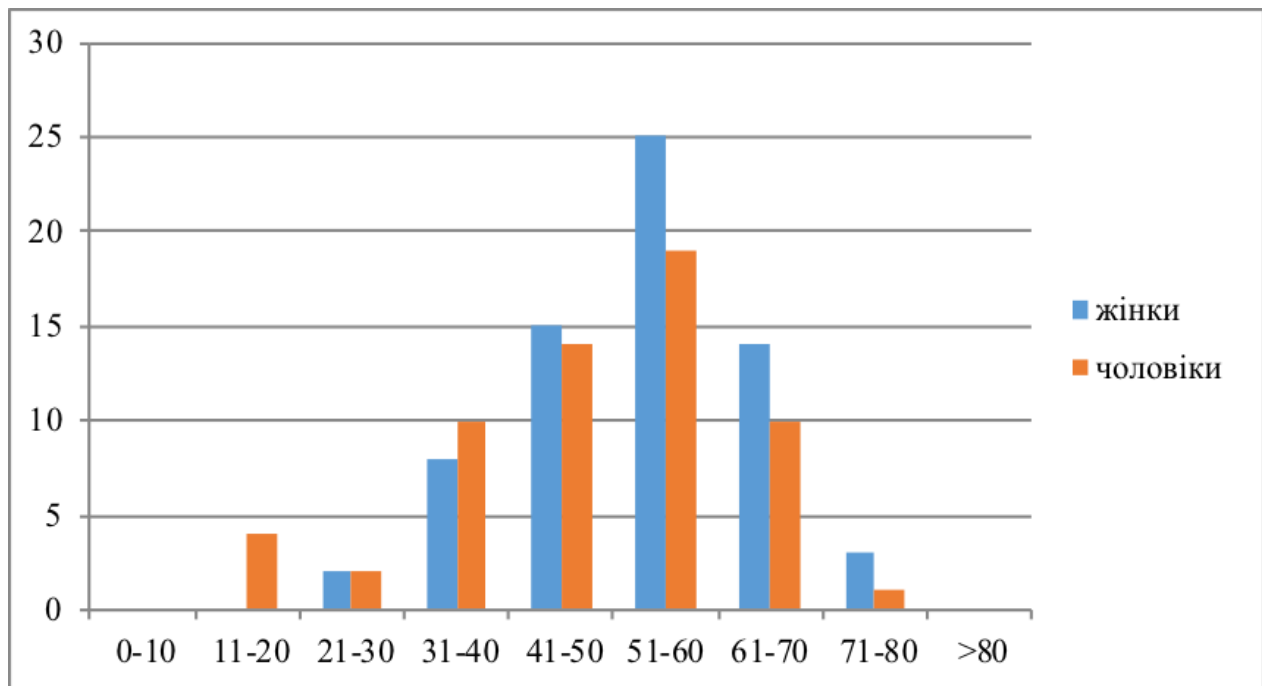


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів з САК по статі в кожній віковій групі

Для оцінки клінічного стану пацієнтів з САК ми використовували стандартні уніфіковані шкали (шкала Hunt-Hess [12, 64], шкала коми Глазго [12, 152], WFNS [12, 125]) – табл. 2.1, 2.2, 2.3.

Таблиця 2.1

### Шкала Hunt-Hess

Ступінь	Описання
0	Аневризма, що не розірвалася
I	Безсимптомний розрив аневризми – помірний головний біль, невиражена ригідність потиличних м'язів

Продовження табл. 2.1

II	Неврологічний дефіцит відсутній, за винятком парезу черепних нервів, головний біль від помірного до вираженого
III	Сонливість, оглушення і/або фокальний неврологічний дефіцит
IV	Сопор, неврологічний дефіцит від помірного до вираженого
V	Глибока кома, агонуючий пацієнт

Таблиця 2.2

**Шкала коми Глазго**

Відкривання очей	
Самостійне	4
На голос	3
На больовий подразник	2
Відсутнє	1
Мовна реакція	
Орієнтована	5
Сплутана	4
Безглузді слова	3
Безглузді звуки	2
Відсутня	1
Рухова реакція	
Виконує команди	6
Локалізує біль	5
Уникає біль	4
Згинає кінцівки на біль	3
Розгинає кінцівки на біль	2
Відсутні	1

\*свідомість ясна – 15б.; оглушення – 13-14б.; сопор 9-12б.; кома 4-8б.; смерть мозку – 3б.

**Шкала WFNS - the World Federation of Neurological Surgeons Scale**

Ступінь	Кількість балів за шкалою Глазго	Неврологічний дефіцит*
0	15	Відсутній (нерозірвана аневризма)
1	15	Немає
2	13-14	Немає
3	13-14	Є
4	7-12	Наявність варіабельна
5	3-6	Наявність варіабельна

\*оцінюється грубий неврологічний дефіцит – афазія, геміпарез, геміплегія; парези черепних нервів не розглядаються як неврологічний дефіцит.

Згідно діючих протоколів надання невідкладної медичної допомоги хворим на субарахноїдальний крововилив, всім пацієнтам в дебюті захворювання було виконано комп'ютерну томографію головного мозку (SIMENS Somaton Emotion, 2009). Дані первинної КТ головного мозку оцінювались за шкалою Fisher [12, 57] для визначення важкості крововиливу та ймовірності розвитку вазоспазму (табл. 2.4). Локалізація аневризми визначалась за даними комп'ютерної ангіографії (КТА) та/або МР-ангіографії та/або церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА). При проведенні комп'ютерної ангіографії та/або субтракційної церебральної ангіографії використовувався йодовмісний контрастний засіб Омніпак 350 (містить 350 мг/мл йоду) в разовій дозі 80-90мл.

КТА судин головного мозку було проведено 92% пацієнтів (117 чол.), іншим виконано МР-ангіографію. 32 пацієнтам (25,2%) додатково проводилась ЦСА з метою вибору тактики хірургічного втручання, а саме: уточнення локалізації мішковидної аневризми, направленості та ширини її шийки.

**Нейровізуалізаційна шкала Fisher**

Оцінка	Дані комп'ютерної томографії
I	Крові не видно
II	Дифузний крововилив або вертикальний шар крові у цистерні менше 1 мм
III	Явний згусток у цистерні і/або вертикальний шар крові у цистерні понад 1 мм
IV	Внутрішньомозковий або внутрішньошлуночковий крововилив

Згідно даних комп'ютерної томографії головного мозку, більшість обстежених пацієнтів мали САК середнього/важкого ступеню (шкала Fisher II-IV відповідно). Проте, дані КТ не завжди корелювали з загальним клінічним станом пацієнтів під час поступлення в стаціонар. Наприклад, при оцінці первинної КТ головного мозку за шкалою Fisher було встановлено IV бали, проте, сам пацієнт не мав вираженого неврологічного дефіциту, а лише загально мозкові зміни (головний біль, нудоту, блювання, головокружіння, світлобоязнь), тоді як при оцінці за шкалою Фішер II – у пацієнтів часто мали місце навіть розлади свідомості різного ступеню. Дані кореляційного зв'язку між шкалою Фішер та прогнозу виходу для пацієнта з САК будуть описані нижче в розділі 3.2

Ранній вихід пацієнтів (при виписці зі стаціонару) оцінювали за шкалою виходу Глазго (Glasgow Outcome Scale) – табл. 2.5 [12]. Ця шкала широко використовується в медицині та дозволяє оцінити якість життя пацієнта після перенесеного субарахноїдального крововиливу з урахуванням соціальної активності та залишкових психоневрологічних порушень. Оцінювання відбувається, як правило, при виписці з медичного стаціонару.

**Шкала виходу Глазго (Glasgow Outcome Scale)**

Бал GOS	Вихід
1	Смерть
2	Вегетативний стан (збережений режим сну та активності, гемодинаміка і дихання стабільні, контакт неможливий, відсутні довільна рухова активність, харчування зондове)
3	Глибока інвалідизація (пацієнт в свідомості, доступни контакту, не здатний до самообслуговування. Потребує постійного стороннього догляду)
4	Помірна інвалідизація (пацієнт в свідомості, здатний до самообслуговування, проте неврологічний дефіцит не дозволяє виконувати попередню роботу чи навчання)
5	Хороше відновлення (пацієнт має можливість повернутись до попередньої роботи, не потребує стороннього догляду)

**Дизайн дослідження:**

Всі пацієнти були розподілені на три основні групи згідно даних Glasgow Outcome Scale (табл. 2.6)

Група 1 – GOS 1 (смерть)

Група 2 – GOS 2-3 (глибока інвалідизація/вегетативний стан)

Група 3 – GOS 4-5 (помірна інвалідизація/задовільне відновлення)

Таблиця 2.6

## Розподіл пацієнтів в досліджуваних групах згідно дизайну дослідження



Статистичний аналіз впливу клінічних, демографічних, нейровізуалізаційних показників на вихід після субарахноїдального крововиливу оцінювалися в кожній групі окремо та порівнювалися достовірність різниці між ними. Дані статистичної обрахунків будуть описані в розділі 3.

Частину пацієнтів (50 чол.) було оцінено за шкалою фізичного функціонування Бартел у віддаленому періоді САК (табл.2.7). Середня тривалість періоду після дебюту захворювання складала 36,1 місяців.

Таблиця 2.7

## Індекс активності у повсякденному житті (шкала БАРТЕЛ)

ПРИЙОМ ЇЖІ
0 - повністю залежить від допомоги оточуючих (необхідне годування зі сторонньою допомогою)
5 - частково потребує допомоги, наприклад, при розрізанні їжі, намазуванні масла на хліб і т.д., при цьому приймає їжу самостійно

10 - не потребує допомоги (здатний їсти будь-яку нормальну їжу, не тільки м'яку, самотійно користується всіма необхідними столовими приборами; їжа готується і сервірується іншими особами, але не розрізається)
<b>ПРИЙОМ ВАННИ</b>
0 - залежний від оточуючих 5 – незалежний від оточуючих: приймає ванну (входить і виходить з неї, миється) без сторонньої допомоги, або миється під душем, не потребуючи нагляду чи допомоги
<b>ПЕРСОНАЛЬНА ГІГІЄНА</b> (чищення зубів, маніпуляція з зубними протезами, зачісування, гоління, вмивання лиця)
0- потребує допомоги при виконанні процедури особистої гігієни 5 - незалежний від оточуючих при вмиванні лиця, зачісуванні, чищенні зубів, голінні
<b>ОДЯГАННЯ</b>
0 – залежний від оточуючих 5 - частково потребує допомоги (наприклад, при заціпанні гудзиків), але більше половини дій виконує самотійно, деякі види одягу може вдягати повністю самотійно, затрачаючи на це розумну кількість часу 10 - не потребує допомоги, в тому числі при заціпанні гудзиків, зав'язуванні шнурівок і т.д., може вибирати і надягати будь-який одяг
<b>КОНТРОЛЬ ДЕФЕКАЦІЇ</b>
0 - нетримання калу(або потребує застосування клізми, яку ставить особа, що доглядає) 5 - випадкові інциденти неутримання калу (не частіше одного разу на тиждень) або потребується допомога при використанні клізми, свічок 10 - повний контроль дефекації, при необхідності може використовувати клізму або свічки, не потребує допомоги

<b>КОНТРОЛЬ СЕЧОВИПУСКАННЯ</b>
<p>0 – нетримання сечі, або використовується катетер, керувати яким хворий самотійно не може</p> <p>5 - випадкові інциденти нетримання сечі (максимум один раз за 24 години)</p> <p>10 - повний контроль сечовипускання (в тому числі й випадки катетеризації сечового міхура, коли хворий самотійно справляється з катетером)</p>
<b>КОРИСТУВАННЯ ТУАЛЕТОМ</b>
(переміщення в туалеті, роздягання, очищення шкірних покривів, вдягання, вихід із туалету)
<p>0 - повністю залежний від допомоги оточуючих</p> <p>5 - потребує деякої допомоги, проте частину дій, в тому числі персональні гігієнічні процедури, може виконувати самотійно</p> <p>10 - не потребує допомоги (при переміщеннях, вдяганні та роздяганні, виконанні гігієнічних процедур)</p>
<b>ПЕРЕМІЩЕННЯ (з ліжка на крісло і назад)</b>
<p>0 - переміщення неможливе, не здатний сидіти (втримувати рівновагу), для підняття з ліжка потрібна допомога двох осіб</p> <p>5 - при вставанні з ліжка потрібна значна фізична допомога (одної сильної/обізнаної особи або двох звичайних людей), може самотійно сидіти на ліжку</p> <p>10 - при вставанні з ліжка потрібна незначна допомога (одної особи), або потрібний догляд, вербальна допомога</p> <p>15 - незалежний від оточуючих (не потребує допомоги )</p>
<b>ЗДАТНІСТЬ ДО ПЕРЕСУВАННЯ ПО РІВНІЙ ПЛОЩИНІ</b>
(переміщення в межах дому/палати і поза домом; можуть використовуватись допоміжні засоби)

<p>0 - не здатний до переміщення або долає менше 45м</p> <p>5 – здатний до незалежного пересування в інвалідному візку на відстань більше 45 м, в тому числі оминати кути і користуватись дверима та самостійно повертати за ріг</p> <p>10 - може ходити з допомогою однієї особи або двох осіб (фізична підтримка або нагляд і вербальна підтримка), проходить більше 45 м</p> <p>15 – не залежний від оточуючих (але може використовувати допоміжні засоби, наприклад, паличку), долає самостійно більше 45 м</p>
<b>ПОДОЛАННЯ СХОДІВ</b>
<p>0 - не здатний підніматись по сходах, навіть з підтримкою</p> <p>5 - потрібна фізична підтримка (наприклад . щоб піднести речі), нагляд або вербальна підтримка</p> <p>10 – незалежний</p>

**\*Сумарна оцінка: 45-50 балів** – відповідає тяжкій інвалідності і залежності від сторонньої допомоги, **50-75 балів** – свідчить про помірну інвалідність, **75-100 балів** – відповідає мінімальному обмеженню або відновленню втрачених неврологічних функцій. Разом з тим, навіть максимальна оцінка не свідчить, що хворий може проживати самостійно – стан здоров'я все-таки може перешкоджати приготуванню їжі, регулярному відвідуванню магазину для придбання їжі, і т.п.

Оскільки шкала Бартел оцінює лише фізичний стан пацієнта, що є лише компонентом показника якості життя людини, і не враховує психо-емоційну складову, ми також провели опитування в даній групі пацієнтів за уніфікованою шкалою SF 36. "SF-36 Health Status Survey" відноситься до неспецифічних опитувальників оцінки якості життя. Всі пункти опитувальника згруповані у 8 показників, які в свою чергу формують два великі домени – фізичне та психічне благополуччя (табл. 2.8). Показники варіюють від 0 до 100, де 100 – повне здоров'я. Анкета оцінки якості життя пацієнта наведена в додатках. Для зручності

переведення даних анкети в числовий показник використовувалась програма, розроблена на базі кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології ФПО Запорізького державного медичного університету («Тест: качество жизни SF36»). Результати тестування пацієнтів з САК та порівняння раннього та віддаленого виходу пацієнтів висвітлені в розділі 4.

Таблиця 2.8

**Шкала оцінки якості життя "SF-36 Health Status Survey"**

Показник	Характеристика
Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF)	Відображає ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах і т.п.). Низькі показники по цій шкалі свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежена через стан його здоров'я.
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP)	Вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (робота, виконання щоденних обов'язків).
Інтенсивність болю ( Bodily pain – BP)	Оцінюється його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи хатню роботу та роботу поза домом.
Загальний стан здоров'я (General Health – GH)	Оцінка хворим стану свого здоров'я в даний момент і перспектив свого лікування.
Життєва активність (Vitality – VT)	Передбачає відчуття себе сповненим сил та енергії, чи навпаки, знесиленим.

Соціальне функціонування (Social Functioning – SF)	Визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність(спілкування). Низькі оцінки свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE)	Передбачає оцінку ступеня, в якій емоційний стан перешкоджає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, для виконання звичної роботи, зменшення обсягу роботи, зниження її якості і т.п.).
Психічне здоров'я (Mental Health – MH)	Характеризує наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Статистичну обробку отриманих результатів дисертаційної роботи проводили за допомогою пакету 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. Аналіз якісних показників здійснювали за допомогою таблиць спряженості за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та показників асоціації (Phi) та контингенції (Contingency coefficient), а також коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом (Spearman Rank Order Correlations).

## РОЗДІЛ 3

### ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ КРИТЕРІЇВ НА ВИХІД ПАЦІЄНТА ПІСЛЯ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

#### 3.1. Вплив демографічних, функціонально-діагностичних та лабораторних показників на вихід пацієнта після перенесеного субарахноїдального крововиливу

В залежності від показників раннього виходу за шкалою Glasgow Outcome Scale (GOS) всіх пацієнтів було розділено на три групи (табл. 2.6, рис. 3.1.1):

Група 1 – GOS 1 – смерть;

Група 2 – GOS 2-3 – важка інвалідність/вегетативний стан;

Група 3 – GOS 4-5 – задовільне відновлення;

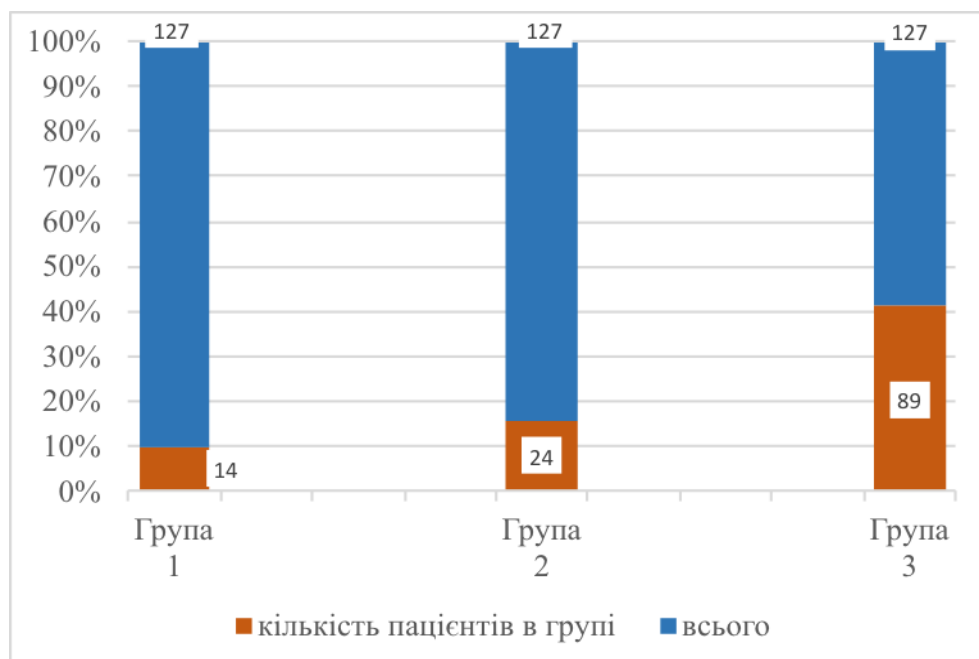


Рис. 3.1.1. Розподіл пацієнтів в досліджуваних групах

Загалом задовільний ранній вихід спостерігався у 70% пацієнтів, важка інвалідизація при виписці зі стаціонару – у 18.9%, а летальність складала 11% (рис. 3.1.1). Проведено статистичний аналіз основних клініко-інструментальних

показників та порівняно їх між групами пацієнтів (GOS 1, GOS 2-3, GOS 4-5).

Вивчивши та порівнявши демографічні показники в трьох досліджуваних групах, ми не виявили чіткої залежності раннього виходу пацієнта після САК від статі ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,91$ ).

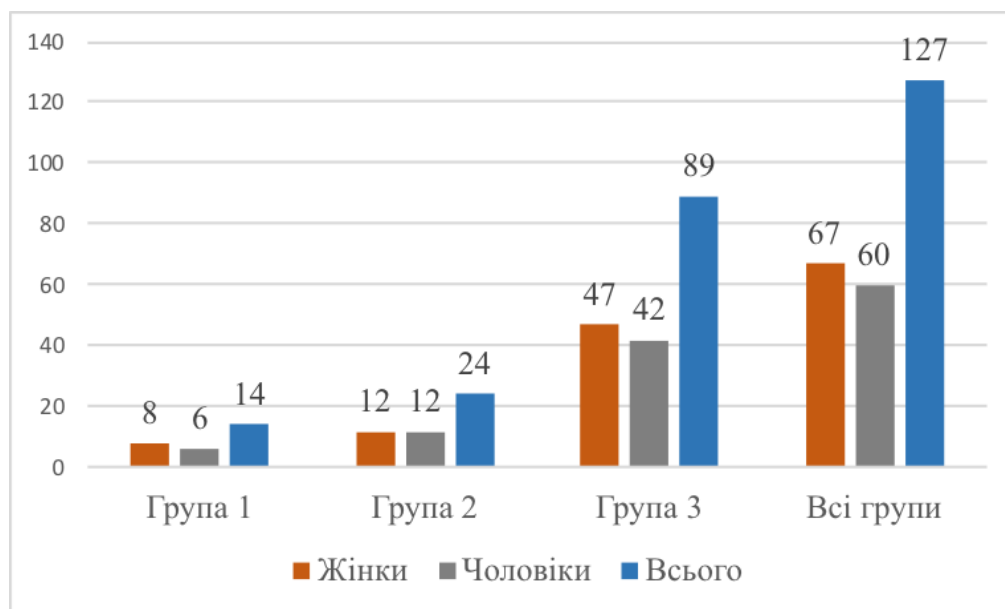


Рис. 3.1.2. Розподіл пацієнтів за статтю в досліджуваних групах

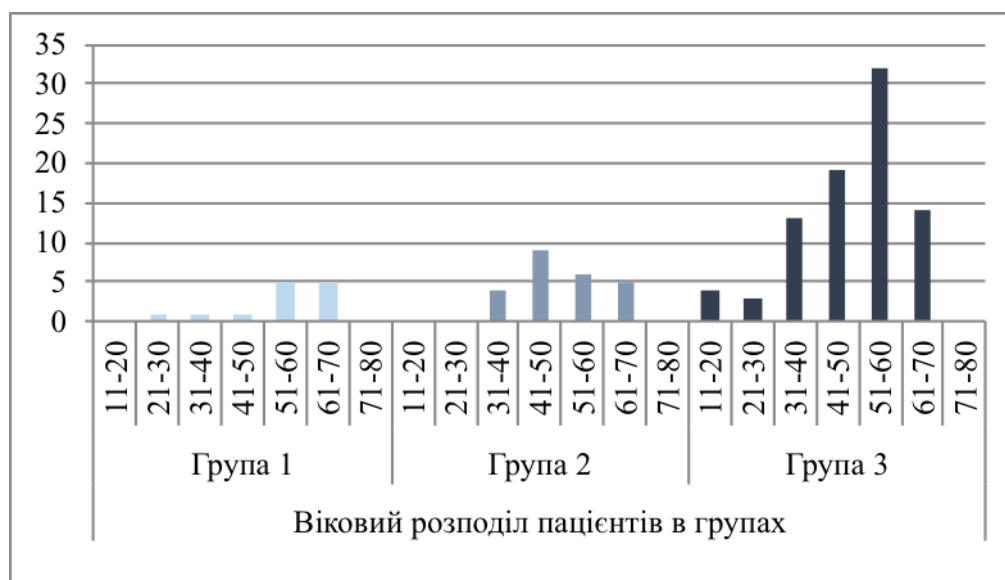


Рис. 3.1.3. Розподіл пацієнтів за віком в досліджуваних групах

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) (рис. 3.1.3). Проте, ми не виявили чіткої залежності раннього виходу пацієнта після САК від віку ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,21$ ).

За даними комп'ютерної ангіографії (КТА) та/або церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА) проведено аналіз найчастішої локалізації мішководних аневризм переднього півкільця артеріального кола головного мозку. Найчастіше, аневризми виявлялися в ділянці передньої сполучної артерії, середньомозкової/внутрішньої сонної артерії (47.2% та 42.5% відповідно) (табл. 3.1.1). У 5.5% виявлено множинні аневризми, з яких лише одна була причиною САК. Ми не виявили статистично достовірного впливу наявності кількох аневризм на вихід після САК ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,22$ ).

*Таблиця 3.1.1*

**Локалізація аневризм артерій переднього півкільця артеріального кола  
головного мозку у 127 пацієнтів**

Локалізація мішководної аневризми	Кількість пацієнтів, n	Кількість пацієнтів, %
Передня мозкова артерія (АСА)	9	7%
Передня сполучна артерія (АComA)	60	47,2%
Середня мозкова артерія/Внутрішня сонна артерія (СМА/ІСА)	54	42,5%
Офтальмічна артерія (a.ophtalmica)	4	3,1%
Множинні аневризми	7	5,5%
«Дзеркальні» аневризми обох СМА/ВнСА	2	1,5%

Після оцінки ряду нейровізуалізаційних показників проведено аналіз вітальних функцій та лабораторних досліджень всієї когорти досліджуваних.

У більш, ніж половини пацієнтів (70 осіб – 55%), при обстеженні під час перебування в стаціонарі виявлено артеріальну гіпертензію різного ступеню (рис. 3.1.4). Слід відмітити, що лише у 15,7% (11 осіб) з них мали встановлений діагноз гіпертонічної хвороби до розриву аневризми.

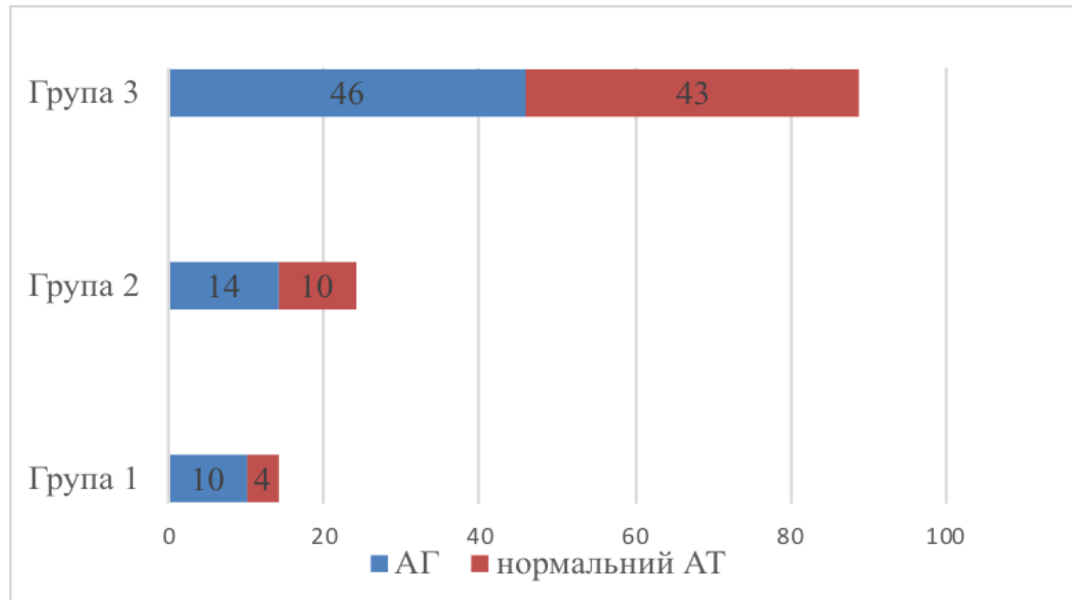


Рис.3.1.4. Частота артеріальної гіпертензії в досліджуваних групах

Однак, ми не виявили достовірної різниці цього параметру між досліджуваними групами пацієнтів. Тобто, згідно наших даних, немає взаємозв'язку між наявністю артеріальної гіпертензії у пацієнта та раннім виходом за GOS ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,38$ ) (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

### Вплив артеріальної гіпертензії на показники раннього виходу за GOS

Статистичний показник	Артеріальна гіпертензія та GOS		
	$\chi^2$ (Хі-квадрат)	df	p
Критерій Пірсона	1,887662	df=2	p=0,38913
М-L $\chi^2$ (Хі-квадрат)	1,949469	df=2	p=0,37729
Показник асоціації, Phi	0,1223987		
Кооефіцієнт контингенції, C	0,1214920		

Так як основна кількість пацієнтів з САК – це люди молодого та середнього віку без епізодів підвищеного тиску в анамнезі, то виявлена артеріальна гіпертензія, на нашу думку, не є окремим фактором ризику розвитку цього захворювання. Тоді як при ішемічному інсульті чи паренхіматозному крововиливі некоригована артеріальна гіпертензія є однією з основних причин розвитку порушення мозкового кровообігу. Імовірно, артеріальна гіпертензія після САК є виключно компенсаторним механізмом захисту мозкового кровообігу від вазоспазму та настання вторинної ішемії тканин головного мозку. Можливо, що помірний ступінь підвищення артеріального тиску після виникнення САК забезпечує достатню перфузію тканини головного мозку в умовах оксидантного стресу.

Також було оцінено показники сироватки крові, такі як рівень гемоглобіну, гематокрит, рівень лейкоцитів, тромбоцитів та глюкози сироватки крові (табл. 3.1.3). Проведений статистичний аналіз дозволив виявити достовірну різницю між групами щодо абсолютного рівня лейкоцитів та рівня глікемії.

*Таблиця 3.1.3*

**Показники венозної крові пацієнтів з САК**

	Середній показник у групі досліджуваних	Стандартне відхилення(SD)	Стандартна похибка(SE)	Статистична значимість (p)
Гемоглобін	131,80 г/л	17,6	1,5	0,1
Гематокрит	39,64 %	4,9	0,45	0,3
Лейкоцити	10,1 x 10 <sup>9</sup> /л	3,8	0,34	0,01
Тромбоцити	266,3 x 10 <sup>12</sup> /л	77,7	7,01	0,9
Глюкоза	5,5 ммоль/л	1,3	0,12	0,00004

Гіперглікемія  $> 7,0$  ммоль/л асоціювалася з вищою захворюваністю та гіршим виходом за GOS ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). Так, у групі померлих пацієнтів, підвищений рівень глюкози виявлено в 42,86% випадків, а в групі з задовільним виходом за GOS лише у 4,60% (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

**Частота нормального та підвищеного рівня глюкози в кожній групі**

Рівень глікемії	Частка пацієнтів з глікемією $>7,0$ ммоль/л в кожній групі пацієнтів.			
	Група 1	Група 2	Група 3	Кількість пацієнтів в трьох групах
$<7,0$ ммоль/л	8	21	83	112
Показник в окремій групі, %	57,14%	91,30%	95,40%	
Показники між досліджуваними групами, %	7,14%	18,75%	74,11%	
$> 7,0$ ммоль/л	6	2	4	12
Показники в групі %	42,86%	8,70%	4,60%	
Показники між досліджуваними групами, %	50,00%	16,67%	33,33%	
Кількість пацієнтів в кожній групі	14	23	87	124

Kurtz P. і Claassen J. дослідили, що гострі коливання системної глюкози призводять до оксидантного стресу в нейронах головного мозку. Пацієнти з САК можуть бути більш вразливими до таких перепадів глікемії, так як це призводить до вторинних мозкових ускладнень, а відповідно і до гіршого функціонального прогнозу [81]. Деякі науковці вважають, що нормальний сироватковий рівень глюкози є недостатнім для забезпечення підвищеної її потреби в головному мозку у пацієнтів з САК. Тому вони не рекомендують коригувати незначну гіперглікемію у цих хворих [15, 137]. Інші ж вказують на те,

що саме гіперглікемія є незалежним предиктором гіршого виходу у пацієнтів з САК [106]. Згідно наших даних, гіперглікемія при поступленні в стаціонар достовірно підвищує ймовірність несприятливого виходу (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

**Вплив гіперглікемії на показники раннього виходу за GOS**

Статистичний показник	Глюкоза >7,0 ммоль/л та GOS		
	$\chi^2$ (Хі-квадрат)	df	p
Критерій Пірсона	20,22630	df=2	p=0,00004
М-L $\chi^2$ (Хі-квадрат)	13,68657	df=2	p=0,00107
Показник асоціації, Phi	0,4038754		
Коофіцієнт контингенції, C	0,3744863		

При аналізі лейкоцитозу, як можливого предиктору незадовільного виходу після САК, виявлено, що підвищення абсолютного числа лейкоцитів в сироватці крові  $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ , зустрічалось у 78,5% в групі померлих пацієнтів, тоді як в групі 2 та 3 – у 45,8% та 35,9% відповідно (рис. 3.1.5).

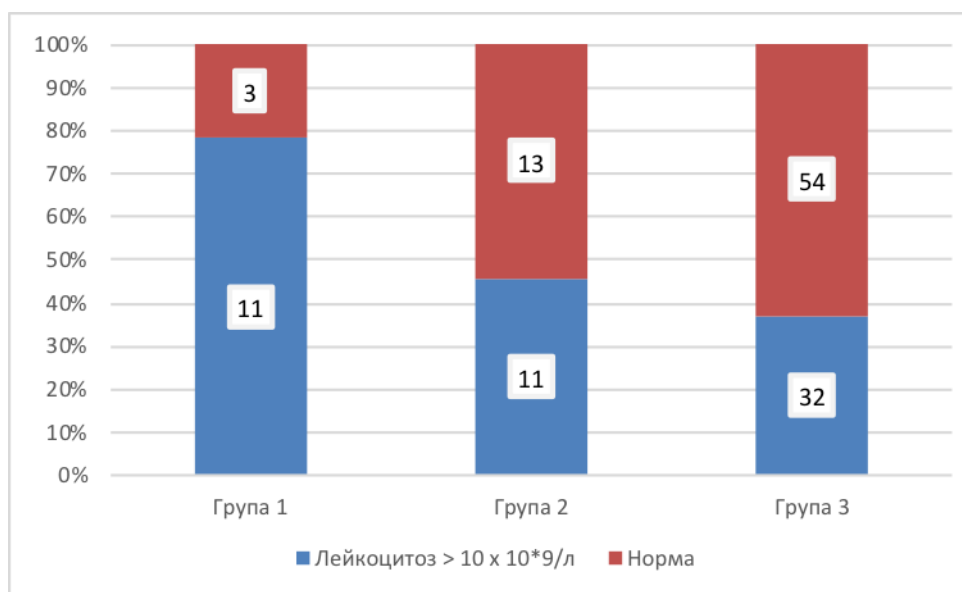


Рис. 3.1.5. Частота лейкоцитозу в досліджуваних групах

Виявлено достовірну різницю між досліджуваними групами відносно лейкоцитозу та виходом після захворювання ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$ , табл. 3.1.6). Враховуючи дані статистичного аналізу, вважаємо, що ранній лейкоцитоз у пацієнтів з САК, що не пов'язаний з гарячкою, може бути показником несприятливого раннього виходу.

Таблиця 3.1.6

**Залежність впливу лейкоцитозу  $>10 \times 10^9/\text{л}$  на вихід за GOS**

Статистичний показник	Лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ та вплив на вихід за GOS		
	$\chi^2$ (Хі-квадрат)	df	p
Критерій Пірсона	8,124047	df=2	p=0,01
М-L $\chi^2$ (Хі-квадрат)	8,341773	df=2	p=0,01
Показник асоціації, Phi	0,3549360		
Кооефіцієнт контингенції, C	0,3470347		

За даними деяких авторів лейкоцитоз може опосередковано впливати на розвиток деяких ускладнень САК. Наприклад, McGirt M. et al. в своєму дослідженні описали, що лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$  був незалежним предиктором розвитку вазоспазму у пацієнтів з САК [102]. Ми ж не виявили статистично достовірної різниці в залежності розвитку вазоспазму від лейкоцитозу при порівнянні пацієнтів різних груп ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,57$ ) (рис. 3.1.6).

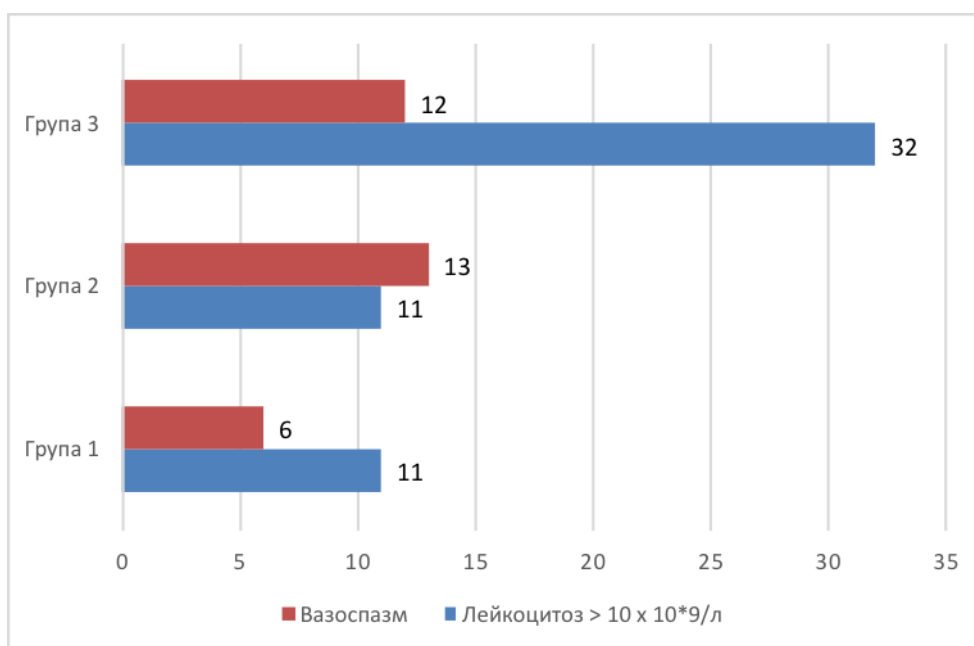


Рис. 3.1.6. Частота лейкоцитозу та вазоспазму в досліджуваних групах

Отже, якщо підвищення рівня лейкоцитів сироватки крові є ознакою гіршого прогнозу для пацієнта з САК, залишається питання щодо його корекції. На нашу думку, антибіотикотерапія в даному випадку є недоцільною, так як помірний лейкоцитоз при САК є асептичного характеру і не пов'язаний з бактеріальними ускладненнями.

Таблиця 3.1.7

### Кореляційний зв'язок між лабораторними показниками та виходом за GOS

	Кореляційний зв'язок за Спірменом між показниками сироватки крові та GOS при рівні достовірності $p < 0,01$					
	глюкоза	тромбоцити	лейкоцити	еритроцити	гематокрит	гемоглобін
GOS	-0,259487	-0,014057	-0,244840	0,157925	0,137182	0,146683

Отже, дослідивши лабораторно-інструментальні дані пацієнтів, ми виявили, що на відміну від інших видів порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт), артеріальна гіпертензія не відіграє роль фактора ризику виникнення

САК і не впливає на загальний вихід після захворювання. У даному випадку вона є скоріше захисним компенсаторним механізмом, що запобігає вторинному ішемічному пошкодженню тканини мозку на фоні церебрального вазоспазму.

Також встановлено, що рівень сироваткової глюкози  $> 7,0$  ммоль/л та лейкоцитоз  $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ , що не пов'язаний з гарячкою, є предикторами гіршого прогнозу для пацієнта з САК. Незрозумілим залишається механізм цих факторів та чи потребують вони клінічного втручання та медикаментозної корекції.

Залежності між рівнем гемоглобіну, гематокриту, кількістю тромбоцитів та виходом після САК у нашому дослідженні не виявлено (табл. 3.1.7).

### **3.2. Визначення впливу рівня свідомості та вираженості неврологічного дефіциту (за шкалами GCS, WFNS, Hunt-Hess та Fisher) на прогноз для пацієнта з субарахноїдальним крововиливом**

Всі пацієнти при поступленні в стаціонар були оцінені за валідизованими шкалами для стандартизації клінічних показників. У таблиці 3.2.1 наведено розподіл пацієнтів, оцінених за шкалами Hunt-Hess, WFNS, GCS в дебюті захворювання.

*Таблиця 3.2.1*

#### **Оцінка пацієнтів за основними шкалами (n = 127)**

Hunt-Hess Scale		WFNS		GCS	
I	53	I	77	15 балів	84
II	34	II	21	13-14 балів	30
III	24	III	15	10-12 балів	7
IV	15	IV	13	7-9 балів	5
V	1	V	1	3-6 балів	1

Провівши статистичний аналіз в досліджуваних групах, ми підтвердили, що вищий бал за шкалами Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго в дебюті САК є достовірним предиктором хорошого раннього виходу (рис. 3.2.1, табл. 3.2.2).

Тоді як рівень III-V за Hunt-Hess Scale та WFNS та нижчий рівень свідомості асоціювались з високою летальністю ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

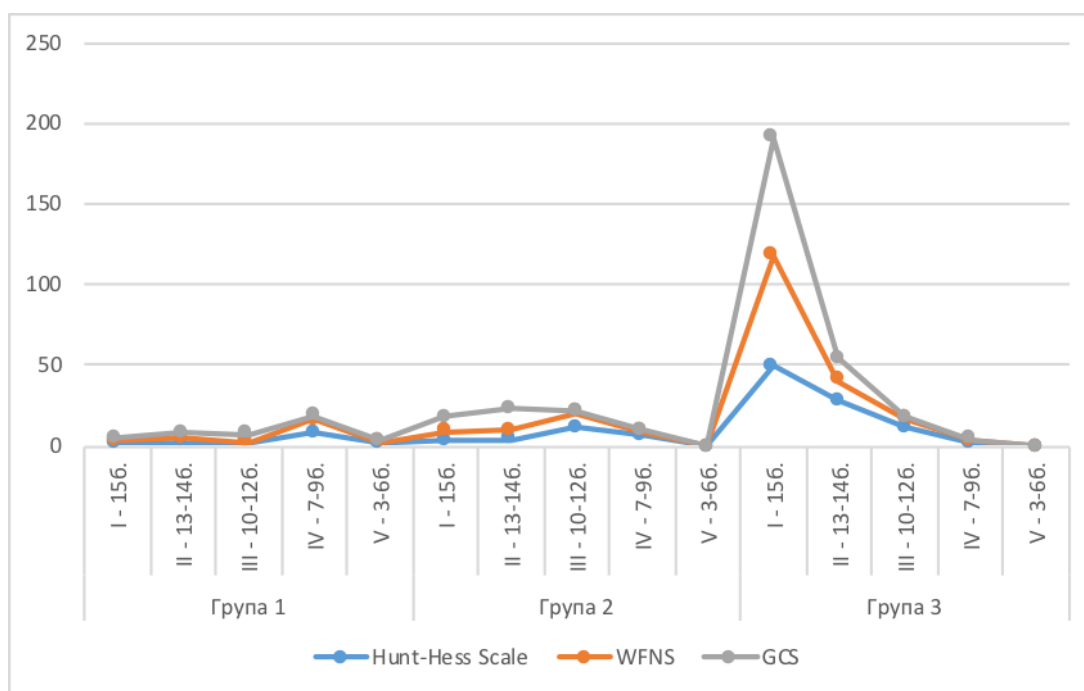


Рис. 3.2.1. Співвідношення пацієнтів згідно шкал у досліджуваних групах

Достовірної різниці між чутливістю шкал щодо прогнозу при САК нами не знайдено. Дані, визначені за допомогою всіх цих шкал мали тісний кореляційний зв'язок зі шкалою GOS, що свідчить про їх прямий вплив на показник раннього виходу після САК (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

### Кореляційний зв'язок між показниками клінічних шкал та виходом за GOS

	Кореляційний зв'язок (за Спірменом) між показниками клінічних шкал та виходом за GOS, при $p < 0,000001$ .		
	WFNS	Hunt-Hess Scale	GCS
Glasgow Outcome Scale 1-3	-0,611638	-0,590913	0,579740

Проте, згідно наших розрахунків, найбільш виражений кореляційний зв'язок виявлено між показником виходу GOS та шкалою WFNS (рис. 3.2.2).

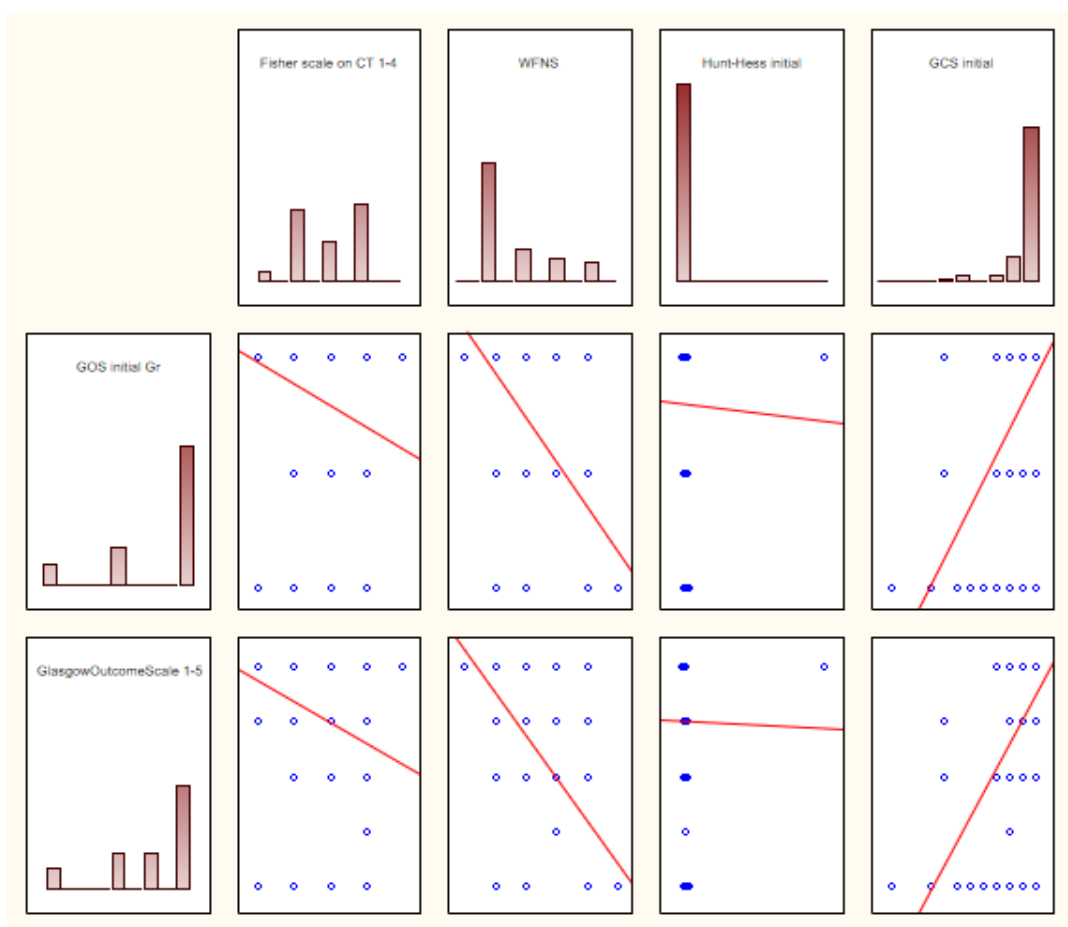


Рис. 3.2.2. Графічне зображення сили кореляційного зв'язку між клінічними шкалами та показником GOS

Варто відмітити, що аналіз впливу на вихід базувався на показниках GOS при виписці зі стаціонару. Проте, це не завжди є адекватним показником якості життя у віддаленому періоді САК.

Окремим нейровізуалізаційним критерієм було обрано оцінку первинної комп'ютерної томографії за шкалою Fisher. КТ виконувалася не пізніше 24 год від дебюту захворювання. Згідно наших даних, найчастіше у пацієнтів виникав САК II та IV ст. за шкалою Fisher (рис. 3.2.3)

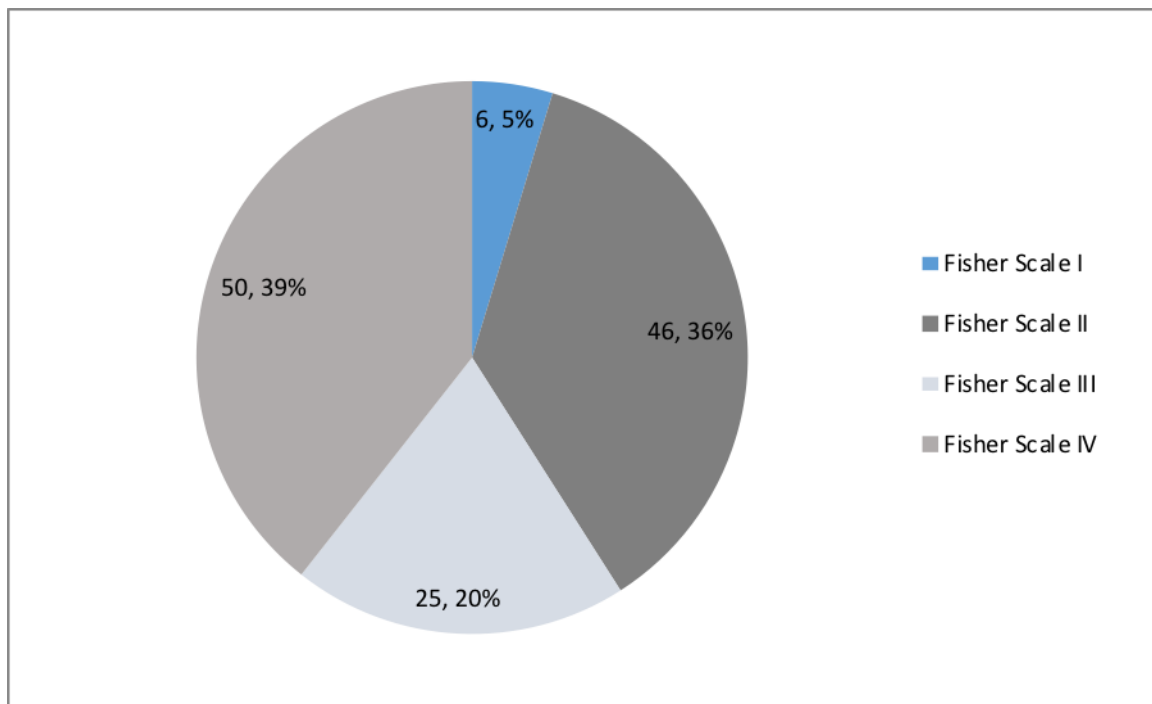


Рис. 3.2.3. Розподіл пацієнтів за рівнями шкали Fisher

Нами виявлено цікавий феномен: вираженість крововиливу на КТ, оцінена за шкалою Fisher при поступленні в стаціонар, не завжди корелювала з важкістю стану пацієнта. Проте, наші дані підтверджують, що пацієнти, з вираженістю крововиливу Fisher I-II мали хороше відновлення після САК. Тоді як ті, що мали рівень Fisher III-IV, частіше мали несприятливий вихід (групи 1 та 2) – рис. 3.2.4. Найімовірніше, це пов'язано з впливом рівня за шкалою Fisher на розвиток симптомного вазоспазму і, відповідно, на ранній вихід пацієнта (клінічний випадок 2 – див. нижче). Також, при оцінюванні стану пацієнта на момент виписки, виявлено виражений кореляційний зв'язок між показниками шкали Fisher та раннім виходом за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ). Це дає змогу вважати, що нейровізуалізаційна шкала Fisher може бути одним з методів прогнозу раннього виходу пацієнтів після САК на рівні з клінічними шкалами Glasgow Coma Scale, Hunt-Hess Scale, WFNS (табл. 3.2.2).

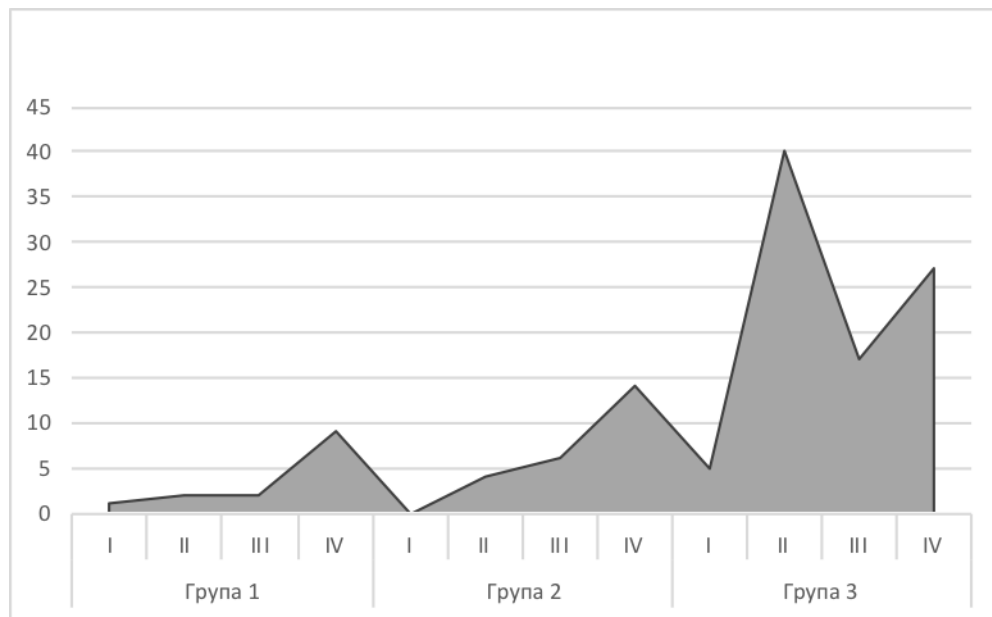


Рис. 3.2.4. Розподіл пацієнтів за вираженістю САК згідно шкали Fisher

Для наочності наведемо приклад кількох клінічних випадків:

1. Пацієнт П., 53 роки. Доставлений каретою ШМД. Скарги на раптове виникнення вираженого головного болю вранці, кількаразове блювання.

З анамнезу життя: хронічні захворювання та підвищений артеріальний тиск заперечує, алкоголем не зловживає, палить багато років. Під час огляду: артеріальний тиск 150/90 мм рт.ст., пульс 92 уд/хв, ритмічний, дихання везикулярне, ЧД 17/хв, сатурація – 98%. Неврологічний статус: свідомість 15 балів за GCS, позитивні менінгеальні знаки- ригідність потиличних м’язів, світлотажукобоязнь. Черепно-мозкові нерви – без патології, м’язева сила та тонус – у нормі, патологічних знаків – немає. На ургентній КТ головного мозку виявлено ознаки субарахноїдального крововиливу в лівій сільвієвій борозні (рис. 3.2.5 А). Додатково виконано комп’ютерну ангіографію судин головного мозку (КТА), на якій виявлено мішководну аневризму лівої СМА (рис. 3.2.5 Б). Отже, встановлено діагноз: Спонтанний субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми лівої СМА, Hunt-Hess I, WFNS I, Fisher II.

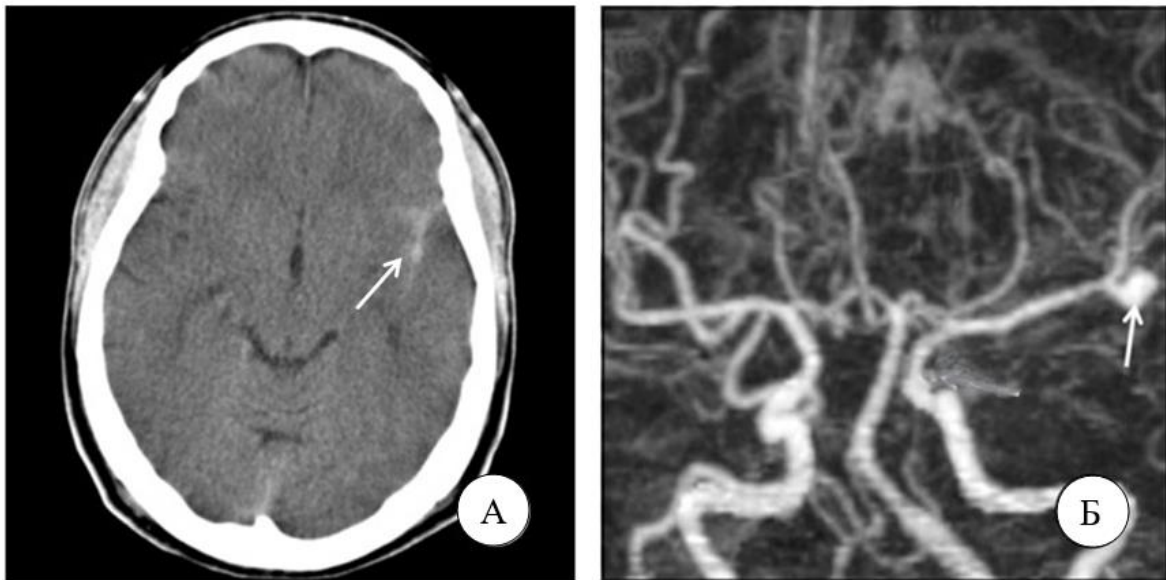


Рис. 3.2.5. Спіральна комп'ютерна томографія/комп'ютерна ангіографія пацієнта А. Спонтанний субарахноїдальний крововилив в ділянці сільвієвої борозни зліва; Б. Мішководна аневризма сереньомозкової артерії зліва

Пацієнта госпіталізовано у відділення ВАІТ, призначено німодипін у дозі 60 мг кожні 4 години, знеболення, інфузію кристалоїдних розчинів. Моніторинг швидкості церебрального кровотоку за допомогою транскраніальної доплерографії протягом доби не виявив ознак вазоспазму – швидкість кровотоку по СМА справа та зліва 125-130 см/сек. Під час загальноклінічного обстеження відхилень не виявлено. Враховуючи дані обстежень та стан пацієнта, протягом перших 48 годин після дебюту САК проведено оперативне втручання – кліпування мішководної аневризми лівої СМА. В післяопераційному періоді стан хворого задовільний, швидкість церебрального кровотоку в межах норми, ускладнень не спостерігалось. На момент виписки зі стаціонару (10 доба) пацієнт без неврологічного дефіциту, не потребує сторонньої допомоги в самообслуговуванні - GOS 5.

2. Пацієнт Б., 63 роки. На момент поступлення у стаціонар свідомість 12 балів за GCS (очі відкриває на біль, відповідає односкладно, виконує команди). Зі слів рідних, вранці виник сильний головний біль, кількаразове блювання, після

чого втратив свідомість та виник судомний напад. З анамнезу життя: хронічні захворювання та підвищений артеріальний тиск заперечує, алкоголем не зловживає, не палить. Під час огляду: артеріальний тиск 170/100 мм рт.ст., пульс 86 уд/хв, ритмічний, дихання везикулярне, ЧД 20/хв, сатурація – 98%. Неврологічний статус: ригідність потиличних м'язів 4 поперечні пальці, позитивний симптом Керніга. Черепно-мозкові нерви: парез погляду вліво, ізокорія, правобічний виражений геміпарез. На ургентній МСКТ головного мозку виявлено ознаки субарахноїдального крововиливу в лівій сільвієвій борозні, піжпівкульних борознах, препонтінній та базальній цистернах, а також наявність внутрішньомозкової гематоми в лівій гемісфері головного мозку, зміщення серединних структур головного мозку – 5 мм (рис. 3.2.6 А, Б). За даними КТА – мішководна аневризма лівої ВнСА (рис. 3.2.6 В). Встановлено діагноз: Спонтанний субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми лівої ВнСА, Hunt-Hess IV, WFNS IV, Fisher IV.

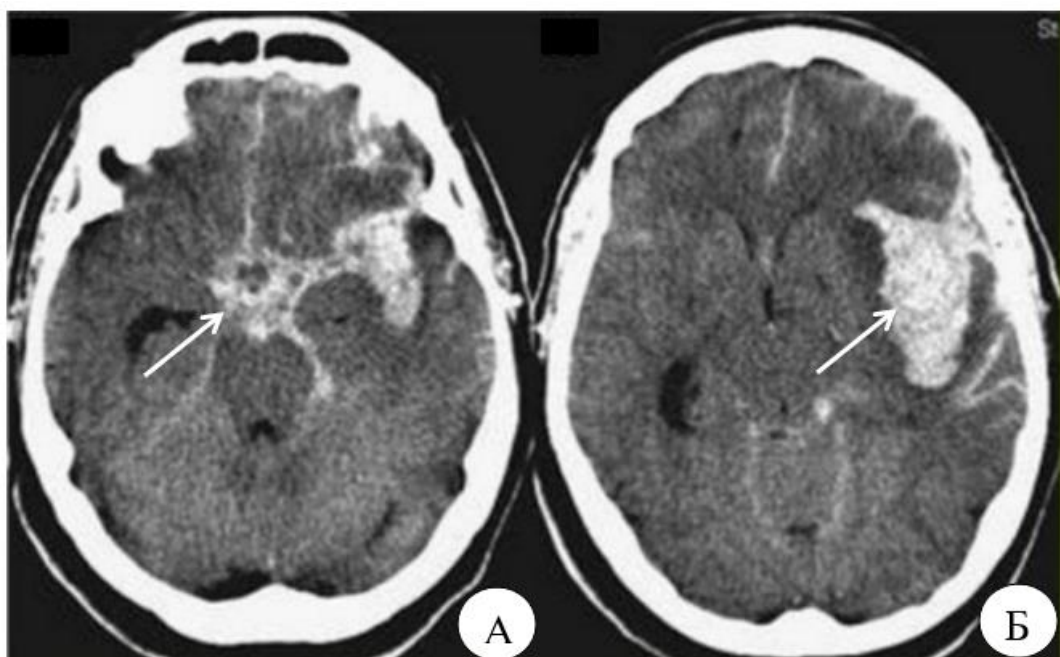




Рис. 3.2.6. Спіральна комп'ютерна томографія/комп'ютерна ангіографія пацієнта. А, Б. Спонтанний субарахноїдальний крововилив в ділянці лівої сільвієвої борозни, піжпівкульних борознах, препонтінній та базальній цистернах, внутрішньомозкова гематома в лівій гемісфері головного мозку; В. Мішковидна аневризма внутрішньої сонної артерії зліва

Моніторинг швидкості церебрального кровотоку у відділенні ВАІТ: ознаки вираженого вазоспазму, швидкість кровотоку по СМА справа та зліва – 195-210 см/сек. Оперативне втручання відстрочено до стабілізації стану та регресу вазоспазму. Призначено стандартну ЗН-терапію, динамічний нагляд. Стан пацієнта раптово погіршився на третю добу перебування в стаціонарі, рівень свідомості 6б. за GCS, порушення дихання. На повторній КТ головного мозку виявлено ознаки повторного субарахноїдального крововиливу. У зв'язку з важкістю стану пацієнта переведено на ШВЛ. Інших ускладнень САК (вторинної ішемії головного мозку, гідроцефалії, інфекційних ускладнень) не виявлено. На 17 добу перебування в стаціонарі пацієнт помер внаслідок зупинки серцевої діяльності, не зважаючи на проведені реанімаційні заходи.

Отже, порівнюючи вищеописані клінічні випадки, можемо прослідкувати

чітку залежність між важкістю стану пацієнта в дебюті захворювання, оцінену за валідизованими шкалами, та виходом пацієнта. А саме: рівень IV за Hunt-Hess, WFNS, шкалою Fisher та нижчий рівень свідомості при поступленні в стаціонар мають вкрай несприятливий прогноз.

Таким чином, аналізуючи наші дані, можемо стверджувати, що клінічні шкали є високочутливим інструментом в прогнозуванні раннього перебігу САК, що співпадає з даними літератури і внесено в рекомендації ведення пацієнтів такого профілю [33, 38, 128].

### 3.3. Вплив ускладнень субарахноїдального крововиливу на ранній вихід пацієнта

Нами було проведено аналіз частоти виникнення ускладнень САК у загальній групі пацієнтів. Виявлено, що більш, ніж у половини пацієнтів (70 осіб) виникали ті чи інші типові ускладнення (симптомний вазоспазм, внутрішньошлуночковий крововилив, внутрішньомозкова гематома, повторний розрив аневризми, оклюзійна гідроцефалія). Лише у  $44,8 \pm 4,4\%$  (57 пацієнтів) захворювання перебігало без ускладнень.

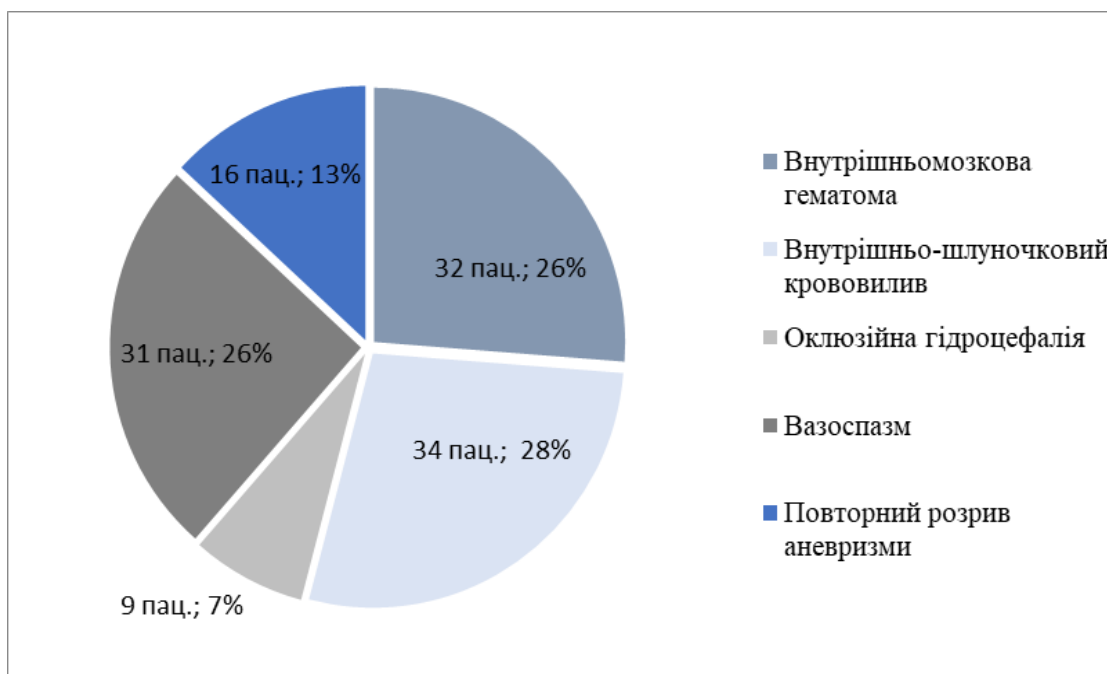


Рис. 3.3.1. Частота ускладнень САК у досліджуваних пацієнтів

Як видно з рис. 3.3.1, найчастішими ускладненнями у пацієнтів були: внутрішньомозкова гематома, крововилив у порожнину шлуночків мозку, або їх поєднання, а також – симптомний вазоспазм. Згідно наших даних, вони зустрічались в досліджуваній когорті хворих з однаковою частотою  $\sim 26,0 \pm 4,0 - 28,0 \pm 3,9$  %. Рідше виникали оклюзійна гідроцефалія та повторний розрив аневризми, при чому, половина пацієнтів мали два і більше ускладнень, що ілюстровано на рисунку 3.3.2. При порівнянні клінічних даних групи померлих та тих, що вижили, ми виявили, що поєднання кількох ускладнень достовірно збільшує ризик смерті у пацієнтів з САК ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Загальна 30-денна летальність становила 11%. При цьому, у 10 з 14 померлих безпосередньою причиною смерті був повторний розрив аневризми, незважаючи на наявність у них 3 і більше ускладнень. Отже, повторний крововилив є найбільш несприятливим предиктором прогнозу для пацієнта.

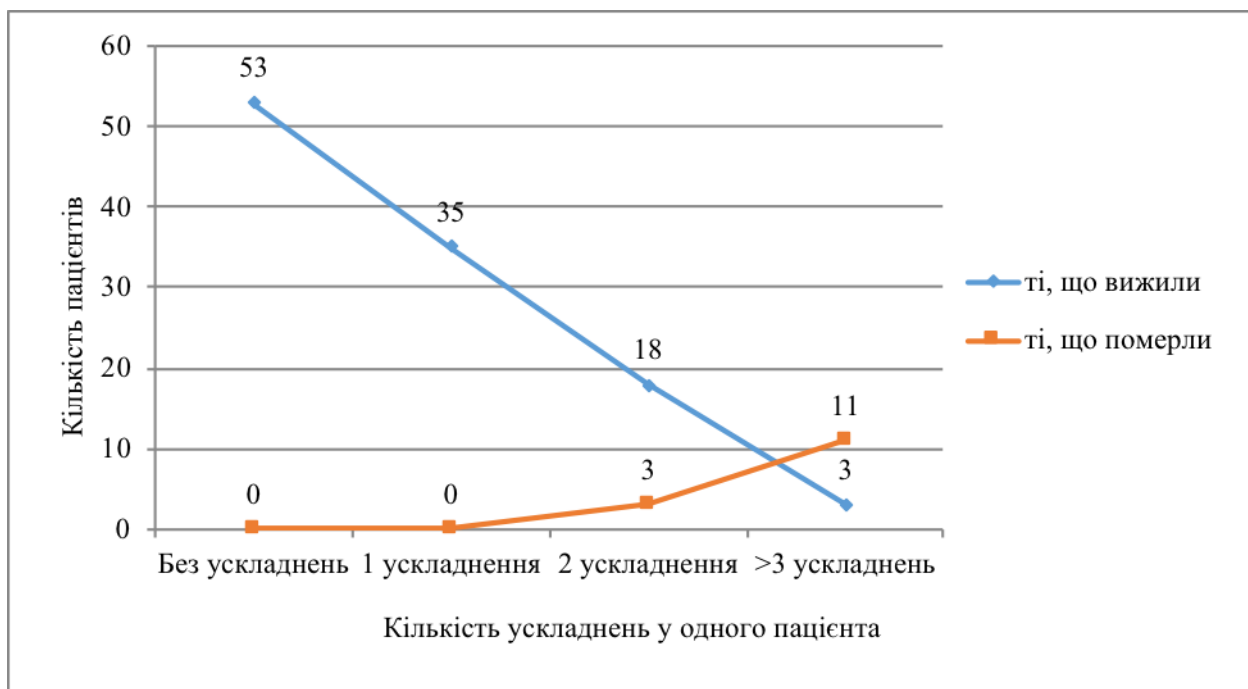


Рис. 3.3.2. Кількість ускладнень у одного пацієнта та їх вплив на ранній вихід

Для прикладу приведемо клінічний випадок:

Пацієнтка С., 59 років. Доставлена каретою ШМД у вкрай важкому стані. Після появи сильного головного болю, вранці, виникло кількаразове блювання, пацієнтка втратила свідомість. З анамнезу життя: гіпертонічна хвороба коригована медикаментозно, не палить, алкоголь не вживає. При огляді: рівень свідомості за шкалою GCS 9 балів, позитивні менінгеальні симптоми. На КТ головного мозку: дифузний субарахноїдальний крововилив з проривом крові в порожнину шлуночків мозку з оклюзійною гідроцефалією, КТА – мішководна аневризма ПСА (рис. 3.3.3).

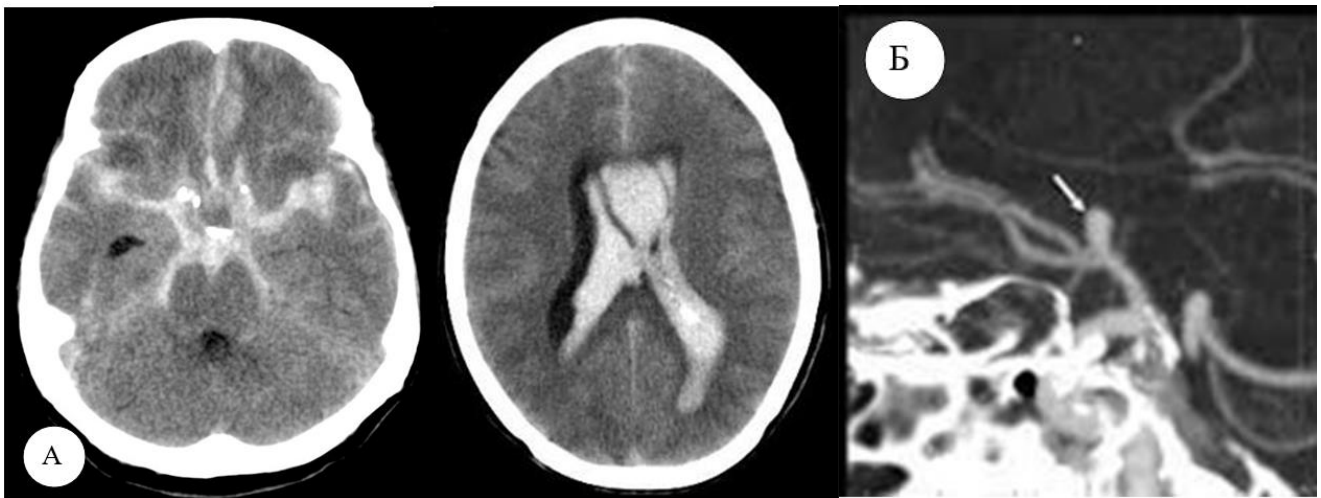


Рис. 3.3.3. Комп'ютерна томографія/КТА пацієнтки С., 59 років. А. Дифузний субарахноїдальний крововилив з проривом крові в порожнину шлуночків мозку з оклюзійною гідроцефалією. Б. Мішководна аневризма передньої сполучної артерії

Встановлено діагноз: Спонтанний субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми ПСА, Hunt-Hess V, WFNS V, Fisher IV. Стан пацієнтки прогресивно погіршувався протягом періоду обстеження - GCS 4 бали, анізокорія, розбіжна косоокість. Виконано ургентне оперативне втручання – дренажування переднього рогу бічного шлуночка головного мозку, що дещо покращило стан пацієнтки, рівень свідомості зріс до 7 балів за GCS. Проте на п'яту добу стан раптово погіршився, свідомість 4 бали за GCS, наявність свіжої крові в дренажній трубці, що свідчить про повторний розрив аневризми.

Протягом 6 наступних годин наступила смерть, незважаючи на проведені реанімаційні заходи. Отже, враховуючи наявність у пацієнтки поєднання трьох ускладнень САК: прориву крові в шлуночкову систему та оклюзійної гідроцефалії, первинний прогноз щодо виходу був несприятливим. Проте, безпосередньою причиною смерті пацієнтки став саме повторний САК.

Проаналізувавши 16 випадків повторного розриву аневризми серед наших пацієнтів, ми виявили, що  $62,5 \pm 12,1\%$  (10 пацієнтів) з них закінчились смертю. Летальність серед пацієнтів з іншими ускладненнями становила відповідно:  $19,3 \pm 7,2\%$  (6 пацієнтів) – симптомний вазоспазм,  $22 \pm 14,7\%$  (2 пацієнтів) – оклюзійна гідроцефалія,  $14,7 \pm 6,0\%$  (5 пацієнтів) – внутрішньошлуночковий крововилив,  $21,8 \pm 7,3\%$  (7 пацієнтів) – внутрішньомозкова гематома (рис. 3.3.4).

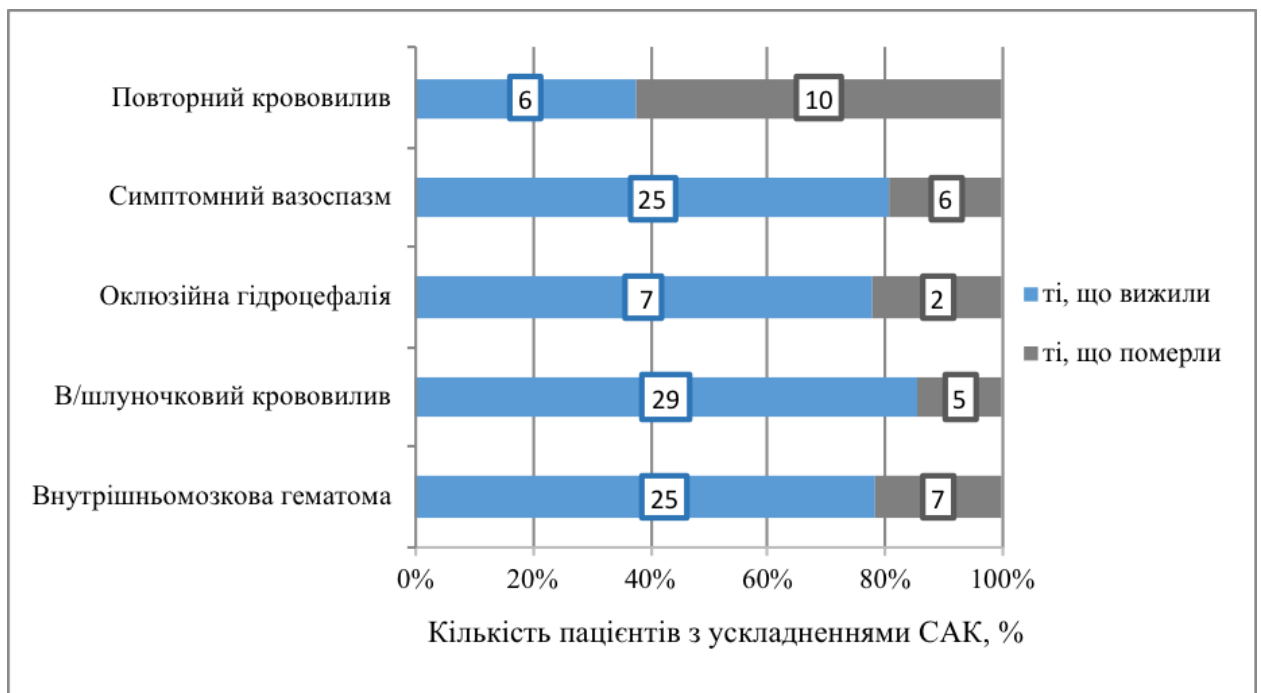


Рис. 3.3.4. Летальність серед пацієнтів з ускладненнями САК

Отже, можемо зробити висновок, що повторний крововилив, внаслідок розриву аневризми є найбільш несприятливим фактором щодо прогнозу у пацієнтів з САК у порівнянні з іншими ускладненнями.

Проведено аналіз частоти ускладнень САК у трьох досліджуваних групах та їх вплив на показник раннього виходу за GOS.

При аналізі КТ головного мозку у всіх трьох групах пацієнтів виявлено не лише субарахноїдальний, але й паренхіматозний крововилив. Проте, серед померлих це ускладнення було аж у половини обстежених, тоді як в групі 3 (GOS 4-5) – лише у 25 чол. (17.98%) (рис. 3.3.5) Згідно наших розрахунків, наявність внутрішньомозкової гематоми має тісний достовірний помірної сили зв'язок з показником раннього виходу пацієнта ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,01$ ). Тобто, субарахноїдально-паренхіматозний крововилив (Fisher IV) є несприятливим чинником раннього прогнозу для таких пацієнтів.

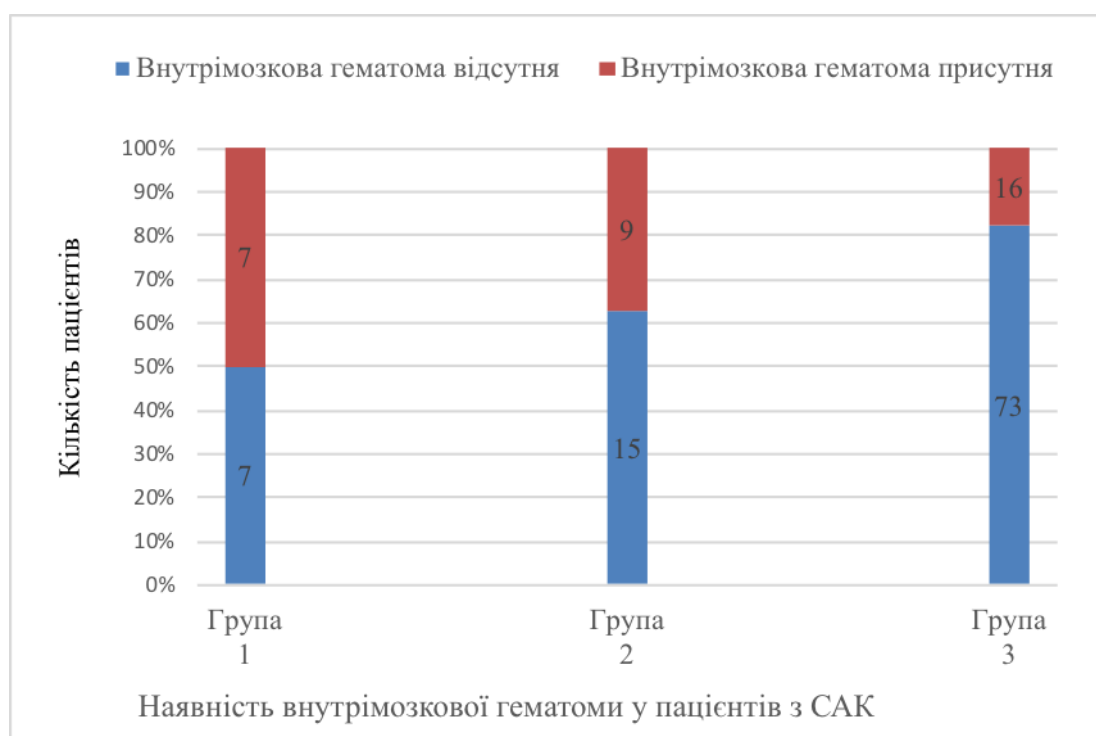


Рис. 3.3.5. Наявність внутрішньомозкової гематоми у групах пацієнтів з САК

Щодо наявності крові в порожнинах шлуночків головного мозку, то це ускладнення з майже однаковою частотою зустрічалося в групі померлих та пацієнтів з незадовільним відновленням після САК (Групи 1 і 2 – 35,71% та 37,50% відповідно) і дещо менше у групі з хорошим виходом – 22,47% (рис. 3.3.6). Проте, достовірної різниці між групами щодо впливу цього фактору на ранній вихід ми не виявили ( $r = 0,10$ ;  $p = 0,24$ ).

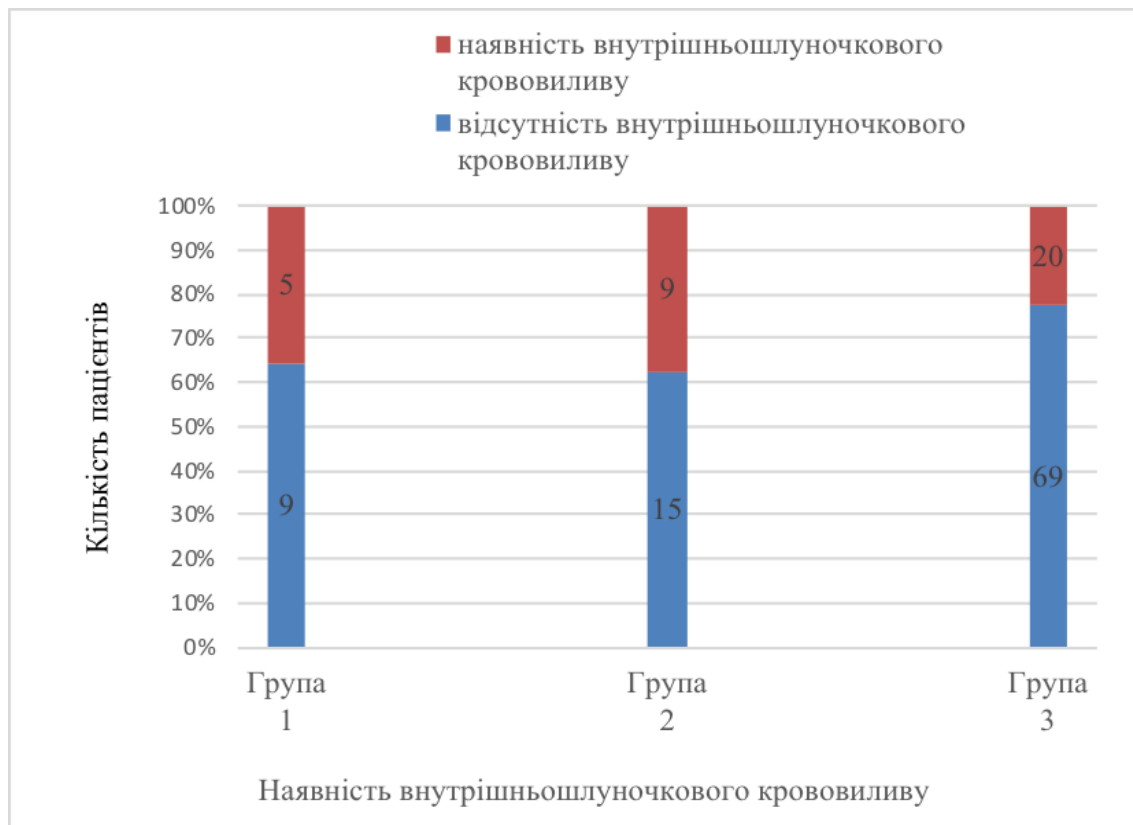


Рис. 3.3.6. Внутрішньополуночковий крововилив у пацієнтів з САК

Розвиток оклюзійної гідроцефалії під час перебування в стаціонарі спостерігався у невеликої частини пацієнтів ( $7 \pm 1,9\%$  - 9 пацієнтів), проте виявлено достовірну різницю між групами щодо її впливу на показник раннього виходу за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,003$ ). Отже, це ускладнення при САК також є прогностично несприятливим фактором щодо перебігу захворювання. Такі пацієнти потребують ретельного динамічного контролю рівня свідомості та у разі її зниженні – виконання КТ головного мозку, для виявлення наростання гідроцефалії та вчасної її корекції шляхом відкритого дренивання порожнин бокових полуночків. В першу чергу це стосується пацієнтів з САК IV за шкалою Fisher, у котрих ризик розвитку такого ускладнення є найвищим.



Рис. 3.3.7. Наявність окклюзійної гідроцефалії у пацієнтів з САК

У випадках симптомного вазоспазму виявлено достовірний вплив його на вихід пацієнта ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). Він з високою частотою зустрічався в групі 1 – 42,86% та групі 2 – 54,17% (рис. 3.3.8). Вважаємо, що це ускладнення є ще одним негативним прогностичним фактором і повинно бути вчасно скориговане до настання вторинних ішемічних змін тканини головного мозку.

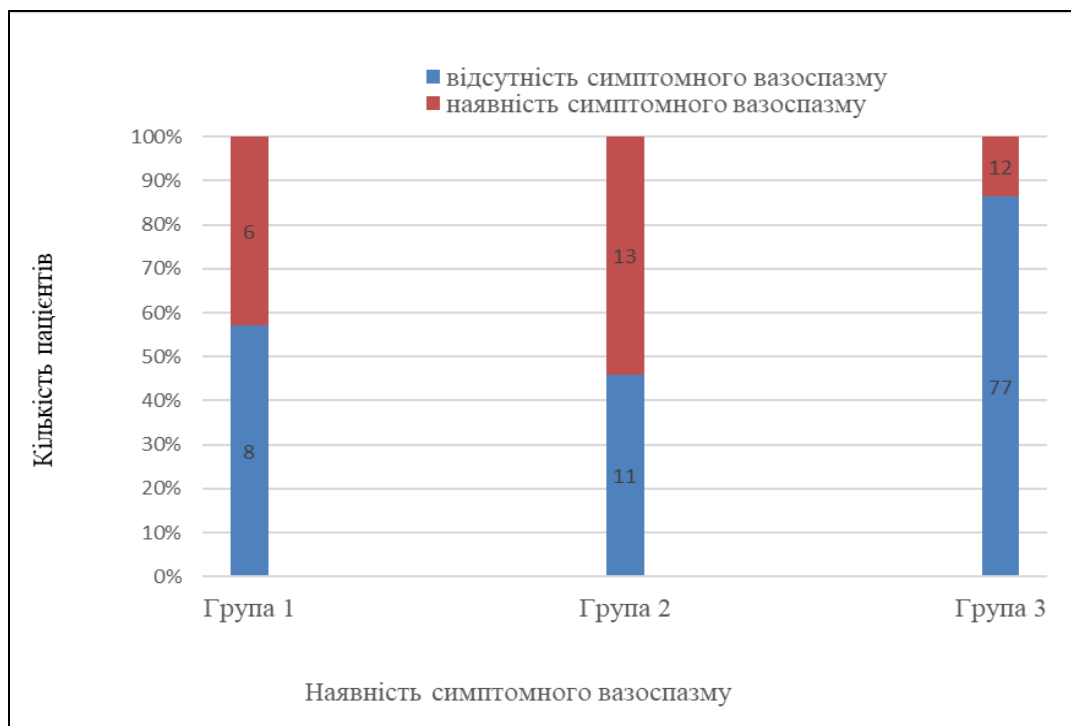


Рис. 3.3.8. Розповсюдженість симптомного вазоспазму у пацієнтів з САК

Повторний розрив аневризми розвинувся у  $13 \pm 2,3\%$  та з високою достовірністю асоціювався з підвищеною летальністю та незадовільним прогнозом щодо відновлення у групі пацієнтів, що вижили ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ). Рівень летальності у пацієнтів з повторним розривом аневризми склав 62,5% (рис. 3.3.9). До того ж, саме повторний субарахноїдальний крововилив став основною причиною смерті цих хворих. Отже, можна стверджувати, що кожен наступний розрив різко підвищує ризик смерті внаслідок САК.

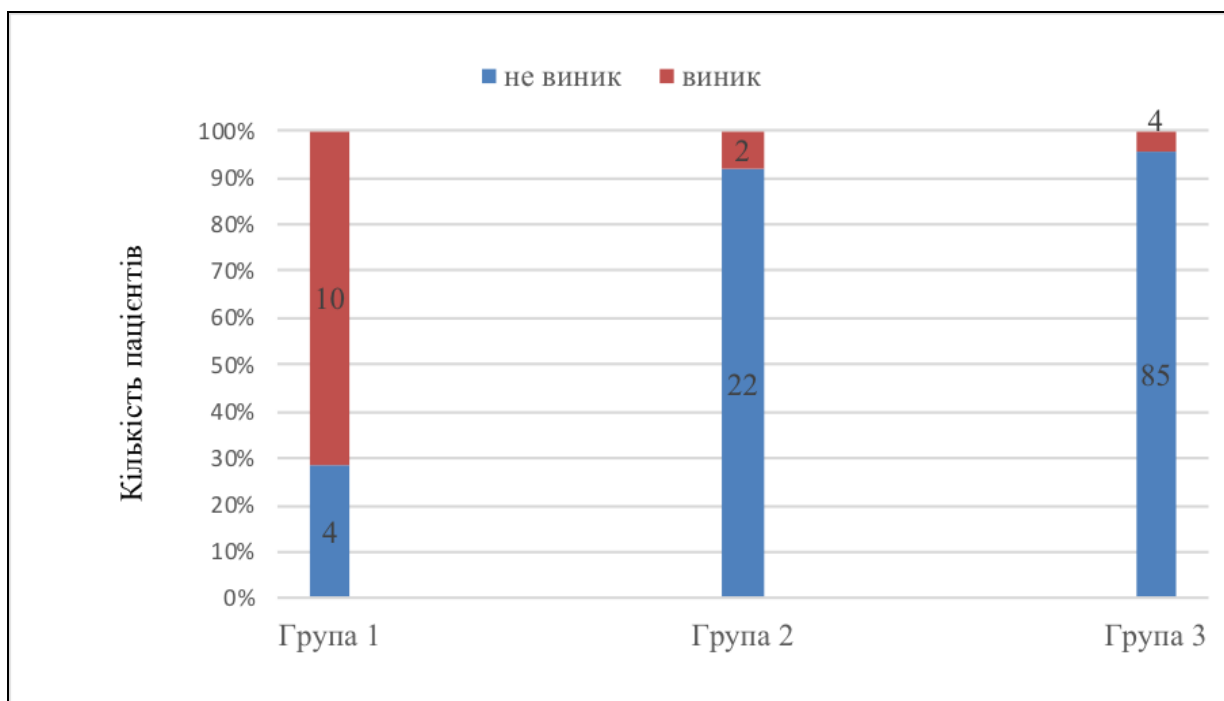


Рис. 3.3.9. Частота виникнення повторного розриву мішководної аневризми

Таким чином, згідно наших даних (табл. 3.3.1), найбільший вплив на ранній вихід пацієнта з найвищим ступенем достовірності мають розвиток симптомного церебрального вазоспазму та повторний розрив аневризми, дещо менший – оклюзійна гідроцефалія та паренхіматозний крововилив. Достовірного впливу наявності крові в порожнинах шлуночків на ініційній комп'ютерній томографії на вихід після САК не виявлено.

Таблиця 3.3.1

**Показники сили статистичного зв'язку між ускладненнями САК та виходом за GOS**

Glasgow Outcome Scale	Повторний розрив аневризми	Симптомний вазоспазм	Оклюдійна гідроцефалія	Внутрішньомозкова гематома	Кров в порожнинах шлуночків
	p=0,000001	p=0,00005	p=0,003	p=0,01	p=0,2
Критерій Пірсона	49,70884	19,8585	11,15558	8,958027	2,819433
Коefіцієнт асоціації, Phi	0,6	0,4	0,3	0,3	0,1
Коefіцієнт контингентності, C	0,5	0,4	0,3	0,3	0,1

\* Contingency coefficient/Phi (Коefіцієнт контингентності/коefіцієнт асоціації): 0,09-0,19 – статистичний зв'язок між показниками дуже слабкий,  $0,2 \leq C \leq 0,3$  – слабкий зв'язок, 0,3-0,69 – зв'язок помірної сили,  $\geq 0,7$  – сильний зв'язок

Однак, в окремих клінічних випадках, загальна тенденція перебігу САК не прослідковувалась. Для прикладу наводимо два клінічні випадки, де поєднання кількох прогностично несприятливих чинників не вплинуло на ранній та віддалений вихід після захворювання:

Пацієнтка П., 34 роки. Доставлена каретою ШМД з районної лікарні 28.01.2019р. Свідомість 13 балів за GCS. Виразений головний біль, що виник раптово, нудота, блювання, світло- та звукобоязнь, легкий правобічний геміпарез. АТ 130/80 мм рт.ст., пульс 90 уд./хв., загальноклінічне обстеження – без

відхилень. На ургентній МСКТ/КТА головного мозку виявлено ознаки паренхіматозно-субарахноїдально-вентрикулярного крововиливу та наявність мішководної аневризми ПСА (рис. 3.3.10). Отже, встановлено діагноз: Спонтанний субарахноїдально-паренхіматозний крововилив з проривом крові в порожнину шлуночкової системи головного мозку внаслідок розриву мішководної аневризми ПСА, Hunt-Hess III, WFNS III, Fisher IV.



Рис. 3.3.10. КТ/КТА головного мозку: А. Паренхіматозно-субарахноїдально-вентрикулярний крововилив. Б, В, Г. Мішководна аневризма ПСА, розміром 6.0 x 3.0 мм

Пацієнтку госпіталізовано до відділення анестезіології та інтенсивної терапії Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м.Ужгорода. Під час проведення транскраніальної доплерографії (далі - ТКДГ) діагностовано вазоспазм: ПМА – 150 мм/сек, СМА 230 мм/сек двобічно. Оперативне втручання відстрочено до зменшення вираженості вазоспазму. Призначено 3-Н терапію, німодипін 60 мг кожні 4 години та знеболення. Протягом наступних 48 годин стан хворої погіршився – поява додаткового неврологічного дефіциту у вигляді часткової сенсо-моторної афазії, свідомість 13-14 балів за GCS, утримується виражений головний біль. На контрольній КТ головного мозку повторного крововиливу/наростання гідроцефалії не виявлено. При проведенні ТКДГ діагностовано наростання вазоспазму ПМА – 180 мм/сек, СМА 260-280 мм/сек, який розцінено як симптомний через появу вогнищевої неврологічної симптоматики. Продовжено призначене лікування та динамічне спостереження. Стан пацієнтки протягом періоду спостереження залишався стабільним. На 10 добу перебування в стаціонарі поступове погіршення стану, зниження рівня свідомості до 11-12б. за GCS. Повторно виконано КТ головного мозку: часткова резорбція крові в порожнинах шлуночків, наростання гідроцефалії чи повторного розриву аневризми не виявлено. Проведено ТКДГ, під час якої виявлено виражений симптомний вазоспазм. У зв'язку з високим ризиком повторного розриву аневризми та негативного прогнозу для пацієнтки вирішено провести оперативне лікування – кліпування мішководної аневризми ПСА, незважаючи на рівень вазоспазму. В післяопераційному періоді протягом перших 24 годин – стан пацієнтки задовільний, свідомість 15 балів за GCS, відновлення мови. Швидкість кровотоку ПСА – 90 см/сек, СМА 130 см/сек. Стан при виписці зі стаціонару на 20 добу – GOS 5. Отже, в даному випадку перебігу САК клінічно значимим у погіршенні стану пацієнтки був саме виражений симптомний вазоспазм. Проте, його наявність не вплинула на загальний ранній вихід із захворювання.

Пацієнтка К., 23 роки. Госпіталізована в Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології м.Ужгорода 21.12.2011р. зі скаргами на виражений

головний біль, нудоту, загальну слабкість, неможливість зігнути голову. Попередньо двічі протягом останнього місяця 08.11.2011 та 10.12.2011 лікувалась в ЦРЛ з приводу повторного сильного головного болю та підвищеної температури (було призначено антибіотикотерапію та регідраційну терапію), що дещо покращило загальний стан. 19.12.2011 вдома знов виник головний біль, кількаразове блювання та короткочасна втрата свідомості. Анальгетики не ефективні. Повторно звернулась в ЦРЛ, звідки була скерована в Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології м.Ужгорода. Неврологічно при огляді: свідомість 15 балів за GCS, виражена ригідність потиличних м'язів та позитивні менінгеальні знаки. КТ головного мозку – патології не виявлено. Вирішено провести аналіз спинномозкової рідини, в якій виявлено цитоз 153 клітини за рахунок несвіжих еритроцитів. Запідозрено субарахноїдальний крововилив в підгострій фазі. Виконано КТА, під час якої виявлено мішковидну аневризму ВнСА справа, діаметром 7 мм. Отже, три попередні епізоди вираженого головного болю розцінено як повторні розриви аневризми. Діагноз: Субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішковидної аневризми ВнСА справа. Hunt-Hess II, WFNS I, Fisher I. Вирішено провести кліпування аневризми після зменшення вираженості локального вазоспазму (швидкість кровотоку в СМА справа 200 см/сек). Пацієнтці призначено німодипін та гемодилуцію. Стан пацієнтки покращився, регрес вазоспазму та менінгеального синдрому. Однак, на 10-ий день після третього розриву аневризми стан пацієнтки раптово погіршився, виник генералізований судомний напад та порушення вітальних функцій. Хворій проведено реанімаційні заходи та виконано МСКТ головного мозку, за даними якої мав місце повторний САК з проривом крові в шлуночкову систему в проекції базальних та субтенторіальних цистерн, а також наростанням внутрішньої гідроцефалії (рис. 3.3.11). Встановлено діагноз: Повторний САК, Hunt-Hess IV, WFNS V, Fisher IV.

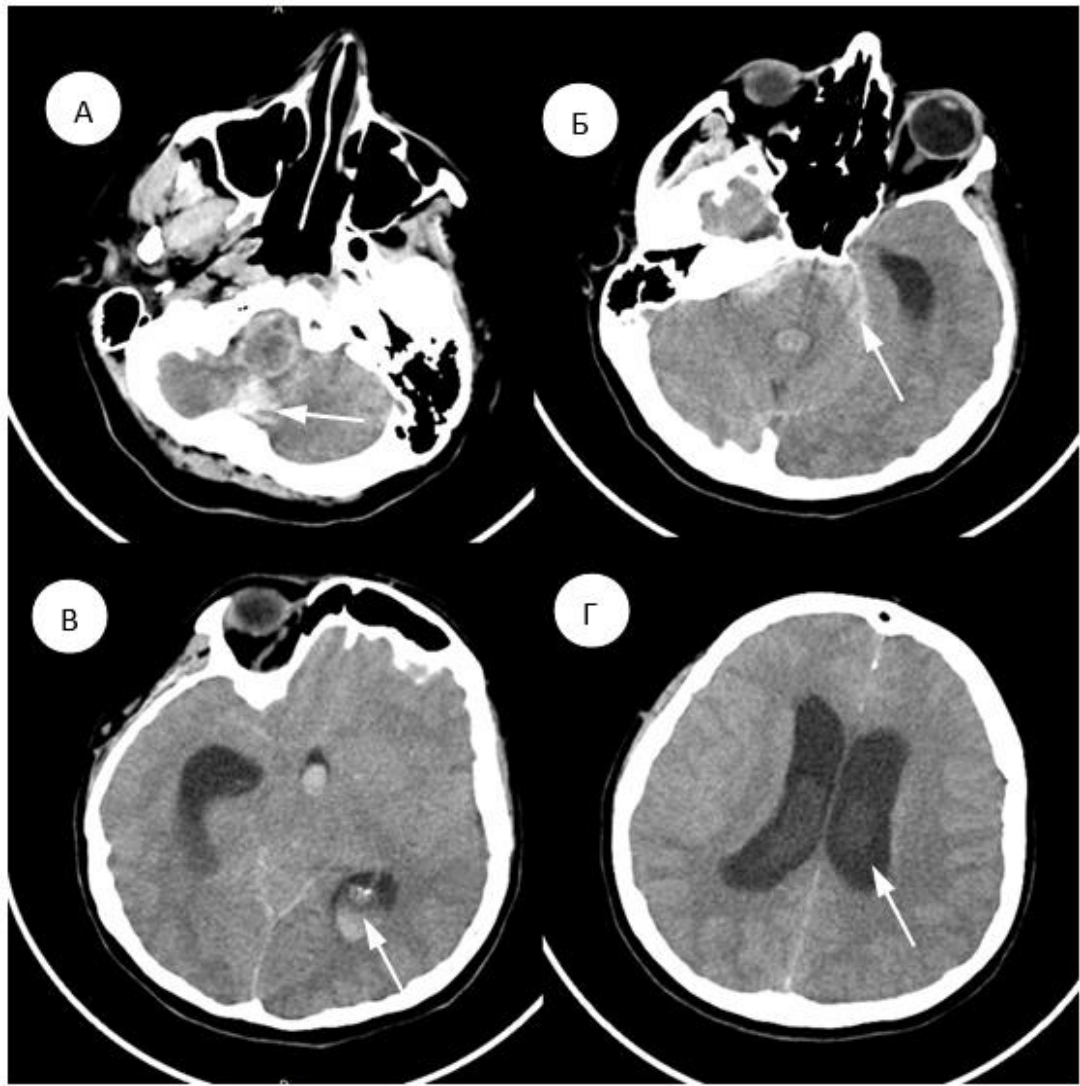


Рис. 3.3.11 А, Б, В: Повторний САК з проривом крові в шлуночкову систему та скопиченням крові в проекції базальних та субтенторіальних цистерн.  
Г. Внутрішня оклюзійна гідроцефалія

Виконано ургентне оперативне втручання – дренування переднього рогу правого бокового шлуночка. Через добу після проведеного оперативного втручання стан пацієнтки задовільний: свідомість 15 балів, вогнищевий неврологічний дефіцит відсутній, проте розвинувся виражений дифузний вазоспазм (швидкість кровотоку по СМА 250-280 см/сек). Оперативне втручання – кліпування аневризми відстрочено до зменшення вазоспазму, яке було успішно проведено 11.01.2011р. Проте, 12.01.2011 стан пацієнтки знов погіршився, зниження рівня свідомості до 12 балів за шкалою GCS На контрольній МСКТ –

наростання внутрішньої гідроцефалії. Проведено ургентне вентрикуло-перитонеальне шунтування. В післяопераційному періоді та на момент виписки стан пацієнтки задовільний, GOS 5 балів. Через рік повернулась до попереднього місця роботи, скарг не виказує, MMSE – 28б., за шкалою Бартел 85 б. Контрольна МСКТ головного мозку грудень 2012 – рис. 3.3.12.

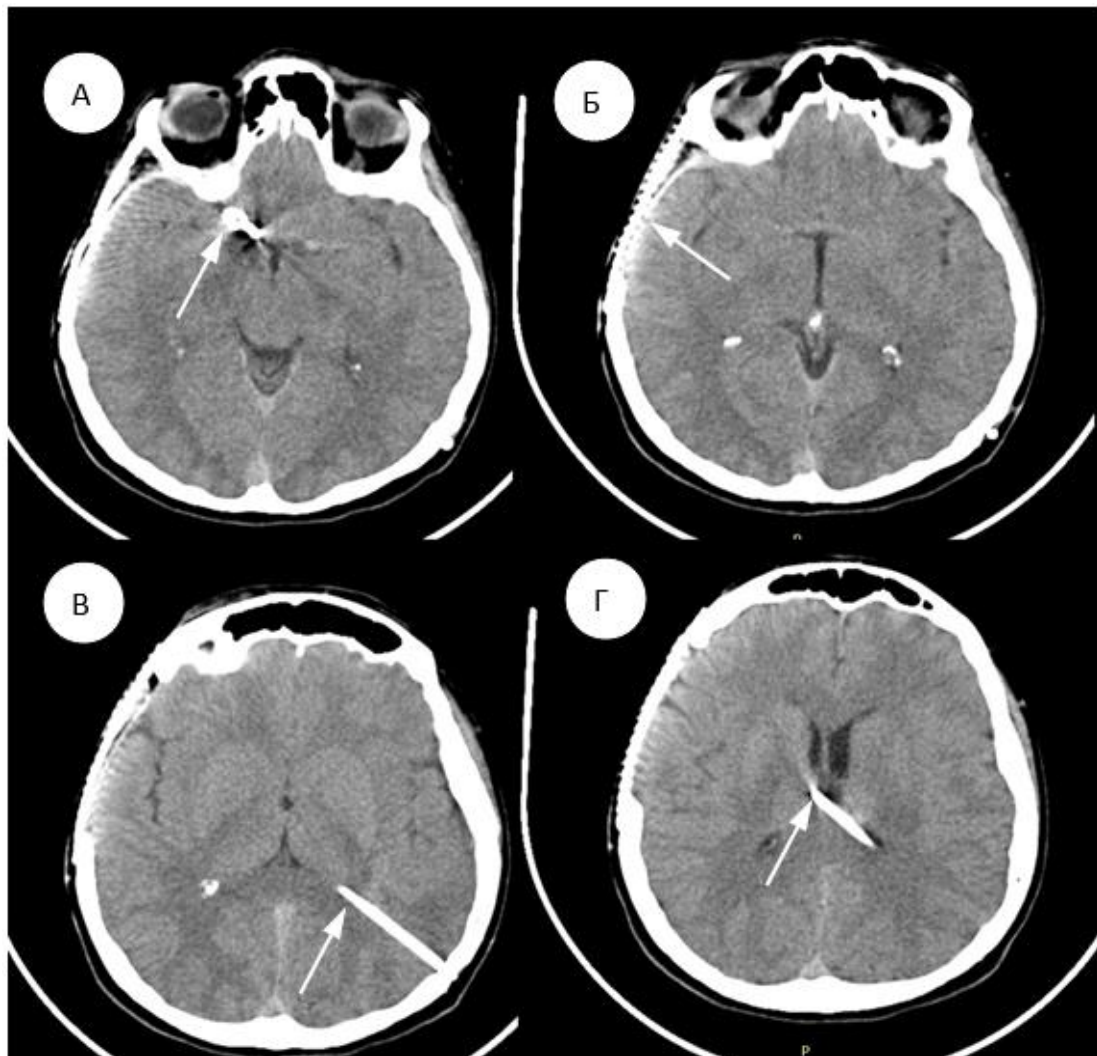


Рис. 3.3.12. А. Встановлена титанова кліпса в проекції ВнСА справа.  
Б. Пластика дефекту черепа титановою пластиною. В, Г. Вентрикулярний кінець вентрикуло-перитонеальної шунтуючої системи

Особливість даного клінічного випадку полягає в тому, що пацієнтка перенесла як мінімум чотири клінічні розриви мішковидної аневризми, останній з

яких був ускладнений вираженим вазоспазмом, оклюзійною гідроцефалією, а також проривом крові в шлуночкову систему. Прогноз при такому перебігу САК та поєднанні ускладнень є вкрай негативним. Проте, пацієнтка повернулась до активного соціального функціонування без будь-якого неврологічного дефіциту.

### **3.4. Епілептичний напад в дебюті захворювання як предиктор несприятливого виходу після субарахноїдального крововиливу**

Проведено аналіз бази даних пацієнтів та пошук інших чинників, які можуть впливати на ранній вихід після САК. Крім вже відомих предикторів негативного прогнозу для пацієнтів, нами виявлено додатковий клінічний фактор, наявність якого достовірно погіршує перебіг захворювання. При ретельному вивченні всієї серії випадків ми звернули увагу, що у частини пацієнтів спостерігались епілептичні напади в гострий період захворювання. А саме: у 13 (10,2%) пацієнтів зі 127 в дебюті САК розвинулись генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади. Вивчивши дані літератури стосовно цього питання та суперечливі висновки невеликих одноцентрових досліджень [31, 35, 36, 38, 59, 70], ми провели детальний аналіз поширеності судом у пацієнтів з САК та впливу цього фактору на загальний вихід із захворювання.

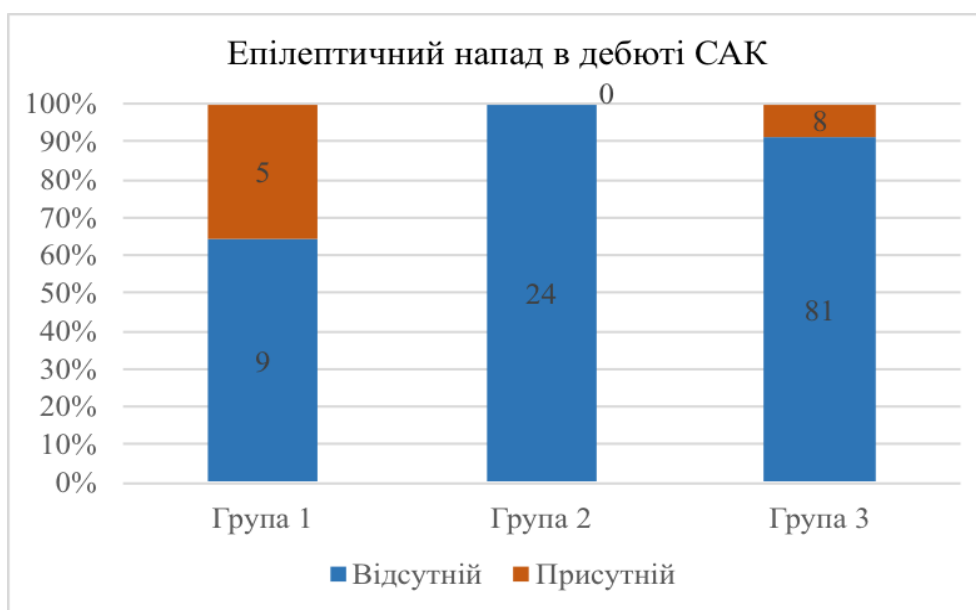


Рис. 3.4.1. Поширеність епілептичного нападу в дебюті САК в кожній групі

Виявлено, що у кожного десятого пацієнта епілептичний напад був першим клінічним симптомом хвороби. Частота виникнення епілептичних нападів у загальній групі становила 10.2%, тоді як в групі померлих (група 1) пацієнтів цей показник складав 35.7% (рис. 3.4.1), що достовірно відрізнялося від групи 2 та 3 (пацієнтів, що вижили) – 7.1% ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 3.4.2 та рис. 3.4.3). Середній показник за GOS у групі пацієнтів з епілептичним нападом в дебюті складав  $3,3 \pm 1,9$ , а в групі пацієнтів без епілептичного нападу –  $4,1 \pm 1,2$ . Слід зазначити, що більшість летальних випадків були пов'язані із повторним епілептичним нападом, і, як наслідок, повторним розривом аневризми. За результатами аналізу у пацієнтів з повторним розривом аневризми, судом виникли в 31,25% випадків, а у групі без повторного розриву – у 7,21% випадків ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ).

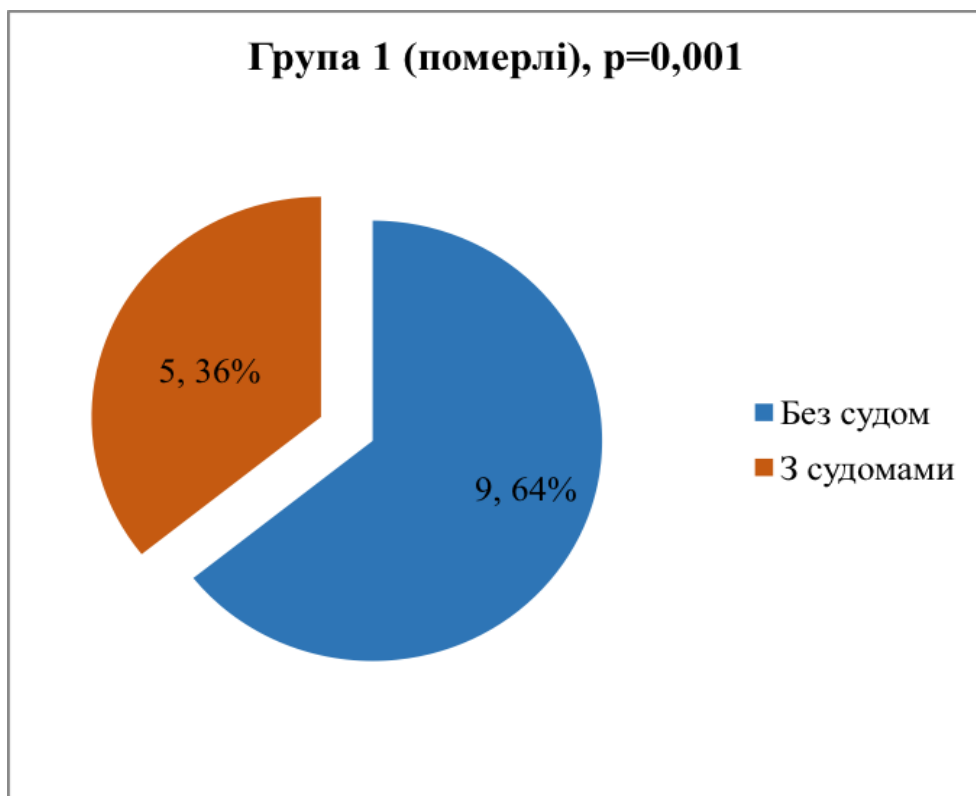


Рис. 3.4.2. Поширеність епілептичних нападів в дебюті САК в Групі 1 (пацієнти, які померли)

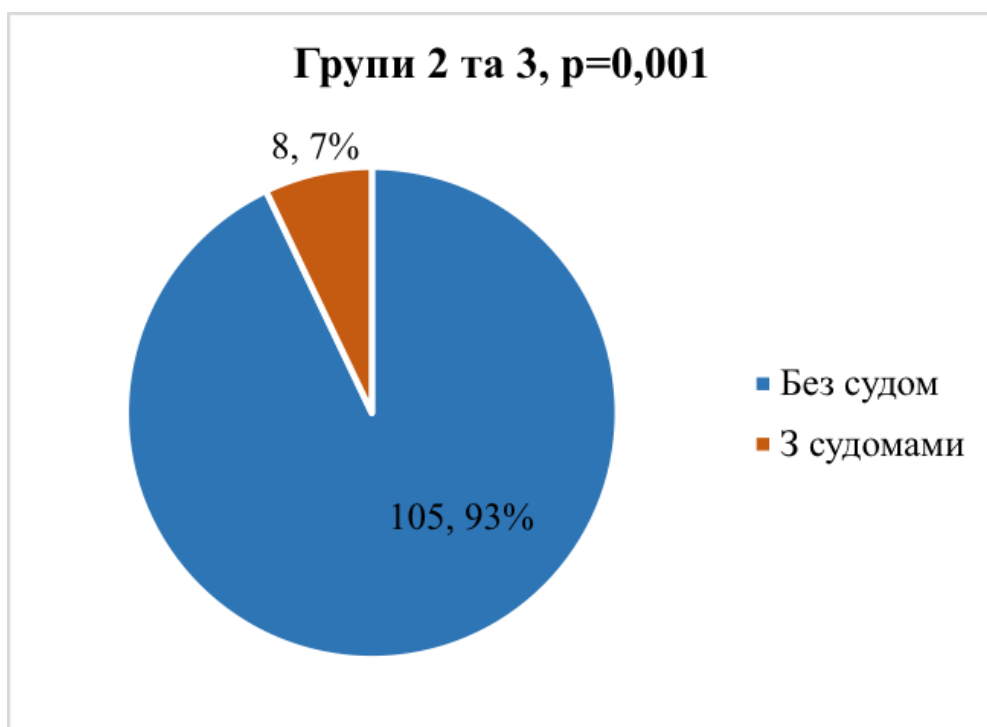


Рис. 3.4.3. Поширеність епілептичних нападів в дебюті САК в Групах 2 та 3 (пацієнти, які вижили)

Як зауважувалось вище, летальність у пацієнтів з САК в загальній групі становила 11% (14 осіб з 127). В групі пацієнтів, що не мали епілептичних нападів в дебюті САК (114 чол.), виявлено до 8% летальних випадків (рис. 3.4.4), тоді як в групі пацієнтів з нападами частка померлих складала 38,5% (5 з 13 спостережень) ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,01$ ) (рис. 3.4.5).

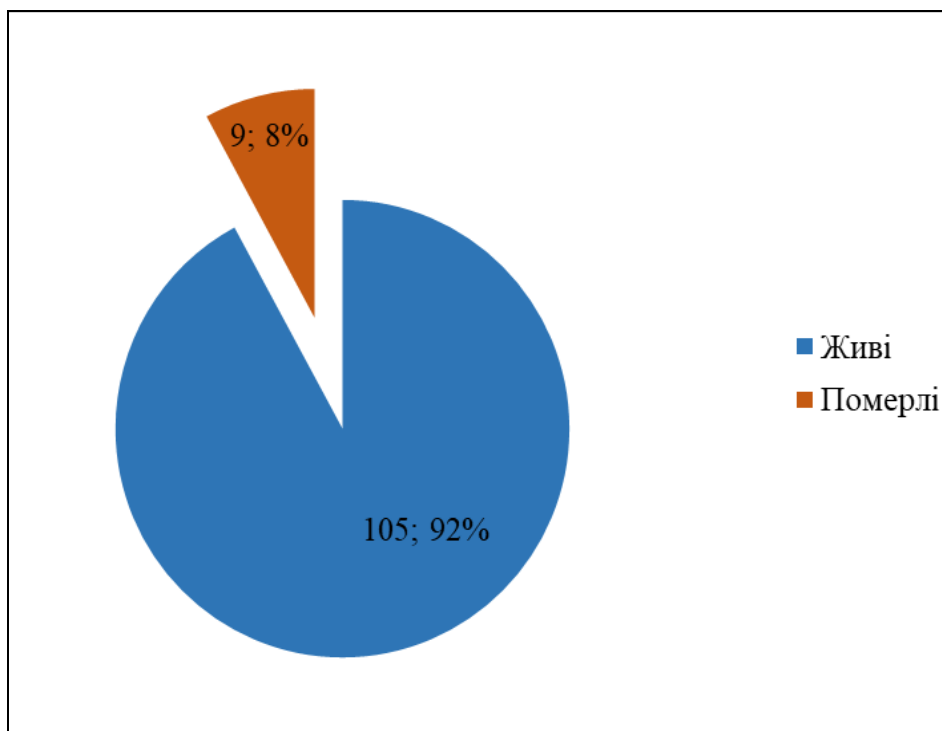


Рис. 3.4.4. Летальність у групі пацієнтів з САК без епілептичних нападів в дебюті

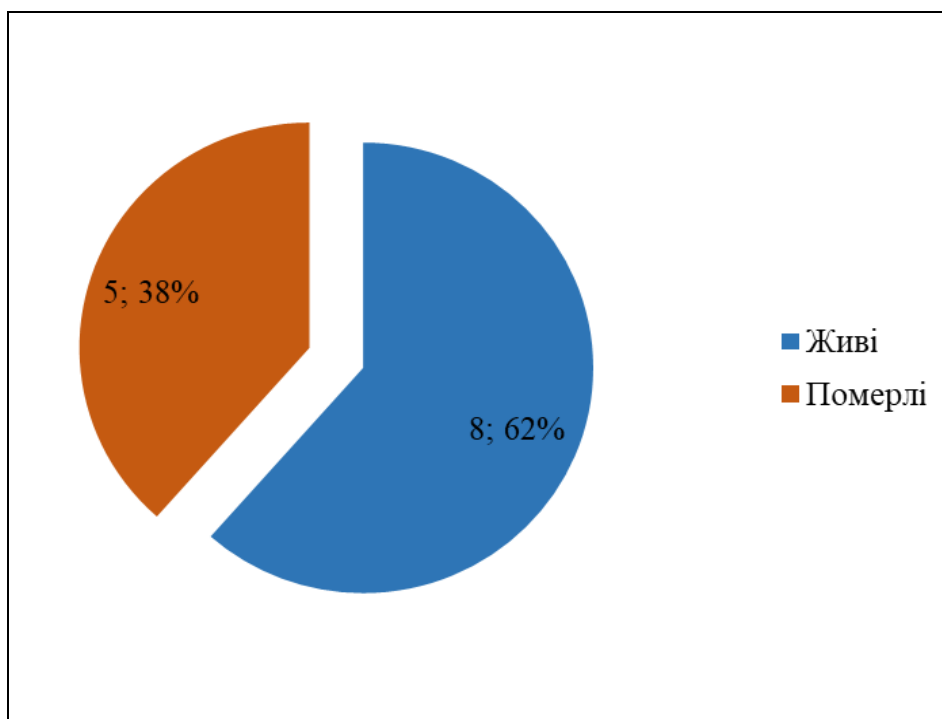


Рис. 3.4.5. Летальність у групі пацієнтів з САК з епілептичними нападами в дебюті

Отже, у загальній групі пацієнтів епілептичні напади в гострий період зустрічалися у 1 з 10 випадків, в той час як в групі пацієнтів із летальним

закінченням хвороби - у кожного третього. Таким чином, епілептичний напад в гострий період САК був одним із несприятливих факторів перебігу захворювання.

Наведемо кілька клінічних випадків:

Пацієнт Р., 54 роки. Дебют захворювання з раптового вираженого головного болю з втратою свідомості та генералізованого тоніко-клонічного епілептичного нападу. Після виконання КТ та КТА встановлено діагноз: Субарахноїдально-паренхіматозний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми ПСА, Hunt-Hess III, WFNS II, Fisher IV (внутрішньомозкова гематома). При поступленні свідомість 13 балів за GCS. Пацієнта госпіталізовано у ВАІТ та розпочато комплекс лікувальних заходів, що включали знеболення, 3-Н терапію, німодипін та карбамазепін. Хірургічне лікування відстрочене, через розвиток вазоспазму (швидкість кровотоку по СМА 180-210 см/сек).

Проте, на другу добу перебування в стаціонарі розвинувся повторний епілептичний напад, рівень свідомості знизився до 5 балів за GCS. На контрольній КТ головного мозку діагностовано повторний розрив аневризми з проривом крові в шлуночкову систему. Проведено дренування переднього рогу бічного шлуночка, проте стан пацієнта залишався вкрай важким. Наростання симптомного вазоспазму, швидкість церебрального кровотоку по СМА 230-250 см/сек. Не зважаючи на проведені лікувальні заходи, на десятю добу перебування в стаціонарі пацієнт помер.

Пацієнтка Г., 33 роки. Захворіла гостро з сильного головного болю, що супроводжувався втратою свідомості та судомним нападом. Доставлена в приймальне відділення у важкому стані. Свідомість 11 балів за шкалою GCS. Після виконаної МСКТ (рис.3.4.6) головного мозку встановлено діагноз: Субарахноїдально-паренхіматозний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми СМА справа, Hunt-Hess IV, WFNS IV, Fisher IV (внутрішньомозкова гематома). Пацієнтку госпіталізовано у ВАІТ та розпочато комплекс консервативних лікувальних заходів та протисудомну терапію карбамазепіном. Хірургічне лікування відстрочене до стабілізації стану. Стан пацієнтки раптово

погіршився на третю добу перебування в стаціонарі, розвинувся повторний генералізований епілептичний напад, після якого, рівень свідомості знизився до 6 балів за GCS, з'явилась анізокорія. На контрольній КТ – повторний крововилив. Пацієнтку переведено на ШВЛ. Проте, на 6 добу, пацієнтка померла внаслідок зупинки серцевої діяльності, незважаючи на проведені реанімаційні заходи.



Рис. 3.4.6. КТ/КТА головного мозку: А, Б, В - Паренхіматозно-субарахноїдальний крововилив. Г. Мішководна аневризма СМА справа

Отже, в обох описаних вище летальних випадках, одним з перших симптомів субарахноїдального крововиливу був генералізований тоніко-клонічний епілептичний напад.

За нашими даними, епілептичний напад в дебюті САК є досить частим явищем, поширеність його серед пацієнтів досліджуваної групи складала 10,2%.

Дослідження показує, що він є достовірним предиктором несприятливого прогнозу ( $r > 0,30$ ;  $p = 0,001$ ) – табл. 3.4.1. Частота летальних випадків у пацієнтів з судомами в дебюті захворювання майже в 4,8 разів перевищувала таку у групі без судом (38,5% і 8% відповідно).

Таблиця 3.4.1

**Вплив епілептичного нападу в дебюті САК на ранній вихід за GOS**

Статистичний показник	Епілептичний напад в дебюті САК та ранній вихід за GOS		
	$\chi^2$ (Хі-квадрат)	df	p
Критерій Пірсона	12,77812	df=2	p=0,00168
М-L $\chi^2$ (Хі-квадрат)	11,82696	df=2	p=0,00270
Показник асоціації, Phi	0,3171988		
Коофіцієнт контингенції, C	0,3023527		

Для порівняння, Fung C. та співавтори, вважають, що епілептичний напад в дебюті, може впливати на ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою WFNS, але вони не розглядають його як окремий фактор несприятливого прогнозу для пацієнтів з САК [59].

Ряд інших досліджень також вказує на те, що епінапад може бути причиною розвитку пневмонії та віддаленої ішемії головного мозку [35, 43]. За даними тривалого ЕЕГ-моніторингу, проведеного в кількох великих центрах, у пацієнтів з САК часто можуть розвиватись безсудомні епілептичні напади, проте це не впливає на загальний прогноз для пацієнта [44].

Тоді як інші дослідження останніх років навпаки – виявляють тісний зв'язок епілептичного нападу в дебюті та поганого прогнозу для пацієнта. Крім вже відомих факторів (гідроцефалії, вазоспазму, внутрішньомозкової гематоми, високого рівня глікемії, віку), вони пропонують враховувати наявність судом, як

прогностично несприятливого чинника. До прикладу, Butzkueven Н., вказує на те, що епілептичний напад в дебюті був предиктором ризику повторного розриву аневризми, і, як наслідок – високої смертності [31].

Згідно наших даних, тоніко-клонічний епілептичний напад в дебюті САК асоціюється із достовірним підвищенням ризику смерті в ранньому періоді захворювання ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,001$ ). Цей фактор необхідно враховувати додатково при оцінці за стандартними валідизованими шкалами.

Також через це постає питання необхідності призначення антиконвульсантів пацієнтам з САК та судомами в дебюті. У зв'язку із високою ймовірністю повторного розриву аневризми під час наступного епілептичного нападу вважаємо, що невідкладне призначення таким пацієнтам протисудомної терапії є вкрай важливим. В Україні практикується короткочасне призначення антиконвульсантів (найчастіше карбамазепіну) хворим з епілептичними нападами при САК [9, 12], проте, як правило, відсутній лабораторний контроль за рівнем його у плазмі крові.

Первинне використання таблетованих форм антиконвульсантів є недостатньо ефективним у зв'язку з тим, що стабільна плазмоконтентрація препарату буде досягнута тільки через декілька днів, а ризик повторного розриву аневризми є найвищим в перші 48-72 год. Також, слід враховувати, що ряд традиційних антиконвульсантів (зокрема карбамазепін та фенobarбітал) мають значні міжмедикаментозні взаємодії (наприклад, знижує ефективність німодипіну, діючи через цитохром р450), що не робить їх препаратами вибору для використання при САК.

Нами запропоновано та запатентовано лікування гострого симптоматичного епінападу при САК у вигляді призначення таблетованої форми леветірацетаму в дозі 2000-3000 мг на добу в два прийоми з першого дня після виникнення судом без періоду титрації та проводячи паралельний контроль біохімічних показників крові (загальний білірубін, креатинін, сечовина, АсАТ, АлАТ, амілаза) та стану вищих психічних функцій (див. додаток 3). При виникненні побічних дій

рекомендовано знизити дозу або перевести пацієнта на інший антиконвульсант, наприклад, ввести парентерально вальпроєву кислоту. Лікування, на нашу думку, слід продовжувати до моменту ліквідації аневризми мікрохірургічним або ендovasкулярним шляхом. Відміну леветірацетаму здійснюємо не раніше, ніж через 7 днів після оперативного втручання. Альтернативою може бути в/в введення леветірацетаму [34, 46, 75, 85, 105]. Але у зв'язку із відсутністю парентеральних форм леветірацетаму на українському фармацевтичному ринку цей спосіб не є практичним.

Ретроспективно проведено порівняння рівня за шкалою GOS у 13 пацієнтів з САК та епілептичним нападом в дебюті, яким було призначено карбамазепін для запобігання повторного епілептичного нападу та 17 аналогічних пацієнтів, яким було призначено леветірацетам в зазначеній дозі без періоду титрації. Даний спосіб застосовується в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології починаючи з 2018 р. Порівняльна характеристика двох груп пацієнтів вказана в таблиці 3.4.2. З даної таблиці видно, що у групі пацієнтів, яким було призначено леветірацетам, частка з задовільним виходом за шкалою GOS склала 82,4%, тоді як в групі пацієнтів з терапією карбамазепіном цей показник склав лише 61,5% ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,001$ ). Летальність в групі терапії карбамазепіном складала 38,5%, тоді як в групі пацієнтів з терапією леветірацетамом лише 5,9% ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,001$ ).

*Таблиця 3.4.2*

**Порівняльна характеристика груп пацієнтів з епілептичними нападами в дебюті САК на терапії карбамазепіном та леветірацетамом.**

	Загальна кількість пацієнтів	GOS 4-5		GOS 2-3		GOS 1	
		n	%	n	%	n	%
Карбамазепін	13	8	61,5	0	0	5	38,5
Леветірацетам	17	14	82,4	2	11,7	1	5,9

Даний спосіб потребує подальшого вивчення та збільшення вибірки пацієнтів з САК та епілептичним нападом в дебюті і є предметом подальших проспективних досліджень.

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, Ужгородська міська клінічна лікарня, Хустська районна лікарня, КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м.Львова».

Нами також проводився аналіз розвитку епілепсії у віддаленому періоді САК. Виявлено, що лише у однієї пацієнтки з восьми, що мали епілептичний напад в дебюті захворювання і вижили, в подальшому розвинулась симптоматична епілепсія. При детальному аналізі даного клінічного випадку ми виявили, що, крім низького рівня за клінічними шкалами (CGS 136., WFNS III, Hunt-Hess III, Fisher IV), у пацієнтки мав місце ряд важких ускладнень САК, таких як внутрішньомозкова гематома з проривом крові в шлуночкову систему, симптомний вазоспазм. Також їй було проведено дренування переднього рогу бічного шлуночка з приводу гострої оклюзійної гідроцефалії та в відстроченому періоді на 20-ту добу – кліпування мішководної аневризми правої СМА. Проте, незважаючи на ці фактори, GOS на момент виписки 4 бали, що відповідає помірному ступеню інвалідизації, пацієнтка була здатна до самообслуговування та не потребувала сторонньої допомоги. У віддаленому періоді оцінка за шкалою Бартел через один рік становила 75 балів, що також вказує на мінімальне обмеження функцій. Однак, ступінь якості життя, оцінений за опитувальником SF 36, виявився дуже низьким – 21 бал із 100 максимально можливих, в основному, зі слів пацієнтки, за рахунок повторних генералізованих епілептичних нападів та потребі підбору та корекції протисудомної терапії.

Як вказувалося раніше, питання розвитку симптоматичної епілепсії у віддаленому періоді САК є також недостатньо вивченим. За даними International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), епілепсія розвинулася у 10,9% пацієнтів з САК протягом 9-річного періоду спостереження [108]. Системний огляд 25 когортних досліджень, що включав 7002 пацієнтів, показав, що поширеність пізніх судом – 5.5% (середній період виникнення пізніх судом 7.45 місяців) [122]. Нами було виявлено, що у дев'яти пацієнтів, котрі не мали судом в ранньому періоді САК, в подальшому виникла симптоматична епілепсія, що складає 7,9%. Отже, постає питання, чи є епілептичний напад в дебюті САК предиктором розвитку епілепсії в подальшому, чи лише прогностичним фактором незадовільного раннього виходу.

**Висновки за розділом.** Узагальнюючи опрацьовані дані щодо впливу низки клінічних, лабораторно-інструментальних та нейровізуалізаційних показників на вихід пацієнтів після нетравматичного САК можна зробити наступні висновки:

1. Не виявлено залежності раннього виходу пацієнта після САК від статі ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,91$ ) та віку ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,21$ ).

2. Не встановлено взаємозв'язку між наявністю артеріальної гіпертензії у пацієнта та раннім виходом за GOS ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,38$ ).

3. Встановлено, що рівень сироваткової глюкози  $>7,0$  ммоль/л та лейкоцитоз  $>10,0 \times 10^9$ /л, що не пов'язаний з гарячкою, є предикторами гіршого прогнозу для пацієнта з САК ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$  та  $r = 0,35$ ;  $p = 0,01$  відповідно). Залежності між рівнем гемоглобіну, гематокриту, кількістю тромбоцитів та виходом після САК у нашому дослідженні не виявлено.

4. Підтверджено, що вищий бал за шкалами Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго в дебюті САК є достовірним предиктором хорошого раннього виходу, тоді як рівень III-V за Hunt-Hess Scale та WFNS та нижчий рівень свідомості асоціювались з високою летальністю ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

5. Виявлено виражений кореляційний зв'язок між показниками нейровізуалізаційної шкали Fisher та раннім виходом за GOS ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,001$ ).

Це дає підставу вважати, що ця шкала може бути одним з методів оцінювання прогнозу раннього виходу пацієнтів після САК на рівні з клінічними шкалами Glasgow Coma Scale, Hunt-Hess Scale, WFNS.

6. Показано, що 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 ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

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

**Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:**

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.

2. Студеняк ТО, Цьома ЄІ, Боровик ОІ. Матеріали ІХ міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції. Поширеність гострого симптоматичного епілептичного нападу в структурі субарахноїдального крововиливу; сан. "Квітка полонини", 22-23 квітня 2017 року.

3. Цьома Є.І. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

## РОЗДІЛ 4

### ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ В РАННЬОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

Поняття «якість життя» – це характеристика фізичного, психологічного та соціального функціонування хворого на підставі власного суб'єктивного сприйняття [56]. Медичні аспекти якості життя включають вплив захворювання на повсякденну життєдіяльність людини. В основному, зміни, що виникають у хворій людини, а також ефективність лікування та реабілітації лікар оцінює на підставі динаміки скарг, об'єктивних даних, параклінічних показників. При цьому погляд пацієнта залишається формальним, не враховуються соціально-психологічні показники, які є частиною багатокomпонентного благополуччя людини, та поряд із фізичними складниками визначають якість життя хворого.

Критеріями ефективності лікування в клінічних дослідженнях є фізикальні дані та лабораторні показники. Незважаючи на те, що стандартні медико-біологічні параметри часто є основними критеріями ефективності лікування, вони не відображають самопочуття пацієнта, його функціонування у повсякденному житті. Необхідно зазначити, що за наявності певних захворювань, зокрема САК, оцінка пацієнтом свого стану є найважливішим показником здоров'я.

Вважається, що проведене успішно хірургічне лікування аневризми, відсутність ускладнень (вазоспазму, оклюзивної гідроцефалії) та стійкого неврологічного дефіциту є критерієм задовільного стану та свідчить про хорошу якість життя пацієнта, що переніс субарахноїдальний крововилив. Однак, значна кількість пацієнтів, що вижили в гострому періоді субарахноїдального крововиливу аневризматичного генезу, мають знижену якість життя, що пов'язано з відчуттям власного здоров'я (Katati M.J., 2007) [72]. Іноді, у віддаленому періоді захворювання, навіть після проведеного ефективного хірургічного лікування, вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості [123].

Використання показника якості життя, дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання нею звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану, тобто визначити, наскільки хвороба не дозволяє людині жити так, як вона б хотіла. Оцінка якості життя є не тільки надійним, інформативним та економічним методом виміру здоров'я як на індивідуальному, так і на груповому рівні, але й важливим інструментом оцінки методів лікування, обстеження та підготовки медичного персоналу.

Згідно з рекомендаціями секції ВООЗ, що вивчає проблеми «якості життя», при її оцінці необхідно враховувати наступні критерії [72]:

- 1) фізичний (сила, енергія, втомлюваність, біль, дискомфорт, сон, відпочинок);
- 2) психологічний (емоції, мислення, зовнішній вигляд, переживання);
- 3) рівень самостійності (повсякденна активність, працездатність, залежність від лікування та ліків);
- 4) громадське життя (особисті стосунки, сексуальна активність, суспільна цінність суб'єкта);
- 5) навколишнє середовище (побут, благополуччя, безпека, доступність та якість медичної та соціальної допомоги, забезпеченість, екологічна ситуація, можливість навчання, доступність інформації);
- 6) духовність (релігія, особисті переконання).

Враховуючи вищесказане, частиною нашої наукової роботи було проведення дослідження якості життя пацієнтів у віддаленому періоді спонтанного субарахноїдального крововиливу та визначення впливу фізичних та психо-емоційних симптомів й змін особистості на цей показник.

З 127 пацієнтів, що перенесли САК та отримали ефективне лікування, в наше дослідження включено 50 чоловік. Середня тривалість періоду після САК на момент оцінювання в місяцях і становила 36,1 міс. ( $\pm 7,3$ ). Співвідношення жінок до чоловіків 1:1, середній вік -  $51,2 \pm 11,3$  роки.

Цим пацієнтам було проведено кліпування аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, після чого вони продовжують незалежно та активно жити в суспільстві. Всі пацієнти добровільно надали згоду на участь у дослідженні, власноруч підписавши форму інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології (додаток 1).

Пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальник якості життя SF36 та оцінено їх стан за шкалою Бартел (табл.2.7 та додаток 2). Критеріями виключення з дослідження були важка супутня патологія, що могла вплинути на якість життя.

Опитувальник Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36) вважається найбільш апробованим та валідним для оцінки якості життя в когортних дослідженнях. Показники шкали варіюють між 1 і 100, де 100 представляє повне здоров'я.

Також проводився аналіз інших показників (табл.4.1), таких як: демографічні дані, неврологічний дефіцит у дебюті захворювання (WFNS), наявність ускладнень у ранньому періоді, локалізація аневризм, вихід у ранньому періоді після проведеного лікування (Glasgow Outcome Scale).

Статистичні показники були представлені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення для безперервних змінних і в якості частоти (у відсотках) – для категоріальних змінних.

*Таблиця 4.1*

**Загальні характеристики досліджуваної групи**

Демографічні дані	
Чоловіки	28 ( 56%)
Жінки	22 ( 44%)
Середній вік	51,2 ( $\pm$ 5,3)
Дані обстежень	
Середня тривалість періоду після САК на момент оцінювання в місяцях	36.1 міс. ( $\pm$ 7,3)

Локалізація аневризм	
MCA/ICA, %	19 (38%)
AcomA, %	17 (34%)
ACA, %	14 (28%)
WFNS в дебюті	
I, GCS 15, без моторного дефіциту %	34 (68%)
II, GCS 13–14, без моторного дефіциту %	12 (24%)
III, GCS 13–14, з моторним дефіцитом %	3 (6%)
IV, GCS 7–12, з чи без дефіциту %	1 (2%)
V, GCS 3–6, з чи без дефіциту %	0
Наявність ускладнень після САК	
Гідроцефалія	1 (2%)
Вазоспазм з вторинною ішемією	7 (14%)
Повторний крововилив	2 (4%)
GOS при виписці	
5 – хороше відновлення	30 (60%)
4 – недієздатний, але незалежний;	14 (28%)
3 – важка інвалідність;	6 (12%)

Оцінюючи дані показники, ми виявили, що дві третини обстеженої групи пацієнтів мали хороше відновлення в ранньому періоді після САК (GOS 5), тобто були абсолютно незалежні від допомоги рідних в самообслуговуванні та повернулись до звичного життя. Лише 12% мали важку інвалідність через стійкий неврологічний дефіцит внаслідок САК та потребували постійної сторонньої допомоги. Цікаво, що 30 пацієнтів (60% обстеженої групи) скаржились на частий головний біль, що виник після САК у віддаленому періоді. Головний біль був

легкий чи помірний за інтенсивністю, проте, пацієнти вказували на те, що цей симптом досить сильно впливає на їх загальне самопочуття.

Також виявлено, що всі пацієнти з незадовільним раннім виходом мали те, чи інше ускладнення під час перебування в стаціонарі (табл. 4.1).

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 важку недієздатність та потребували сторонньої допомоги при виписці (GOS 3), віддалений вихід за Бартел виявився достатньо хорошим та складав в середньому  $81,6 \pm 21,8$  бали. Такий показник відповідає мінімальному обмеженню або й відновленню функцій (табл. 4.2). Однак, в групі пацієнтів з GOS 5 при виписці віддалений вихід за Бартел був кращий ( $96,07 \pm 7,2$  балів відповідно).

Таблиця 4.2

**Порівняння раннього та віддаленого неврологічного дефіциту у пацієнтів після САК**

Шкала виходу Глазго (Glasgow Outcome Scale)	N=50	Бартел (Mean 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

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 наступне (рис.4.1): в групі пацієнтів з хорошим

раннім виходом (GOS 5), фізичний та психологічний компонент здоров'я у віддаленому періоді був достовірно вищим, 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) (табл.4.3).

*Таблиця 4.3*

**Порівняння показників якості життя за шкалою SF 36 у віддаленому періоді САК у пацієнтів з різним раннім виходом (GOS 5 / GOS<5)**

	Домени SF 36 (Quality of life)	Загальна група (N=50) (Mean SD*)	GOS 5 (N=30) (Mean SD*)	GOS < 5 (N=20) (Mean SD*)
Фізичний компонент здоров'я (Physical Health)	Фізичне функціонування (ФФ)	59,5 (26,9)	73,5 (19,3)	45,5 (28,2)
	Рольове функціонування (РФ)	49,4 (38,2)	65,0 (35,5)	33,75 (33,0)
	Інтенсивність болю (ІБ)	55,2 (32,0)	62,1 (31,19)	48,3 (32,8)
	Загальний стан здоров'я (ЗЗ)	45,0 (18,3)	54,5 (16,5)	35,65 (17,1)
Психологічний компонент здоров'я (Mental Health)	Психічне здоров'я (ПЗ)	57,7 (19,8)	64,0 (16,3)	51,4 (19,03)
	Рольове функціонування (РФ)	59,1 (42,4)	76,6 (27,3)	41,65 (31,0)

	Соціальне функціонування (СФ)	66,5 (28,5)	70,46 (37,4)	62,5 (42,7)
	Життєва активність (ЖА)	45,6 (18,2)	53,16(18,08)	38,0 (21,7)

\*SD- стандартне відхилення

У групі з гіршим раннім виходом ( $GOS < 5$ ) якість життя у віддаленому періоді також значно гірша як за рахунок фізичного, так і за рахунок психологічного стану, відчуття себе в соціумі, впливу на повсякденну діяльність (ЗЗ, РФ – табл. 4.3, рис. 4.1). Значна кількість пацієнтів, що перенесли САК, у подальшому продовжують активно жити в суспільстві, відмічаючи ознаки постійної втоми, розлади настрою, тривогу, знервованість. Ці фактори в значній мірі впливають на загальне самопочуття пацієнта. Отже, психо-емоційна складова є не менш важливою, ніж фізичне здоров'я, а особливо у пацієнтів з гіршим раннім виходом після субарахноїдального крововиливу і тому потребує вчасного обстеження та корекції для покращення показників якості життя.

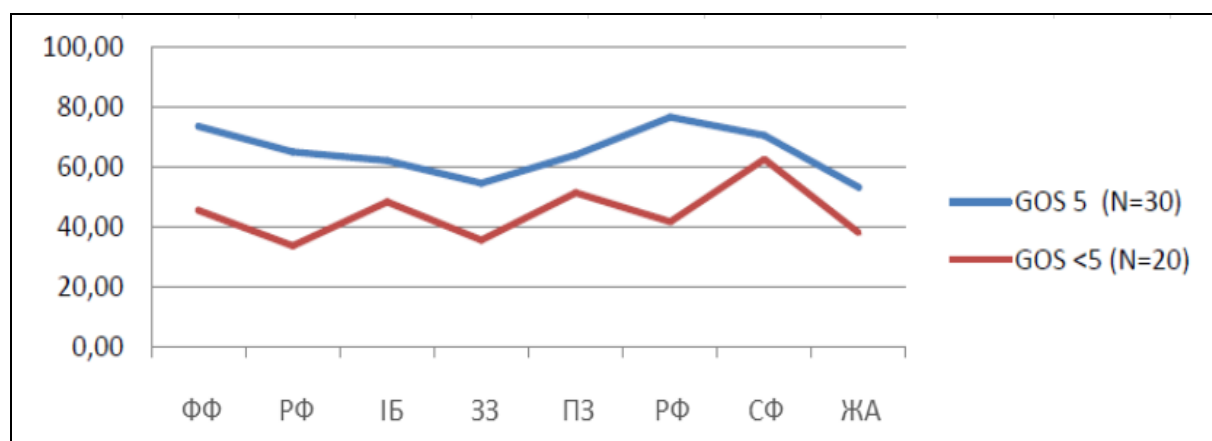


Рис. 4.1. Порівняння показників якості життя у віддаленому періоді САК у пацієнтів з різним раннім виходом ( $GOS\ 5 / GOS < 5$ )

Провівши дослідження якості життя пацієнтів у віддаленому періоді спонтанного субарахноїдального крововиливу та проаналізувавши результати, можна зробити наступні висновки: стан пацієнта після перенесеного субарахноїдального крововиливу в ранній та віддалений період дещо відрізняються та повинні бути оцінені в динаміці клініцистами, що мають досвід лікування таких хворих.

Хороший ранній вихід, оцінений за шкалою GOS (що є стандартом при виписці зі стаціонару), враховує лише фізичну складову здоров'я і є недостатнім, так як не враховує психо-емоційні порушення та негрубий неврологічний дефіцит. Згідно наших даних, когорта пацієнтів, оцінена як GOS 5 при виписці зі стаціонару, у віддаленому періоді має незадовільну якість життя, в тому числі і внаслідок стану психо-емоційної сфери. А пацієнти з  $GOS < 5$  мали ще більш низькі показники за шкалою якості життя SF 36 (рис. 4.1).

**Висновки за розділом.** Нами встановлено, що клінічні характеристики САК або дані GOS при виписці зі стаціонару не є предикторами якісного життя пацієнта в подальшому. Тісний кореляційний зв'язок між психо-емоційною сферою та загальним самопочуттям пацієнтів дозволяє припустити, що проведення тестування пацієнтів з САК за шкалою якості життя як в ранньому, так і у віддаленому періоді повинно братися за стандарт в спеціалізованих центрах надання допомоги таким хворим, а діагностовані відхилення вчасно коригуватися за допомогою реабілітаційних, психотерапевтичних, а при потребі і медикаментозних заходів. Це значно покращить рівень життя не лише пацієнтів, але і їх родин та змінить сприйняття здоров'я, як хворим, так і його лікарем не тільки в рамках фізичного самопочуття. Клінічне значення цього дослідження полягає в тому, що виявлення та корекція психо-емоційних симптомів у пацієнтів після САК є запорукою покращення їх якості життя у віддаленому періоді захворювання.

**Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій працях:**

1. 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.
2. 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.

## РОЗДІЛ 5

### ШКАЛА КОМБІНОВАНОЇ ОЦІНКИ ПАЦІЄНТА ЯК МЕТОД ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ

Як було описано в розділі 1, найбільш розповсюдженим при САК є використання шкали коми Глазго, шкал Hunt-Hess та WFNS. Дані шкали є простими в користуванні і дозволяють швидко провести прогнозування перебігу захворювання. Однак не завжди є достатньо точними [33,128].

На основі власних спостережень, вважаємо, що наявність епілептичного нападу в дебюті субарахноїдального крововиливу з високою ймовірністю є фактором ризику незадовільного прогнозу.

Нами розроблено спосіб визначення клінічного прогнозування субарахноїдального крововиливу. Він включає використання шкали комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП), яка містить в собі адаптовані показники шкали коми Глазго, шкал WFNS та Hunt-Hess, а також враховує наявність/відсутність судом в гострий період САК (додаток 4).

Пропонується оцінювати пацієнтів з САК за восьмибальною шкалою, де 0 асоціюється із максимально позитивним прогнозом, а 8 із різко негативним наступним чином (табл. 5.1):

*Таблиця 5.1*

**Шкала комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП)**

	I-II	III	IV-V
Hunt-Hess	0	1	2
WFNS	0	1	2
GCS	13-15б.	10-12б.	< 9б.
	0	1	2
Судоми в дебюті	відсутні		наявні
	0		2

- Hunt-Hess I-II – 0 балів; III – 1 бал, IV-V – 2 бали.
- WFNS I-II – 0 балів; III – 1 бал, IV-V – 2 бали.
- ШКГ13-15 балів – 0 балів; 10-12 – 1 бал; 9 і менше балів – 2 бали
- Епінападів немає – 0 балів, епінапад в дебюті САК – 2 бали

Проведено аналіз 127 випадків САК, що знаходились на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м.Ужгорода з 2013 по 2016 рр. Усіх пацієнтів оцінено за шкалами Hunt-Hess, WFNS, GCS. Виявлено, що у 13 (10,2%) пацієнтів із 127 спостерігалися ранні епілептичні напади в гострий період захворювання. У кожного десятого пацієнта епілептичний напад був першим клінічним симптомом хвороби. До того ж у 5 (38,4%) з 13 пацієнтів з судомами САК закінчився летально, що складає 38.5% всіх летальних випадків, зафіксованих у нашій групі пацієнтів.

Тобто, якщо в групі пацієнтів, що вижили, епілептичний напад в гострий період зустрічався в 1 (7,1%) з 14, то в групі пацієнтів із летальним закінченням хвороби (GOS 1) – в 1 (35,7%) з 3. Епілептичний напад в дебюті САКу був одним із несприятливих факторів щодо перебігу захворювання ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,001$ ). У зв'язку із цим фактом ми пропонуємо розглядати епілептичні напади в ранньому періоді САК, як один з критеріїв прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу.

Клінічний стан всіх пацієнтів досліджуваної когорти ретроспективно оцінено за допомогою запропонованої шкали (ШКОП). Проведено порівняння між клінічними виходом пацієнтів за GOS та балом за ШКОП. Вивчено поширеність летальності серед пацієнтів в залежності від оцінки за ШКОП. Детальні дані наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Летальність та показник виходу пацієнтів з САК в залежності від кількості балів, набраних по шкалі комбінованої оцінки пацієнта**

ШКОП	0-2	3-4	5-6	7-8
Летальність n=14/127	3/106 (3%)	2/9 (22,2%)	7/10 (70%)	2/2 (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 вищою є летальність та відповідно – нижчий показник GOS (рис. 5.1).

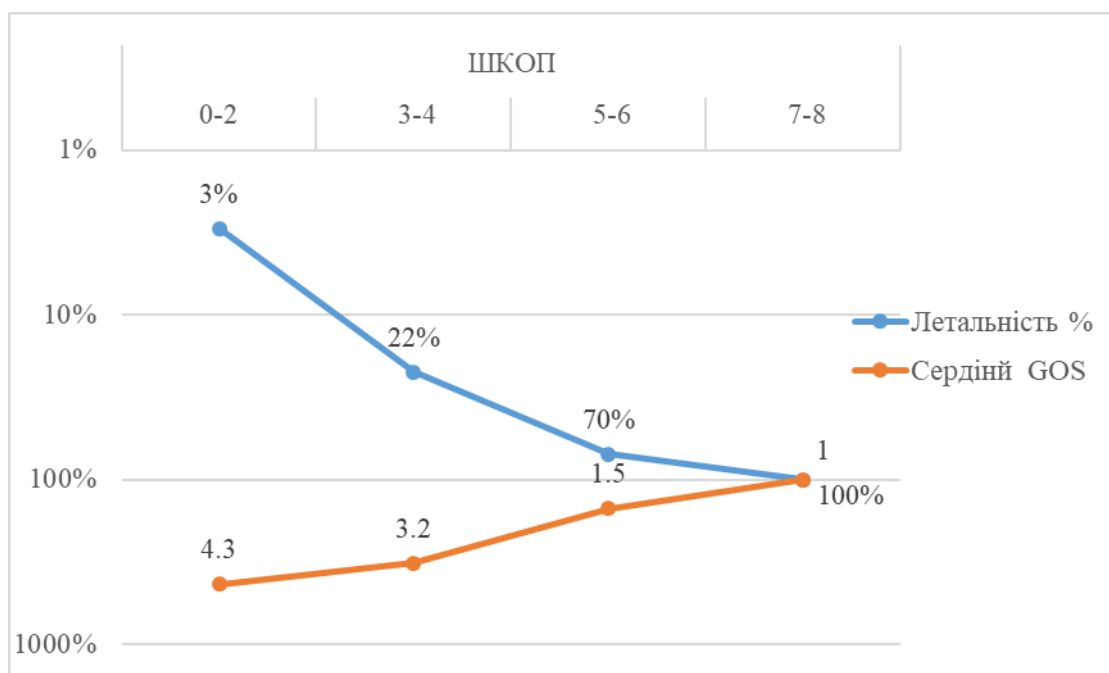


Рис. 5.1. Летальність в залежності від оцінки за ШКОП

Серед пацієнтів із оцінкою 0-2 бали за ШКОП летальність становила 3%, тоді як у пацієнтів із оцінкою 7-8 балів за ШКОП – 100% ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.1). Таким чином, судомний напад в дебюті та низький рівень свідомості за валідизованими

шкалами є предикторами вкрай негативного прогнозу для пацієнта з САК. При відсутності судом в дебюті САК, навіть з низьким рівнем за іншими шкалами (ШКОП 5-6), ймовірність летального випадку зменшується більш, ніж на 20%. Проведено визначення середнього показнику ШКОП в залежності від клінічного виходу пацієнтів за GOS, що продемонстровано в таблиці 5.3, рис. 5.2.

Таблиця 5.3

**Середній показник за ШКОП у пацієнтів з різним клінічним виходом**

GOS	5	4	3	2	1
ШКОП	0,3±0,8	0,8±1,4	1,6±1,5	2±0	4,3±2,2

Як видно з рис.5.2, у пацієнтів з гіршими клінічним виходом за GOS, середній показник ШКОП в групі наближається до 5. Тобто, чим більший бал по за ШКОП набирає пацієнт на момент госпіталізації, тим більша ймовірність негативного клінічного виходу (смерть, важка інвалідність).

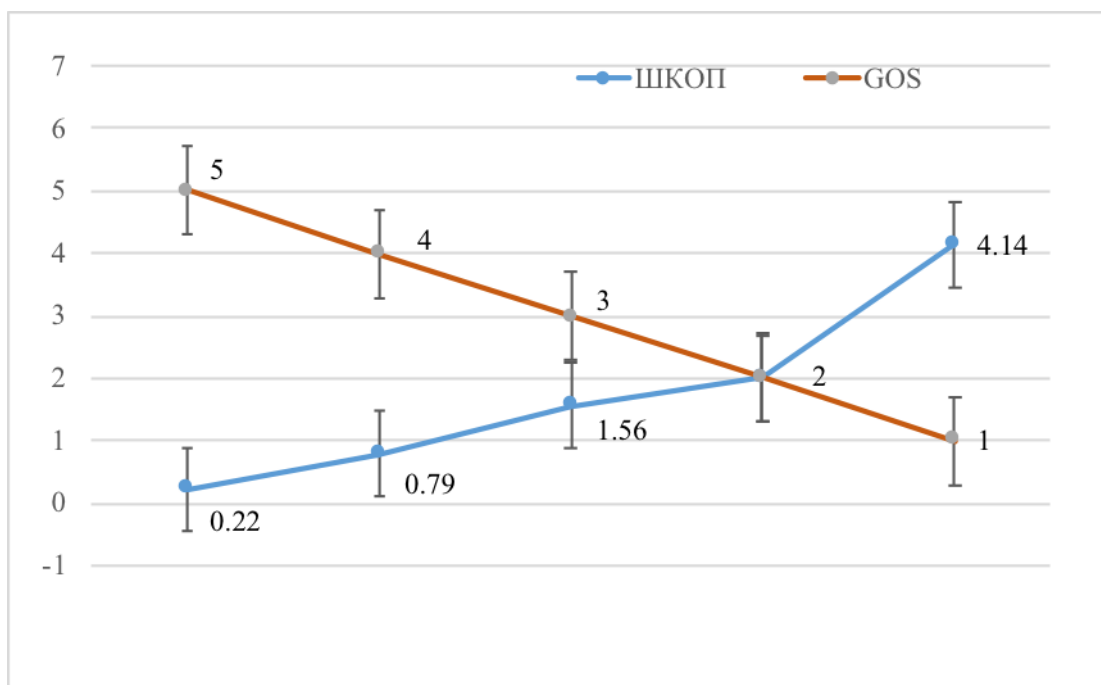


Рис. 5.2. Залежність виходу пацієнта за GOS відповідно оцінки за шкалою ШКОП

При порівнянні чутливості ШКОП з іншими клінічними шкалами в прогнозуванні виходу пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом виявлено, що за силою кореляційного зв'язку вона не поступається валідизованим шкалам ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,005$ ) (табл. 5.4). Отже, той факт, що ШКОП і GOS мають сильну високодостовірну кореляцію, говорить про те, що можна прогнозувати показник виходу після САК за запропонованою шкалою.

Таблиця 5.4

**Кореляційний зв'язок між показниками клінічних шкал та виходом за GOS**

	Кореляційний зв'язок (за Спірменом) між показниками клінічних шкал та виходом за GOS, при $p < 0,000001$				
	Fisher scale	WFNS	Hunt-Hess Scale	GCS	ШКОП
Glasgow Outcome Scale 1-5	0,304227	0,611638	0,590913	0,579740	0,585483

Клінічний випадок 1. Пацієнтка Г., 33 роки. Госпіталізована ургентно із скаргами на появу раптового болю голови, порушення свідомості, через декілька хвилин виник епілептичний напад. Доставлена в клініку каретою ШМД. Свідомість на момент поступлення 11 балів за шкалою коми Глазго. За шкалою Hunt-Hess – 4, WFNS – 4. При проведенні спіральної комп'ютерної томографії головного мозку виявлено субарахноїдальний крововилив. Виконано ангіографію – діагностовано мішководну аневризму середньої мозкової артерії справа. Пацієнтку ургентно госпіталізовано в реанімаційне відділення. В подальшому судомні напади повторилися, на фоні яких стався повторний розрив аневризми, який призвів до смерті. В даному випадку у пацієнтки був ряд негативних прогностичних критеріїв: Hunt-Hess – IV, WFNS – IV, ШКТ – 11 балів. Однак за оцінкою ШКОП у пацієнтки є 7 балів, що асоціюються із різко негативними

прогнозом (більша ймовірність негативного наслідку, ніж при ізольованому аналізі кожної шкали окремо). Стандартні шкали не враховують судомний напад в дебюті САК як прогностично несприятливий фактор, що в даної пацієнтки виявилось фатальним.

Клінічний випадок 2. Пацієнт К. 66 років. У пацієнта вперше в житті відбувся судомний напад та з'явився біль голови. При поступленні виявлено позитивні менінгіальні знаки, свідомість 15 балів по ШКГ. Запідозрено субарахноїдальний крововилив, Hunt-Hess – I, WFNS – I. При проведенні ургентної СКТ головного мозку виявлено ознаки субархноїдального крововиливу, 2 бали за шкалою Fisher. При проведенні СКТ ангіографії виявлено аневризму передньої-сполучної артерії. На другу добу у пацієнта виник ще один судомний напад, на фоні якого наступив повторний субарахноїдальний крововилив, який призвів до смерті хворого. У даному клінічному випадку, згідно стандартних шкал у пацієнта був хороший прогноз, однак епінапад в дебюті не був врахований, яка негативний прогностичний фактор, хоч саме він призвів до негативного виходу.

Запропонована шкала комбінованої оцінки пацієнта дозволяє більш чітко прогнозувати перебіг субарахноїдального крововиливу, що збільшує настороженість медичного персоналу щодо конкретного хворого і сприяє кращому виходу пацієнтів. Також даний метод враховує епілептичні напади в дебюті захворювання, що не застосовується в інших оцінюючих шкалах.

Отримані дані дозволяють розглядати ШКОП, як можливий інструмент для оцінки прогнозу перебігу САК. Винахід можна використовувати в неврології та нейрохірургії для прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу. Вважаємо, що використання розробленої та запропонованої нами шкали комбінованої оцінки пацієнта може сприяти вчасній корекції тактики лікування та попередити повторний розрив аневризми до проведення хірургічного лікування.

## **Висновки за розділом.**

1. На основі власних спостережень вважаємо, що наявність гострого симптоматичного епілептичного нападу в дебюті субарахноїдального крововиливу є фактором високого ризику незадовільного прогнозу.

2. Запропоновано включити судомний напад у дебюті САК до рутинних методів прогнозування виходу додатково до стандартних шкал.

3. В даному розділі описано спосіб прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу шляхом використання розробленої шкали комбінованої оцінки пацієнта, яка містить адаптовані показники шкали коми Глазго, шкал WFNS та Hunt-Hess, а також враховує наявність/відсутність судом у гострий період САК.

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

### **Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях:**

1. Цьома Є.І. Судомні напади при нетравматичному субарахноїдальному крововиливі. Український нейрохірургічний журнал. 2018; №2:12-17

2. 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.

3. 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.

4. 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

## 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Берлит П. Неврология. Справочник; пер. с нем.: МЕДпресс-информ; 2010. 576 с.
2. Виленский БС. Современная тактика борьбы с инсультом. СПб.: Фолиант; 2005. 288 с.
3. Гусев ЕИ, Коновалова АН, Гехт АБ. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 368 с.
4. Зозуля ЮП, Педаченко ЄГ. Коментар до статті Сапона М.А. та співавторів «Аналіз статистичних даних з надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги при цереброваскулярних захворюваннях в Україні». Український нейрохірургічний журнал. 2010; 1(5):64–65.
5. Крылов ВВ. Хирургическое лечение больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. Журн. неврологии и психиатрии. 2007. Спецвыпуск «Инсульт»: 42-43.
6. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время; 2003. 265 с.
7. Міщенко ТС. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. Судинні захворювання головного мозку. 2006; 1(1):3–7.
8. Самойлов ВИ. Субарахноидальное кровоизлияние. Л.: Медицина; 1990. 232 с.
9. Сапон НА, Гук АП, Никифорова АН, Читаева ГЕ, Йовенко ТА. Инсульт. Реалии и потребности оказания нейрохирургической помощи в Украине. Укр. нейрохирург. журн. 2013. 4: 43–48.
10. Сапон НА, Никифорова АН. Влияние факторов доступности медицинской помощи на уровень смертности от инсульта. Украинский нейрохирургический журнал. 2016. 2:54-62с.
11. Смоланка ВИ, Бортник ИН, Гаврилиш ТС. Результаты хирургического лечения артериальных аневризм головного мозга на примере 100 пациентов. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия, 2014; 5(3):48-52.

12. Стаднік СМ, Куценко ВВ, Породко БС. Субарахноїдальний крововилив у неврологічній практиці. Міжнародний неврологічний журнал. 2013. 4 (58): 36-43.
13. Степанов ИО, Баранова НС, Кирпичева СВ. Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние. Журнал неврологии и психиатрии. 2009. 11: 97-100.
14. Хеннерици МГ, Богуславски Ж, Сакко РЛ. Инсульт: Клиническое руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 224 с.
15. Adams HP Jr, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 1984 Oct;41(10):1033-5.
16. Adelöw C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy. Neurology. 2012 Feb 7;78(6):396-401. doi: 10.1212/WNL.0b013e318245f461.
17. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, Farb RI, Söderman M. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Apr;31(4):696-705. doi: 10.3174/ajnr.A1884.
18. Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJ. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2017 Jan 1;74(1):75-81. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3482. Review.
19. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010 Aug;41(8):e519-36. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581975.
20. Allen BB, Forgacs PB, Fakhar MA, Wu X, Gerber LM, Boddu S, Murthy SB, Stieg PE, Mangat HS. Association of Seizure Occurrence with Aneurysm Treatment Modality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. Neurocrit Care. 2018 Feb 26. doi:10.1007/s12028-018-0506-z.
21. Al Matter M, Aguilar Péreza M, Bhogal P, Hellstern V, Ganslandt O, Henkes H. Results of interdisciplinary management of 693 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and relevant prognostic factors. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Apr;167:106-111. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.022.

22. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan; 19(1):3-10. doi:10.5853/jos.2016.00864.
23. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):633-7.
24. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1276-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503086.
25. Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA. Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995 Nov;37(5):863-70; discussion 870-1.
26. Boccardi E, Cenzato M, Curto F, Motto C. Diagnosis and Therapy in the Acute Phase of Hemorrhagic Stroke: Latest Developments. *Hemorrhagic Stroke*. 2017:1-97. doi.org/10.1007/978-3-642-76439-4\_7
27. Bor AS, Hopmans EM, Ruigrok YM, Rinkel GJ, Koffijberg H. A cost-effectiveness analysis of screening for intracranial aneurysms in persons with one first-degree relative with subarachnoid haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2016 Dec;1(4):320-329. doi:10.1177/2396987316674862.
28. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992 Mar 12;326(11):733-6.
29. Broderick JP, Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Cockcroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2368-400. doi:10.1161/STR.0000000000000070.

30. Burns JD, Fisher JL, Cervantes-Arslanian AM. Recent Advances in the Acute Management of Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2018 Apr; 29(2): 263-272. doi: 10.1016/j.nec. 2017.11.005.
31. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1315-20.
32. Caranci F, Poppenberg KE, Jiang K, Tso MK, Snyder KV, Siddiqui AH, Kolega J, Jarvis JN, Meng H, Tutino VM. Epigenetic landscapes suggest that genetic risk for intracranial aneurysm operates on the endothelium. *BMC Med Genomics*. 2019 Oct 30;12(1):149. doi: 10.1186/s12920-019-0591-7.
33. Chiang VL, Zheng K, Zhao B, Tan XX, Li ZQ, Xiong Y, Zhong M, Chen SY. Comparison of Aggressive Surgical Treatment and Palliative Treatment in Elderly Patients with Poor-Grade Intracranial Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2018 May 28;2018:5818937. doi: 10.1155/2018/5818937.
34. Chou, HS. Outcomes after early anticonvulsant discontinuation in aneurismal subarahnoid hemorrhage / HS. Chou, JG Latorre, G Alpargu // *J Vasc Med Surgery*. – 2015. – Vol.3. – P.1-6.
35. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Aug;46(2):93-8. doi: 10.3340/jkns.2009.46.2.93.
36. Claassen J, de Oliveira Manoel AL, van der Jagt M, Amin-Hanjani S, Bambakidis NC, Brophy GM, Bulsara K, Connolly ES, Hoffer SA, Hoh BL, Holloway RG, Kelly AG, Mayer SA, Nakaji P, Rabinstein AA, Vajkoczy P, Vergouwen MDI, Woo H, Zipfel GJ, Suarez JJ; Unruptured Aneurysms and SAH – CDE Project Investigators. Common Data Elements for Unruptured Intracranial Aneurysms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Working Group on Hospital Course and Acute Therapies-Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Neurocrit Care*. 2019 Jun;30 (Suppl 1):36-45. doi: 10.1007/s12028-019-00726-3.
37. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare

professionals from the American Heart Association/american Stroke Association.Stroke. 2012 Jun;43(6):1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.

38. Crepeau AZ, Zafar SF, Postma EN, Biswal S, Boyle EJ, Bechek S, O'Connor K, Shenoy A, Kim J, Shafi MS, Patel AB, Rosenthal ES, Westover MB. Effect of epileptiform abnormality burden on neurologic outcome and antiepileptic drug management after subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol. 2018 Nov;129(11):2219-2227. doi:10.1016/j.clinph.2018.08.015.

39. Danière F, Gascou G, Menjot de Champfleur N, Machi P, Leboucq N, Riquelme C, Ruiz C, Bonafé A, Costalat V. Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages. Diagn Interv Imaging. 2015 Jul-Aug;96(7-8):677-86. doi:10.1016/j.diii.2015.05.006.

40. Datar S, Rabinstein AA. Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care. 2017 Apr;23(2):87-93.doi: 10.1097/MCC.0000000000000391.

41. De Marchis GM, Pugin D, Lantigua H, Zammit C, Tadi P, Schmidt JM, Falo MC, Agarwal S, Mayer SA, Claassen J. Tonic-clonic activity at subarachnoid hemorrhage onset: impact on complications and outcome. PLoS One. 2013 Aug 12;8(8):e71405. doi: 10.1371/journal.pone.0071405.

42. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, Falo MC, Agarwal S, Mayer S, Schmidt JM, Connolly ES, Claassen J. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. Neurology. 2016 Jan 19;86(3):253-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000002281.

43. Dennis LJ, Kubota Y, Nakamoto H, Egawa S, Kawamata T. Continuous EEG monitoring in ICU. J Intensive Care. 2018 Jul 17;6:39. doi: 10.1186/s40560-018-0310-z.

44. de Rooij NK, Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006.

45. Dewan MC, Mocco J. Current practice regarding seizure prophylaxis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage across academic centers. J Neurointerv Surg. 2015 Feb;7(2):146-9. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-011075.

46. Dhakar MB, Hirsch LJ. Continuous EEG Monitoring for Status Epilepticus. Status Epilepticus [Internet]. Springer International Publishing; 2017 Nov 9;283–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9\\_23](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9_23)
47. Dhar R, Jafri H, Diringer MN, Allen M, Zazulia AR, Zipfel GJ. Burden of cerebral hypoperfusion in patients with delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2019 May 31;1-8. doi:10.3171/2019.3.JNS183041.
48. Dhar S, Zheng Y, Xu F, Ren J, Xu Q, Liu Y, Tian Y, Leng B. Assessment of intracranial aneurysm rupture based on morphology parameters and anatomical locations. *J Neurointerv Surg*. 2016 Dec;8(12):1240-1246. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012112.
49. Diringer MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Dec;38(6):760-767. doi: 10.1055/s-0037-1607990.
50. Disney L, Weir B, Grace M. Factors influencing the outcome of aneurysm rupture in poor grade patients: a prospective series. *Neurosurgery*. 1988 Jul;23(1):1-9.
51. Etminan N, Hackenberg KAM, Hänggi D. Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2018 Sep;49(9):2268-2275. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021030.
52. Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA. Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet*. 2004 Feb;114(3):250-5.
53. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1360-5.
54. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke*. 2019 Apr;14(3):223-237. doi: 10.1177/1747493019832996.
55. Fertl E, Buunk AM, Groen RJM, Wijbenga RA, Ziengs AL, Metzemaekers JDM, van Dijk JMC, Spikman JM. Mental versus physical fatigue after subarachnoid hemorrhage: differential associations with outcome. *Eur J Neurol*. 2018 Nov;25(11):1313-e113. doi: 10.1111/ene.13723.

56. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980 Jan;6(1):1-9.

57. Fugate JE, Panni P, Rabinstein AA, Lanzino G. Lumbar drainage and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Neurosurg Sci*. 2017 Dec;61(6):665-672. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03151-9.

58. Fung C, Balmer M, Murek M, Z'Graggen WJ, Abu-Isa J, Ozdoba C, Haenggi M, Jakob SM, Raabe A, Beck J. Impact of early-onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):408-13. doi: 10.3171/2014.10.JNS14163.

59. Fung C, Inglin F, Murek M, Balmer M, Abu-Isa J, Z'Graggen WJ, Ozdoba C, Gralla J, Jakob SM, Takala J, Beck J, Raabe A. Reconsidering the logic of World Federation of Neurosurgical Societies grading in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2016 Feb;124(2):299-304. doi:10.3171/2015.2.JNS14614. Epub 2015 Sep 18.

60. Gotoh O, Tamura A, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H, Sano K. Glasgow Coma Scale in the prediction of outcome after early aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 1996 Jul;39(1):19-24; discussion 24-5. PubMed PMID: 8805136.

61. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology*. 2000 Sep 12;55(5):658-62.

62. Hassan T, Ahmed YM, Hassan AA. The adverse effects of flow-diverter stent-like devices on the flow pattern of saccular intracranial aneurysm models: computational fluid dynamics study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Aug;153(8):1633-40. doi: 10.1007/s00701-011-1055-9.

63. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968 Jan;28(1):14-20.

64. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg*. 1974;21:79-89.

65. Huttunen J, Lindgren A, Kurki MI, Huttunen T, Frösen J, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Immonen A, Jääskeläinen JE, Kälviäinen R. Epilepsy-associated

long-term mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2017 Jul 18;89(3):263-268. doi: 10.1212/WNL.0000000000004113.

66. Inagawa T, Shibukawa M, Hidaka T. A Comparison of Computed Tomography-Based Scales with and without Consideration of the Presence or Absence of Intraventricular Hemorrhage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:e926-e937. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.117.

67. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000 May;31(5):1054-61.

68. Ishihara H, Kato S, Akimura T, Suehiro E, Oku T, Suzuki M. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage in the era of three dimensional rotational angiography. *J Clin Neurosci*. 2007 Mar;14(3):252-5.

69. Jaja BNR, Schweizer TA, Claassen J, Le Roux P, Mayer SA, Macdonald RL; SAHIT Collaborators. The SAFARI Score to Assess the Risk of Convulsive Seizure during Admission for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2017 Jun 27. doi:10.1093/neuros/nyx334.

70. Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF. Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs Aging*. 2000 Sep;17(3):183-99.

71. Katati MJ, Horcajadas A, Ortiz I, Jorques AM. Clinical results and costs of endovascular treatment in comparison with surgery in non ruptured aneurysms. *Neurocirugia (Astur)*. 2018 Nov - Dec; 29(6):267-274. doi:10.1016/j.neucir.2018.07.001.

72. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *Mcgill J Med*. 2006 Jul;9(2):141-6.

73. Kim DW, Kim TE, Ji M, Chun YI. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fosphenytoin Loading in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Neuropharmacol*. 2015 Nov-Dec;38(6):248-51. doi: 10.1097/WNF.0000000000000112.

74. Kodankandath TV, Farooq S, Wazni W, Cox JA, Southwood C, Rozansky G, Johnson V, Lynch JR. Seizure Prophylaxis in the Immediate Post-Hemorrhagic Period in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Vasc Interv Neurol*. 2017 Dec;9(6):1-4.

75. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, Claassen J, Wartenberg KE, Lee K, Badjatia N, Connolly ES Jr, Mayer SA. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Mar;64(3):397-410; discussion 410-1. doi: 10.1227/01.NEU.0000338946.42939.C7.
76. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2015 Jun;22(3):450-61. doi: 10.1007/s12028-014-0068-7
77. Koopman I, Greving JP, van der Schaaf IC, van der Zwan A, Rinkel GJ, Vergouwen MDI. Aneurysm characteristics and risk of rebleeding after subarachnoid haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2018 Oct 08; 0(0):1-7. doi: 10.1177/2396987318803502
78. Koubeissi MZ, Alshekhlee A, Mehndiratta P, editors. *Seizures in Cerebrovascular Disorders*. Springer New York; 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2559-9>
79. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):866-9.
80. Kurtz P, Gonçalves B, Turon R, Mendes A, Melo N, Lacerda P, Brasil P, Bozza FA, Righy C. Effect of Early Brain Infarction After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018 Jul;115:e292-e298. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.037.
81. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):147-50.
82. Lall RR, Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018 Apr;50(4):524-537. doi: 10.1038/s41588-018-0058-3.
83. Lanterna LA, Gritti P, Lorini FL, Bilotta F. Periprocedural management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Oct;31(5):511-519. doi: 10.1097/ACO.0000000000000627.

84. Lanzino G, D'Urso PI, Suarez J; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Seizures and anticonvulsants after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):247-56. doi:10.1007/s12028-011-9584-x.
85. Lanzino G, Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA. Differences in Size Between Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms by Location. *World Neurosurg*. 2019 Oct 14. pii: S1878-8750(19)32642-7. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.027.
86. LaRoche SM, Haider HA. The Management of Nonconvulsive Status Epilepticus in Adults. *Status Epilepticus* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 Nov 9;299–311. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9\\_24](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-58200-9_24)
87. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg*. 2013 Feb;79(2):307-12. doi:10.1016/j.wneu.2012.06.023.
88. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):257-266. doi: 10.1056/NEJMcpl605827.
89. Lee SM, Kim YJ, Ko JH. The effectiveness of the waffle-cone technique in treating complex intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol*. 2015 Aug;21(4):470-8. doi: 10.1177/1591019915590529.
90. Le Roux PD, Doerfler S, Faerber J, McKhann GM, Elliott JP, Winn HR, Kumar M, Levine J. The Incidence and Impact of Secondary Cerebral Insults on Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:e483-e494. doi:10.1016/j.wneu.2018.02.195.
91. Lin CL, Chang CZ, Wu SC, Lin CL, Kwan AL. Valproic acid attenuates intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin through a chemokine ligand 5 dependent mechanism and subarachnoid hemorrhage induced vasospasm in a rat model. *J Inflamm (Lond)*. 2015 Apr 2;12:27. doi: 10.1186/s12950-015-0074-3.
92. Lindner SH, Bor AS, Rinkel GJ. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):116-8. doi: 10.1136/jnnp.2008.163063.
93. Lindekleiv H, Mathiesen EB, Førde OH, Wilsgaard T, Ingebrigtsen T. Hospital volume and 1-year mortality after treatment of intracranial aneurysms: a study

based on patient registries in Scandinavia. *J Neurosurg.* 2015 Sep;123(3):631-7. doi: 10.3171/2014.12.JNS142106.

94. Lindekleiv H, Sandvei MS, Romundstad PR, Wilsgaard T, Njølstad I, Ingebrigtsen T, Vik A, Mathiesen EB. Joint effect of modifiable risk factors on the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study. *Stroke.* 2012 Jul;43(7):1885-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651315.

95. Lindgren C, Koskinen LO, Ssozi R, Naredi S. Cerebrospinal fluid lactate and neurological outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2019 Feb; 60:63-67. doi: 10.1016/j.jocn. 2018.10.025.

96. Lord AS, Fernandez L, Schmidt JM, Mayer SA, Claassen J, Lee K, Connolly ES, Badjatia N. Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2012 Jan 3;78(1):31-7. doi:10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4.

97. Lubicz B, Mocanu I, Van Wettere M, Absil J, Bruneau M, Lubicz B, Sadeghi N. Value of dual-energy CT angiography in patients with treated intracranial aneurysms. *Neuroradiology.* 2018 Dec;60(12):1287-1295. doi: 10.1007/s00234-018-2090-5.

98. Maciel CB, Gilmore EJ. Seizures and Epileptiform Patterns in SAH and Their Relation to Outcomes. *J Clin Neurophysiol.* 2016 Jun;33(3):183-95. doi: 10.1097/WNP.0000000000000268.

99. Mahmoud SH, Buxton J. Seizures and Choice of Antiepileptic Drugs Following Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Can J Neurol Sci.* 2017 Nov;44(6):643-653. doi: 10.1017/cjn.2017.206.

100. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun5; (6):CD008710. doi:10.1002/14651858.CD008710. pub2.

101. McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, Alexander MJ, Friedman AH, Laskowitz DT, Lynch JR. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003 Jun;98(6):1222-6.

102. McNamara D. Glasgow Coma Scale Gets an Eye-Opening Update. *J Neurosurg.* 2018; 10(3):26-30.

103. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):e280-e283. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017282
104. Mink S, Muroi C, Seule M, Bjeljac M, Keller E. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Oct;113(8):644-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007.
105. Mocco J, Mokin M, Primiani CT, Ren Z, Piper K, Fiorella DJ, Rai AT, Orlov K, Kislitsin D, Gorbatykh A, De Leacy R, Lee J, Vargas Machaj J, Turner R, Chaudry I, Turk AS. Stent-assisted coiling of cerebral aneurysms: multi-center analysis of radiographic and clinical outcomes in 659 patients. *J Neurointerv Surg*. 2019 Sep 17. pii: neurintsurg-2019-015182. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015182.
106. Mohamad, Z. Authors Clinical Guide on "Seizures in Cerebrovascular Disorders" / Z. Mohamad // June 2015.
107. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.
108. Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M. Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet*. 2005 Jan;76(1):172-9.
109. Naval NS, Chang TR, Kowalski RG, Carhuapoma JR, Tamargo RJ, Naval NS. Impact of case volume on aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes. *J Crit Care*. 2015 Jun;30(3):469-72. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.007.
110. Naval NS, Kowalski RG, Chang TR, Caserta F, Carhuapoma JR, Tamargo RJ. The SAH Score: a comprehensive communication tool. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 May-Jun;23(5):902-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.035. Epub 2013 Oct 6. Erratum in: *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Sep;23(8):2215.
111. Naval NS, Chang T, Caserta F, Kowalski RG, Carhuapoma JR, Tamargo RJ. Improved aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes: a comparison of 2

decades at an academic center. *J Crit Care.* 2013 Apr;28(2):182-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.05.008.

112. Nilsson OG, Ramgren B, Siemund R, Höglund P, Larsson EM, Abul-Kasim K, Björkman-Burtscher IM. CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: the importance of arterial attenuation for the detection of intracranial aneurysms. *Acta Radiol.* 2015 Oct;56(10):1248-55. doi: 10.1177/0284185114551976.

113. O'Connor KL, Kim JA, Rosenthal ES, Biswal S, Zafar S, Shenoy AV, Bechek SC, Valdey Moura J, Shafi MM, Patel AB, Cash SS, Westover MB. Epileptiform abnormalities predict delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol.* 2017 Jun;128(6):1091-1099. doi: 10.1016/j.clinph.2017.01.016.

114. Panczykowski D, Pease M, Zhao Y, Weiner G, Ares W, Crago E, Jankowitz B, Ducruet AF. Prophylactic Antiepileptics and Seizure Incidence Following Subarachnoid Hemorrhage: A Propensity Score-Matched Analysis. *Stroke.* 2016 Jul;47(7):1754-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013766.

115. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia.* 2002 Oct;43(10):1175-80.

116. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2015 Feb;122(2):414-8. doi: 10.3171/2014.10.JNS14290.

117. Perry JJ, Kumar A, Niknam K, Lumba-Brown A, Woodruff M, Bledsoe JR, Kohn MA, Govindarajan P. Practice Variation in the Diagnosis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Survey of US and Canadian Emergency Medicine Physicians. *Neurocrit Care.* 2019 Oct;31(2):321-328. doi: 10.1007/s12028-019-00679-7.

118. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Mar 31;114(13):226-236. doi: 10.3238/arztebl.2017.0226.

119. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM. Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol.* 1996 Feb;243(2):161-4.

120. Pritchard JM, Hopp JL. . Epidemiology of Seizures in Critically Ill Adults. *Continuous EEG Monitoring.* 2017:13-27. doi.org/10.1007/978-3-319-31230-9\_2

121. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*. 2010 May;41(5):916-20. doi:10.1161/STROKEAHA.109.574244.
122. Raper DM, Sokolowski JD, Chen CJ, Ding D, Buell TJ, Ironside N, Taylor DG, Starke RM, Liu K. Endovascular treatment for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors of outcome and retreatment. *J Neurointerv Surg*. 2018 Apr;10(4):367-374. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013363.
123. Ravník J, Bunc G, Ravník J, Vorsic M, Seruga T, Jevsek M, Smigoc T, Velnar T. Endovascular versus operative treatment of cerebral aneurysms: a comparison of results from a low-volume neurosurgical centre. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 May;128(9-10):354-9. doi: 10.1007/s00508-015-0908-2.
124. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988 Jun;68(6):985-6.
125. Riordan KC, Wingerchuk DM, Wellik KE, Zimmerman RS, Sirven JI, Noe KH, Patel BM, Demaerschalk BM. Anticonvulsant drug therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2010 Nov;16(6):397-9. doi:10.1097/NRL.0b013e3181efc92f.
126. Risselada R, de Vries LM, Dippel DW, van Kooten F, van der Lugt A, Niessen WJ, Firouzi A, Stricker BH, Sturkenboom MC. Incidence, treatment, and case-fatality of non-traumatic subarachnoid haemorrhage in the Netherlands. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Jul;113(6):483-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.02.015.
127. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Cúe LF, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. Predictor's of Mortality in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage and Rebleeding. *Neurol Res Int*. 2015; 2015:545407. doi:10.1155/2015/545407.
128. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, Goldenberg FD, Novakovic RL, Frank JI, Rosengart AJ. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. *J Neurosurg*. 2007 Aug;107(2):261-5.
129. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110-8.

130. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004 Mar;54(3):566-75; discussion 575-6.
131. Rosengart AJ, Sallinen H, Sairanen T, Strbian D. Quality of life and depression 3 months after intracerebral hemorrhage. *Brain Behav*. 2019 May;9(5):e01270. doi:10.1002/brb3.1270.
132. Sandvei MS, Müller TB, Vik A, Romundstad PR, Sandvei MS. Risk Factors for Unruptured Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage in a Prospective Population-Based Study. *Stroke*. 2019 Oct;50(10):2952-2955. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025951.
133. Sandvei MS, Sen S. Subarachnoid hemorrhage: Another reason not to smoke. *Neurology*. 2016 Sep 13;87(11):1070-1. doi: 10.1212/WNL.00000000000003106.
134. Sano H, Inamasu J, Kato Y, Satoh A, Murayama Y; WFNS Cerebrovascular Diseases and Treatment Committee. Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system. *Surg Neurol Int*. 2016 Aug 1;7(Suppl 18):S502-3. doi: 10.4103/2152-7806.187491.
135. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Narva EV, Salmi K, Torppa J. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke*. 1991 Jul;22(7):848-53.
136. Schepers VP, Ackermack PY, Post MW, Rinkel GJ, Passier PE, Visser-Meily JM. Longitudinal course of depressive symptoms and anxiety after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Feb;53(1):98-104. doi:10.23736/S1973-9087.16.04202-7.
137. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2008 Jul;34(7):1200-7. doi: 10.1007/s00134-008-1044-5. Epub 2008 Mar 5.
138. Schmidt M, Würtz M, Grove EL, Horváth-Puhó E, Henderson VW, Christiansen CF, Sørensen HT. Pre-admission use of platelet inhibitors and short-term stroke mortality: a population-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018 Jul 1;4(3):158-165. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy010.

139. Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome--A Single-Center Series. *World Neurosurg.* 2016 Jan;85:125-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.046.
140. Schuss P, Zaremba S, Albus L, Vatter H, Klockgether T, Güresir E. Increased risk for subarachnoid hemorrhage in patients with sleep apnea. *J Neurol.* 2019 Jun;266(6):1351-1357. doi: 10.1007/s00415-019-09265-5.
141. Shah D, Husain AM. Utility of levetiracetam in patients with subarachnoid hemorrhage. *Seizure.* 2009 Dec;18(10):676-9.doi:10.1016/j.seizure.2009.09.003.
142. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery.* 2007 Dec;61(6):1131-7; discussion 1137-8.
143. Shiue I, Arima H, Anderson CS; ACROSS Group. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (ACROSS). *Stroke.* 2010 Jun;41(6):1304-6. doi:10.1161/STROKEAHA.109.575282.
144. Song TW, Kim SH, Jung SH, Kim TS, Joo SP. Rupture of distal anterior cerebral artery aneurysm presenting only subdural hemorrhage without subarachnoid hemorrhage: a case report. *Springerplus.* 2016 Jan 26;5:73. doi:10.1186/s40064-016-1727-2. eCollection 2016.
145. Starke RM, Mouchtouris N, Lang MJ, Barkley K, Barros G, Turpin J, Sweid A, Starke RM, Chalouhi N, Jabbour P, Rosenwasser RH, Tjoumakaris S. Predictors of hospital-associated complications prolonging ICU stay in patients with low-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2019 May 3:1-7. doi:10.3171/2019.1.JNS182394.
146. Starke RM, Komotar RJ, Kim GH, Kellner CP, Otten ML, Hahn DK, Michael Schmidt J, Sciacca RR, Mayer SA, Sander Connolly E. Evaluation of a revised Glasgow Coma Score scale in predicting long-term outcome of poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci.* 2009 Jul;16(7):894-9. doi:10.1016/j.jocn.2008.10.010.
147. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of

intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112. doi: 10.1159/000346087.

148. Suarez JJ, Dijkland SA, Jaja BNR, van der Jagt M, Roozenbeek B, Vergouwen MDI, Torner JC, Todd MM, van den Bergh WM, Saposnik G, Zumofen DW, Cusimano MD, Mayer SA, Lo BWY, Steyerberg EW, Dippel DWJ, Schweizer TA, Macdonald RL, Lingsma HF; Members of the SAHIT Collaboration. Between-center and between-country differences in outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Subarachnoid Hemorrhage International Trialists (SAHIT) repository. *J Neurosurg.* 2019 Aug 23;1-9. doi: 10.3171/2019.5.JNS19483.

149. Suarez JJ, Macdonald RL. The End of the Tower of Babel in Subarachnoid Hemorrhage: Common Data Elements at Last. *Neurocrit Care.* 2019 Jun;30(Suppl1):1-3. doi: 10.1007/s12028-019-00751-2.

150. Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol.* 2016 May;12(5):281-93. doi: 10.1038/nrneurol.2016.45. Epub 2016 Apr 11.

151. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Nov;51(11):1457.

152. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974 Jul 13;2(7872):81-4.

153. Tiel Groenestege AT, Bor AS, terBrugge KG, Agid R, Velthuis BK, Rinkel GJ, Wermer MJ. Clinical, radiological, and flow-related risk factors for growth of untreated, unruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 2015 Jan;46(1):42-8. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005963.

154. 154. van Gijn J, Vergouwen MD, Vermeulen M, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.

155. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007 Jan 27;369(9558):306-18.

156. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001 Feb;124(Pt 2):249-78.
157. Vlak MH, Witvoet EH, Pelzer N, Terwindt GM, Rinkel GJE, Algra A, Wermer MJH. Migraine prevalence in patients with unruptured intracranial aneurysms: A case-control study. *Brain Behav*. 2017 Mar 30;7(5):e00662. doi: 10.1002/brb3.662.
158. Vilkki JS, Huenges Wajer IMC, Hendriks ME, Witkamp TD, Hendrikse J, Rinkel GJE, Visser-Meily JMA, van Zandvoort MJE, Vergouwen MDI, de Vis JB. The relationship between ischaemic brain lesions and cognitive outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2252-2257. doi:10.1007/s00415-019-09408-8.
159. Wang H, Gong L, Gu Y, Dong Q, Zhang X, Zhao Y, Liu X. A Direct Correlation between Red Blood Cell Indices and Cognitive Impairment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH). *Curr Neurovasc Res*. 2019;16(2):142-147. doi:10.2174/1567202616666190412142718.
160. Wang HW, Xue Z, Ma YD, Sun ZH, Wu C. The Special Considerations in the Surgical Management of Proximal Anterior Cerebral Artery Aneurysms. *World Neurosurg*. 2019 Jul;127:e761-e767. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.259.
161. Wermer MJ, Lindgren A, Vergouwen MDI, van der Schaaf IC, Algra A, Clarke MJ, Rinkel GJE. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for People With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):e102. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023385.
162. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, Oudkerk M. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):134-45. doi: 10.1148/radiol.10092373.
163. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

164. Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract*. 2013 Apr;3(2):99-108. Erratum in: *Neurol Clin Pract*. 2014 Apr;4(2):98.
165. Williams LS, Weinberger M, Harris LE, Clark DO, Biller J. Development of a stroke-specific quality of life scale. *Stroke*. 1999 Jul; 30(7):1362-9.
166. Wostrack M, Sandow N, Vajkoczy P, Schatlo B, Bijlenga P, Schaller K, Kehl V, Harmening K, Ringel F, Ryang YM, Friedrich B, Stoffel M, Meyer B. Subarachnoid haemorrhage WFNS grade V: is maximal treatment worthwhile? *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Apr;155(4):579-86. doi: 10.1007/s00701-013-1634-z
167. Yerram S, Katyal N, Premkumar K, Nattanmai P, Newey CR. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *J Intensive Care*. 2018 Mar 5;6:17. doi:10.1186/s40560-018-0288-6.
168. Yi Chou SH. Outcomes after Early Anticonvulsant Discontinuation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Vascular Medicine & Surgery* [Internet]. OMICS Publishing Group; 2015;03(01). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6925.1000173>
169. Zheng Y, Xu F, Ren J, Xu Q, Liu Y, Tian Y, Leng B. Assessment of intracranial aneurysm rupture based on morphology parameters and anatomical locations. *J Neurointerv Surg*. 2016 Dec; 8(12):1240-1246. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012112.

## Додаток 1

### 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 ізолюваний 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.

## Додаток 2

### ФОРМА ІНФОРМОВАНОЇ ЗГОДИ ПАЦІЄНТА НА УЧАСТЬ В НАУКОВОМУ ДОСЛІДЖЕННІ

Я, що нижче підписався

---

(прізвище, ім'я, по-батькові)

та проживаю за адресою

---

(адреса)

згоден взяти участь у науковому дослідженні, метою якого є діагностика та покращення якості життя пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом. З урахуванням отриманих в процесі виконання роботи даних планується видання методичних рекомендацій з подальшим їх впровадженням в медичних закладах.

Я повністю проінформований лікарем, який проводить дане дослідження, про мету і можливі терміни дослідження. Я мав можливість задати йому питання з усіх аспектів дослідження. Я детально ознайомився з Інформаційним листом учасника дослідження.

Отримавши роз'яснення, я повністю згоден співпрацювати з лікарем-дослідником.

Я інформований про те, що можу залишити дослідження на будь-якому його етапі.

Я знаю, що дані про мою участь у дослідженні залишаються конфіденційними.

Я згоден з тим, що результати дослідження можуть обговорюватися особами, які проводять дослідження, можуть бути передані особам – представникам державних структур.

---

(підпис дослідника)

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_ р.

---

(підпис досліджуваного)

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_ р.

### Додаток 3

#### SF36. АНКЕТА ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

Цей опитувальник містить питання, що стосуються Вашого здоров'я. Надана Вами інформація, допоможе слідкувати за тим, як Ви себе почуваєте та наскільки добре справляєтесь зі своїми щоденними звичними навантаженнями. Дайте відповідь на кожне запитання, відмітивши обрану Вами відповідь.

1. Вцілому Ви б оцінили стан Вашого здоров'я як:

Відмінне.....1

Дуже хороше.....2

Хороше.....3

Посереднє.....4

Погане.....5

2. Як би Ви оцінили стан свого здоров'я тараз в порівнянні з тим, що було рік назад:

Значно краще.....1

Дещо краще.....2

Приблизно таке саме.3

Дещо гірше.....4

Значно гірше.....5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви ймовірно зустрічаєтесь протягом Вашого звичного дня. Чи обмежує стан Вашого здоров'я на даний момент виконання перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якій мірі?

	Вид фізичної активності	Так, значно обмежує	Так, дещо обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А	Важкі фіз.навантаження(біг, силові	1	2	3

	види спорту, підняття важкостей)			
Б	Помірні фіз.навантаження(пересунути стіл, прибирати з пилесосом, збирати гриби)	1	2	3
В	Підняти чи нести сумку з продуктами	1	2	3
Г	Піднятись пішки по сходах на декілька поверхів	1	2	3
Д	Піднятись пішки по сходах на один поверх	1	2	3
Е	Нахилитись, присісти навприсідки	1	2	3
Є	Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
Ж	Пройти відстань в кілька кварталів	1	2	3
З	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
И	Самостійно вмитись, одягнутись	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав утруднення в Вашій роботі чи іншій звичній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

		Так	Ні
А	Довелось скоротити кількість часу, затраченого на роботу чи інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Ви були обмежені у виконанні будь-якого виду роботи чи іншої діяльності	1	2
Г	Були труднощі у виконанні своєї роботи чи інших справ(наприклад, вони потребували більше часу)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав утруднення в Вашій роботі чи іншій звичній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

		Так	Ні
А	Довелось скоротити кількість часу, затраченого на роботу чи інші справи	1	2
Б	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В	Виконали свою роботу чи інші справи не так акуратно, як звичайно	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний та емоційний стан за останні 4 тижні перешкоджав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами, в колективі:

Зовсім не перешкоджав.....1

Трохи перешкоджав.....2

Помірно перешкоджав.....3

Сильно перешкоджав.....4

Дуже сильно перешкоджав.....5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?

Зовсім не відчував.....1

Дуже слабкий.....2

Слабкий.....3

Помірний.....4

Сильний.....5

Дуже сильний.....6

8. В якій степені за останні 4 тижні біль перешкоджав Вам виконувати звичну роботу (поза домом чи хатню)?

Зовсім не перешкоджав.....1

Трохи перешкоджав.....2

Помірно перешкоджав.....3

Сильно перешкоджав.....4

Дуже сильно перешкоджав.....5

9. Наступні питання стосуються того, яким було Ваше самопочуття та настрій протягом останніх 4 тижнів?

		Постійно	Більшу частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Ніколи
А	Ви відчували себе бадьорим (-ою)	1	2	3	4	5	6
Б	Ви сильно нервували	1	2	3	4	5	6
В	Ви відчували себе таким подавленим (-ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити	1	2	3	4	5	6
Г	Ви відчували себе спокійним (-ою) та врівноваженим (-ою)	1	2	3	4	5	6
Д	Ви відчували себе сповненим сил та енергії	1	2	3	4	5	6
Е	Ви відчували себе подавленим (-ою)	1	2	3	4	5	6
Є	Ви відчували себе перевтомленим (-ою)	1	2	3	4	5	6
Ж	Ви відчували себе щасливим (-ою)	1	2	3	4	5	6
З	Ви відчували себе втомленим (-ою)	1	2	3	4	5	6

10. Як часто за останні 4 тижні Ваше фізичне та емоційне самопочуття перешкоджало Вам активно спілкуватися з людьми?

Весь час.....1

Більшу частину часу.....2

Іноді.....3

Рідко.....4

Ніразу.....5

11. Наскільки ВІРНИМ чи НЕВІРНИМ стосовно Вас є кожен з перелічених нижче пунктів?:

		Цілком вірно	В основному Вірно	Не знаю	В основному Невірно	Цілком Невірно
А	Мені здається, я більш схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б	Моє здоров'я не гірше, ніж в інших	1	2	3	4	5
В	Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г	У мене прекрасне здоров'я	1	2	3	4	5

Додаток 4

**ПАТЕНТ «СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПОВТОРНИХ СУДОМНИХ  
НАПАДІВ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ НЕТРАВМАТИЧНОГО  
СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ»**



Додаток 5

**ПАТЕНТ «СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИХОДУ  
ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИМ КРОВОВИЛИВОМ»**



**Додаток 6**

**ВИЗНАЧЕННЯ КЛАСІВ ТА РІВНІВ ДОКАЗОВОСТІ**

Рівень доказовості	Клас доказовості	Характеристика
А	1 а	Систематичний огляд рандомізованих клінічних 1 досліджень
	1 б	Рандомізовані клінічні дослідження
В	2 а	Систематичний огляд когортних досліджень
	2 б	Когортне дослідження
	3 а	Систематичний огляд "випадок-контроль" досліджень
	3 б	Дослідження "випадок-контроль"
С	4	Серія випадків
Д	5	Думка експертів