

Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием

Н. М. Бучакчийская¹, К. Ю. Полковникова²

¹ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», ²КУ «Запорожская областная клиническая больница ЗОС», Украина

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, прогноз.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 372–377

DOI:
10.14739/2310-1237.2018.3.151867

E-mail:
kuzya.cat01121981@gmail.com

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – один из тяжелых типов нарушения мозгового кровообращения. Согласно эпидемиологическим расчетам, в Украине ежегодно происходит до 5000 случаев САК аневризматического генеза при среднем показателе заболеваемости 12 случаев / 100 000 / год на 45 000 000 населения.

Цель работы – оценка диагностической информативности сывороточных значений копептина в определении риска развития осложнений у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

Материалы и методы. Проведено проспективное, когортное исследование 82 пациентов (40 мужчин и 42 женщины, средний возраст – 49,6 ± 1,3 года). Диагноз устанавливали на основании клинико-нейровизуализационных критериев. Аневризматический генез САК по данным церебральной ангиографии верифицирован у 58 (71,9 %) пациентов. Сывороточный уровень копептина определяли на 3 сутки заболевания иммуноферментным методом. В качестве первичной конечной точки рассматривали развитие совокупности осложнений САК (вторичная ишемия и церебральный ангиоспазм). Пороговое значение сывороточной концентрации копептина в оценке риска развития осложнений САК определяли по результатам ROC-анализа.

Результаты. Совокупность осложнений САК диагностирована у 27 (32,9 %) пациентов, сывороточный уровень копептина в данной субкогорте статистически значимо превышал таковой в группе пациентов без осложнений на 44,2 % – 0,738 (0,667–0,800) нг/мл против 0,419 (0,347–0,549) нг/мл, $p < 0,01$. Установлено, что сывороточный уровень копептина $\geq 0,605$ нг/мл ассоциирован с повышением кумулятивного риска осложнений САК в 9,5 раза (95 % ДИ 3,6–24,8, $p < 0,0001$; AUC = 0,95 ± 0,02, 95 % ДИ 0,90–0,99, $p = 0,001$; диагностическая точность – 85,4 %, чувствительность – 85,2 %, специфичность – 85,5 %).

Выводы. Сывороточный уровень копептина – высокоинформативный маркер детекции индивидуального кумулятивного риска осложнений у пациентов с САК.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, прогноз.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 372–377

Прогностичне значення сироваткового рівня копептину в пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом

Н. М. Бучакчийська, К. Ю. Полковникова

Субарахноїдальний крововилив (САК) – один із важких типів порушення мозкового кровообігу. За епідеміологічними розрахунками, в Україні щорічно відбувається до 5000 випадків САК аневризматичного генезу при середньому показнику захворюваності 12 випадків / 100 000 / рік на 45 000 000 населення.

Мета роботи – оцінювання діагностичної інформативності сироваткових значень копептину у визначенні ризику розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне, когортне дослідження 82 пацієнтів (40 чоловіків і 42 жінки, середній вік – 49,6 ± 1,3 року). Діагноз встановлювали на підставі клініко-нейровізуалізаційних критеріїв. Аневризматичний генез САК за даними церебральної ангиографії верифікований у 58 (71,9 %) пацієнтів. Сироватковий рівень копептину визначали на 3 добу захворювання імуноферментним методом. Як первинну кінцеву точку розглядали розвиток сукупності ускладнень САК (вторинна ішемія та церебральний ангиоспазм). Граничне значення сироваткової концентрації копептину в оцінюванні ризику розвитку ускладнень САК визначали за результатами ROC-аналізу.

Результати. Сукупність ускладнень САК діагностували у 27 (32,9 %) пацієнтів, сироватковий рівень копептину в цій субкогорті статистично значущо перевищував такий у групі пацієнтів без ускладнень на 44,2 % – 0,738 (0,667–0,800) нг/мл проти 0,419 (0,347–0,549) нг/мл, $p < 0,01$. Встановили, що сироватковий рівень копептину $\geq 0,605$ нг/мл асоційований із підвищенням кумулятивного ризику ускладнень САК у 9,5 раза (95 % ДІ 3,6–24,8, $p < 0,0001$; AUC = 0,95 ± 0,02, 95 % ДІ 0,90–0,99, $p = 0,001$; діагностична точність – 85,4 %; чутливість – 85,2 %, специфічність – 85,5 %).

Висновки. Сироватковий рівень копептину є високоінформативним маркером детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень у пацієнтів із САК.

Key words: subarachnoid hemorrhage, prognosis.

Pathologia
2018; 15 (3), 372–377

Prognostic value of serum copeptin level in patients with subarachnoid haemorrhage

N. M. Buchakchyiska, K. Yu. Polkovnikova

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is one of the most common forms of intracranial vascular pathology and one of the severest types of cerebral circulation disorders. According to epidemiology, up to 5000 cases of SAH of aneurysmal genesis occur annually in Ukraine with an average incidence of 12 cases / 100.000 / year per 45 million people.

Purpose of the study. Evaluation of diagnostic informativeness of copeptin serum values in determining the risk of complications in patients with subarachnoid hemorrhage.

Materials and methods. A prospective, cohort study of 82 patients (40 men and 42 women, mean age 49.6 ± 1.3 years) was conducted. The diagnosis was made on the basis of clinical neuroimaging criteria. Aneurysmal genesis of SAH according to cerebral angiography was verified in 58 (71.9 %). Serum copeptin level was determined on the 3rd day of the disease by ELISA. The development of a complex of SAH complications in the form of secondary ischemia and cerebral angiospasm was considered as the primary end point. The threshold value of serum concentration of copeptin in the assessment of the risk of the development of SAH complications was determined by the results of ROC analysis.

Results. The combination of SAH complications was diagnosed in 27 (32.9 %) patients, while the serum level of copeptin in this subcohort was significantly higher than that in the group of patients without complications by 44.2 ± 0.738 (0.667–0.800) ng / ml versus 0.419 (0.347–0.549), $P < 0.01$. The serum level of copeptin ≥ 0.605 ng / ml was found to be associated with an increase in the cumulative risk of SAH complications by 9.5 times (95 % CI 3.6–24.8, $P < 0.0001$; AUC = 0.95 ± 0.02 95 % CI 0.90–0.99, $P = 0.001$; diagnostic accuracy is 85.4 %; sensitivity – 85.2 %, specificity – 85.5 %).

Conclusion. The serum level of copeptin is a highly informative marker for the detection of individual cumulative risk of complications in patients with SAH.

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) – один из тяжелейших типов нарушений мозгового кровообращения [1]. Согласно эпидемиологическим расчетам, в Украине ежегодно происходит до 5000 случаев САК аневризматического генеза при среднем показателе заболеваемости 12 случаев / 100 000 / год на 45 000 000 населения [2].

Основная причина развития САК – разрыв мешотчатой аневризмы сосудов головного мозга, которую диагностируют в 50–90 % случаев. В 15 % случаев причина остается неустановленной, артериовенозные мальформации составляют 5–7 % случаев. Частота встречаемости аневризм сосудов головного мозга у женщин – 12, у мужчин – 7 на 100 тыс. населения в год. Догоспитальная летальность при первичном кровоизлиянии вследствие разрыва аневризм составляет 10–15 % [3,4].

Основная причина осложнений при САК обусловлена повторными кровоизлияниями при наличии аневризмы (до 25 % в течение 2 недель, до 50% в течение 6 месяцев), при которых летальность достигает 70 %. Также одним из важных факторов осложнений является развитие артериального спазма, который наблюдается примерно у 60–65% больных после САК и приводит к летальному исходу или глубокой инвалидизации у 10–15 % вследствие вторичных ишемических нарушений [5].

Разработаны стандартные критерии диагностики и лечения пациентов с данной патологией, однако многие вопросы остаются открытыми, а именно своевременная диагностика изменений головного мозга, которые могут повлиять на прогноз и последствия САК. В последнее время появляются работы зарубежных исследователей на тему определения в сыворотке крови пациентов с САК копептина (КП) и предполагают, что уровень копептина может коррелировать с состоянием больного в будущем [6].

Ретроспективно доказано, что плазменные уровни копептина у пациентов с САК коррелируют с тяжестью течения, а наличие других сопутствующих системных заболеваний (включая уремию, цирроз печени, злокачественные новообразования, септическое состояние, острый инфаркт миокарда) может быть связано с элевацией уровня копептина [7].

Отмечено, что плазменные уровни копептина при госпитализации пациентов с САК были значительно выше, чем у здоровых людей контрольной группы; а у пациентов, которые имели плохой функциональный результат течения САК и/или умерли через год после САК или умерли во время пребывания в больнице, уровни копептина при госпитализации также были значительно выше по сравнению с уровнями у тех, кто выжил после САК, или у пациентов с хорошим функциональным результатом [8].

Известно, что копептин синтезируется вместе с аргинин вазопрессинем в гипоталамусе и секретируется в обратную систему кровоснабжения нейрогипофиза. Аргинин вазопрессин, также известный как вазопрессин, аргипресин, или антидиуретический гормон (АДГ), – нейрогипофизарный гормон, который синтезируется у многих млекопитающих и способствует регуляции осмотического и сердечно-сосудистого гомеостаза [9]. Выдвинута гипотеза, что соотношение уровней копептина и степени активации нейрогормональной оси стресса – основа его уникальной значимости как прогностического биомаркера. Данные экспериментальных исследований указывают, что вазопрессин играет важную роль в формировании отека головного мозга, так как блокирование рецепторов вазопрессина ослабляет проявления отека головного мозга в ишемических и травматических моделях его повреждения у мышей [10].

Данные специализированной литературы свидетельствуют, что уровень копептина можно считать потенциальным независимым прогностическим фактором в отношении церебровасоспазма больных с САК, что требует уточнения.

Цель работы

Оценка диагностической информативности сывороточных значений копептина в определении риска развития осложнений у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное, когортное исследование 82 пациентов (40 мужчин и 42 женщины) со спонтан-

ным (нетравматическим) САК. Возраст больных – от 23 до 72 лет (средний возраст – $49,6 \pm 1,3$ года), из них 20 (24,4 %) в возрасте 21–40 лет, 46 (56,1 %) в возрасте 41–60 лет, 16 (19,5 %) пациентов старше 61 года.

Диагноз устанавливали на основании клинико-нейровизуализационных критериев. Клиническую оценку тяжести состояния пациентов выполнили согласно классификации Всемирной организации нейрохирургов (WFNS). Визуализация структурных изменений головного мозга и ликворосодержащих пространств проведена методом рентгеновской компьютерной томографии с использованием аппарата «Toshiba» Asteion Super 4 (Япония). Также пациентам проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга с использованием аппарата i_Open 0.36T (Beijing WANDONG Medical Equipment, КНР) с напряженностью магнитного поля 0,36 Тесла. Всем пациентам выполнили церебральную ангиографию с использованием ангиографического комплекса AXIOM Artis MP «Siemens» (ФРГ). Селективное исследование сосудистых бассейнов осуществлялось через феморальный доступ по методике Сельдингера. Аневризматический генез САК по данным церебральной ангиографии верифицирован у 58 (71,9 %), при этом наиболее часто диагностировали аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии (26,8 %), внутренней сонной артерии (18,3 %) и средней мозговой артерии (24,4 %), наиболее редко – аневризмы сосудов вертебрально-базилярного бассейна (2,4 %). У остальных пациентов аневризматические или артериовенозные мальформационные васкулярные изменения не были детектированы, что свидетельствует о неустановленном генезе САК.

У всех пациентов на 3 сутки после мозговой катастрофы определяли содержание копептина в сыворотке крови. Исследование проведено иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе TEKAN Austria GmbH с использованием коммерческих тест-систем согласно прилагаемых к ним инструкций. Исследования проводили на базе ООО «Диагностический центр «МЕДЛАЙФ-БИО». Для определения копептина использовали метод иммуноферментного анализа с помощью набора Coreptin (Human) ELISA Kits, Phoenix Pharmaceuticals Inc., USA.

Из исследования исключали пациентов с декомпенсированной соматической патологией и другими заболеваниями (цирроз печени, септический процесс, соответствующая эндокринная патология, острый инфаркт миокарда и т. д.), которые оказывают существенное влияние на метаболизм копептина.

В качестве первичной конечной точки рассматривали развитие осложнений САК в виде вторичной ишемии в сочетании с церебральным вазоспазмом.

Лечение пациентов проведено на базе Областного центра профилактики и лечения инсульта, а также нейрохирургического отделения КУ «ЗОКБ» ЗОС согласно утвержденным клиническим протоколам ведения пациентов с данной патологией.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серийный номер RGXR412D674002FWC7). Оценку нормальности распределения значений оценивали

согласно критерию Shapiro–Wilk. Результаты представлены в виде медианы (Me, Q_{50}) и межквартильного интервала (25–75 перцентили (Me(Q_{25} ; Q_{75}))). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали, используя метод Mann–Whitney (M-W U-test). Для оценки диагностической значимости применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом площади под характеристической кривой (AUC). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов соответствовали Grade 1 (40,2 %) и Grade 2 (34 – 41,5%) согласно WFNS, Grade 3 – 13 (15,9%) пациентов, остальные пациенты соответствовали градации Grade 4 согласно WFNS.

Совокупность осложнений САК диагностирована у 27 (32,9 %) пациентов, у 55 больных сочетания описанных осложнений не верифицированы. Указанные субкороты достоверно не отличались по клинико-демографическим и гендерным характеристикам. Сывороточный уровень копептина в группе пациентов с сочетанными осложнениями САК статистически значимо превышал таковой в группе пациентов без осложнений на $44,2 \%$ ($0,738$ ($0,667–0,800$) нг/мл против $0,419$ ($0,347–0,549$) нг/мл, $p < 0,01$), что стало обоснованием целесообразности определения точки отсечения значения сывороточного уровня копептина для прогнозирования осложнений у пациентов с САК с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности.

На основании ROC-анализа установлено, что сывороточный уровень копептина на 3 сутки САК $\geq 0,605$ нг/мл характеризуется оптимальным соотношением чувствительности (85,2 %) и специфичности (85,5 %) в оценке кумулятивного риска развития таких осложнений САК, как вторичная ишемия в комбинации с церебральным ангиоспазмом, при этом значение AUC составило $0,95 \pm 0,02$ 95 % ДИ $0,90–0,99$, $p = 0,001$ (рис. 1).

В группе пациентов с сывороточным уровнем копептина на 3 сутки САК $\geq 0,605$ нг/мл ($n = 31$) осложнения зафиксированы у 74,2 %, что в 9,5 раза больше (95 % ДИ $3,6–24,8$, $p < 0,0001$), чем в группе пациентов с сывороточным уровнем копептина $< 0,605$ нг/мл (табл. 1).

Значения положительной и отрицательной предсказующей ценности сывороточного уровня копептина на 3 сутки САК в определении кумулятивного риска осложнений САК составили 74,2 % и 92,2 % соответственно, точность прогнозирования (сумма верно классифицированных наблюдений) – 85,4 %.

Обсуждение

Церебровасоспазм – патологическое и длительное сокращение гладких мышц мозговых артерий. Доказано, что в развитии мозгового ангиоспазма после САК принимает участие множество вазоактивных веществ, однако сложный механизм этого процесса не вполне понятен [11]. Некоторые авторы сообщают,

что аргинин вазопрессин может играть важную роль в развитии мозгового вазоспазма и ишемического отека головного мозга. Аргинин вазопрессин вызывает вазоконстрикцию у кроликов, кошек, коз, крыс и человека. На модели САК у крыс продемонстрирован двухфазный, ангиографически выраженный вазоспазм с максимальным острым вазоспазмом через 10 мин после САК и максимальным поздним вазоспазмом через 2 дня [12]. Плазменные уровни копептина отражают содержание аргинин вазопрессина.

Исследование Н. Yoneda et al. [13] представляет в данном аспекте особый интерес: по их данным, в популяции 303 больных с аневризматическим САК обнаружен повышенный уровень копептина, а его уровни коррелировали не только с неблагоприятным прогнозом в терапии пациентов, но и с более высокой смертностью, а также со спазмом сосудов в подостром периоде. Углубленное понимание патофизиологии аневризматического типа САК привело к растущему интересу в определении сывороточных маркеров, которые могут дать более точные прогнозы для таких пациентов. Поскольку одним из основных признаков успешной терапии или неблагоприятного исхода у пациента является прогресс отрицательной неврологической симптоматики или полное отсутствие положительной динамики с 4 по 14 день после САК, многие исследователи пытались определить потенциальные сывороточные маркеры, которые позволяют прогнозировать спазм сосудов и неблагоприятный функциональный результат в целом.

В условиях стресса гипоталамо-гипофизарная ось производит гормоны стресса: кортикотропин, рилизинг-гормоны и вазопрессин. Среди множества последствий гиперпродукции вазопрессина – усиление реабсорбции воды в почках и повышение артериального давления, в основном за счет вазоконстрикции. Усилия, направленные на определение уровня вазопрессина в сыворотке в клинических условиях, ограничены тем, что он неустойчив при комнатной температуре и быстро разрушается в плазме крови. 164-аминокислоты прекурсора пептида аргинин вазопрессина (nonapeptide arginine vasopressin – AVP) – провазопрессина, трансформируется в 3 пептида: AVP, нейрофизин 2 (neurophysin II) и копептин (copeptin) [14].

Поскольку большая часть копептина производится в эквиволярных соотношениях с AVP, его легче измерить в сыворотке крови, он может быть косвенным маркером для определения AVP. Повышенные уровни копептина должны соотноситься с неблагоприятными прогнозами ишемического инсульта, интрапаренхиматозных кровоизлияний, травмы головного мозга, а также сепсиса, пневмонии и инфаркта миокарда.

В ретроспективном исследовании [15] акцент сделан именно на копептине при аневризматическом типе САК, а результаты убедительно доказывают, что повышенный уровень этого маркера тесно коррелирует со спазмом сосудов, стационарной смертностью, смертностью в течение первого года после САК, отрицательным функциональным результатом у пациента в течение первого года после САК. В качестве контрольной группы исследовали 150 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Спазм сосудов подтвержден

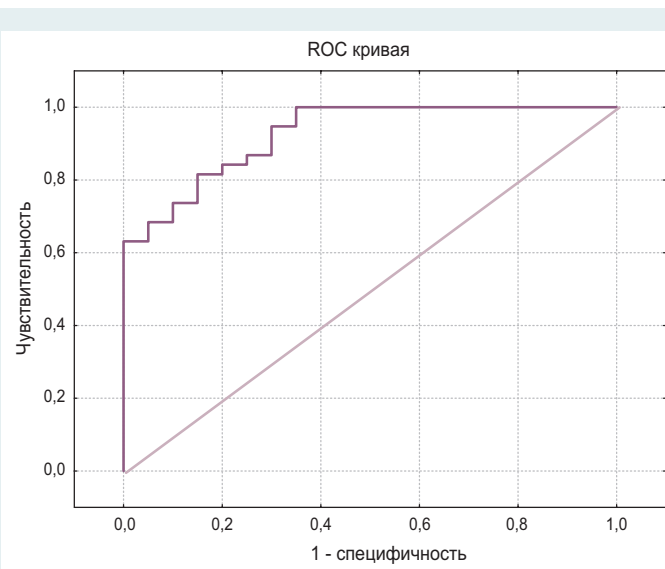


Рис. 1. ROC-кривая для оценки диагностической ценности сывороточного уровня копептина в детекции риска осложнений у пациентов с САК.

Таблица 1. Априорные вероятности развития сочетанных осложнений для групп с различным уровнем копептина у больных с САК

Сывороточный уровень копептина на 3 сутки заболевания	Осложнения САК		Итого
	Диагностированы сочетанные осложнения	Сочетанные осложнения не обнаружены	
≥0,605 нг/мл	23	8	31
<0,605 нг/мл	4	47	51
Итого	27	55	82

компьютерной томографией и ангиографией во всех случаях. Эпидемиология и результаты обследования 303 пациентов демонстрируют: 10,6 % стационарная смертность, 13,9 % смертность в течение первого года, 29,7 % неудовлетворительные результаты лечения в течение первого года, 43,2 % случаев спазма сосудов однозначно коррелируют с результатами в больших сериях исследований.

В данном исследовании показатели шкалы Всемирной федерации нейрохирургических сообществ (World Federation of Neurological Surgeons – WFNS), модифицированной шкалы Фишера (Fisher grade) и уровни копептина (без учета размера аневризмы, вазоспазма, толщины сгустка, размера ишемии, компьютерной томографии) связаны с увеличением смертности и неблагоприятным исходом согласно многофакторного анализа. Предсказательная ценность копептина практически идентична оценочной шкале WFNS в плане смертельного исхода в течение первого года, но была несколько ниже, чем в шкале WFNS в аспекте спазма сосудов. Вызывает вопросы факт, что в сочетании с логистическим регрессионным анализом копептин не дал положительного результата по площади под кривой шкалы WFNS при статистической оценке значимых вариантов. Однако потенциальную роль уровней копептина в сыворотке крови с точки зрения коррекции плана ведения пациентов с аневризматическим типом САК следует учитывать при проведении дальнейших исследований.

В исследовании S.J. Fernandez et al. копе́птин определен как суррогатный маркер аргинин вазо-прессина [16]. Цель этого исследования – определение временной взаимосвязи между изменениями концентрации копе́птина и эпизодами отсроченного ишемического неврологического дефицита с гипонатриемией. Концентрацию копе́птина в цереброспинальной жидкости определяли количественно у 19 пациентов с использованием иммуноферментного анализа с участием ферментов: 10 больных с эпизодами отсроченного ишемического неврологического дефицита, 6 пациентов без эпизодов отсроченного ишемического неврологического дефицита, 3 – контроль. Концентрация копе́птина была выше у пациентов с эпизодами отсроченного ишемического неврологического дефицита и без этих эпизодов, чем в контроле, что полностью согласуется с нашими результатами. У гипонатриемических пациентов с эпизодами отсроченного ишемического неврологического дефицита концентрации копе́птина были выше по сравнению с больными с гипонатриемией и без эпизодов отсроченного ишемического неврологического дефицита. Авторы сделали выводы, что эпизоды отсроченного ишемического неврологического дефицита связаны с комбинацией снижения уровня натрия и увеличения концентрации копе́птина в крови пациентов с САК.

Fung C. et al. [17] отметили благоприятный исход у 50 % пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в рамках шкалы Всемирной федерации нейрохирургических сообществ (WFNS) V степени и довольно слабым прогнозом ухудшения клинической картины, что подтверждает идею определенной степени ограниченности эффективности нынешней системы классификации WFNS для прогнозирования наихудших сценариев клинических осложнений и дальнейшего принятия решения о лечении пациента. Одна из причин отсутствия дифференциации – использование «негативных», или «бессимптомных» диагностических признаков для определения WFNS Grade V. Поэтому авторы пересмотрели шкалу WFNS, используя «положительные» клинические признаки и шкалу комы Глазго. Авторы провели ретроспективный анализ 182 пациентов с САК, у которых были плохие оценки по шкале WFNS. Пациенты классифицированы в соответствии с исходной шкалой WFNS и дополнительно, в соответствии с модифицированной классификацией, шкалой WFNS herniation (hWFNS) (степень IV, без клинических признаков грыжи, степень V, клинические признаки грыжи). Прогноз плохого результата сравнивали между этими двумя системами классификации. Положительные прогностические значения класса V для плохого исхода составили 74,3 % (OR 3,79, 95 % ДИ 1,94–7,54) для класса WFNS V, 85,7 % (OR 8,27, 95 % ДИ 3,78–19,47) для класса hWFNS V. Что касается смертности, положительные прогностические значения составили 68,3 % (OR 3,9, 95 % ДИ 2,01–7,69) класса WFNS V и 77,9 % (OR 6,22, 95 % ДИ 3,07–13,14) для класса hWFNS V. Дополнение класса WFNS V для положительных клинических признаков шкалы комы Глазго, таких как сгибание, разгибание

и нарушения зрачковой реакции вместо включения отсутствия моторной реакции увеличивает прогноз смертности и плохого исхода у пациентов с тяжелым течением САК. Как и в нашем исследовании, авторы делают акцент на корреляцию высоких уровней копе́птина в крови пациентов с САК и неблагоприятного клинического исхода в дальнейшем, не озвучивая при этом пороговую величину значений копе́птина для определения риска развития осложнений.

В исследовании [18] проанализирована база данных пациентов с САК, поступивших в медицинские учреждения Джона Хопкинса в период с 1991 по 2009 г. Авторы сравнили внутрибольничную смертность и функциональные результаты при клиническом обследовании в первые 30–120 дней после САК с использованием дихотомической шкалы результатов Глазго (хороший результат – шкала результатов Глазго 4–5) и значений уровней копе́птина. В анализ включены 1134 пациента с САК (скорая помощь – 40,1 %, неотложное межгоспитальное перемещение – 59,9 %). Прямые поступления пациентов через скорую помощь имели более высокую оценку по шкале Hunt–Hess (4/5) и основным сопутствующим заболеваниям, без существенных различий между группами по возрасту, были внутрижелудочковые кровоизлияния и гидроцефалия. Внутрибольничная смертность при поступлении по скорой помощи (14,9 %) значительно ниже, чем при неотложном межгоспитальном перемещении (20,5 %), в 1,8 раз более высокими скорректированными коэффициентами выживаемости после многофакторного анализа ($p = 0,001$) при невысоких уровнях копе́птина в крови. При поступлении в отделение неотложной помощи было почти в 2 раза больше шансов на хорошие результаты (отношение шансов 1,89, $p < 0,001$) без элевации значений копе́птина после многомерного анализа.

Названные исследования и полученные авторами результаты в аспекте оценки прогностического значения копе́птина согласуются с результатами нашего исследования, которое также позволило определить пороговое значение уровня копе́птина для диагностики риска развития осложнений у пациентов с САК.

Выводы

1. Сывороточный уровень копе́птина – высокоинформативный маркер детекции индивидуального кумулятивного риска осложнений у пациентов с САК (AUC = 0,95, 95 % ДИ 0,90–0,99, $p = 0,001$; диагностическая точность – 85,4 %).

2. Сывороточный уровень копе́птина $\geq 0,605$ нг/мл ассоциирован с повышением кумулятивного риска осложнений САК в 9,5 раза (95 % ДИ 3,6–24,8, $p < 0,0001$; чувствительность – 85,2 %, специфичность – 85,5 %).

Перспективы дальнейших исследований. Исследование взаимосвязи динамики копе́птина и электролитных нарушений у больных с САК.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Бучакчийская Н. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».
Полковникова К. Ю., доктор неврологического отделения, КУ «Запорожская областная клиническая больница ЗОС», Украина.

Відомості про авторів:

Бучакчийська Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервних хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».
Полковникова К. Ю., лікар неврологічного відділення, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня ЗОР», Україна.

Information about authors:

Buchakchyska N. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine».
Polkovnikova K. Yu., MD, Neurological Department, Communal Institution «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 29.08.2018

Після доопрацювання / Revised: 17.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 28.09.2018

Список литературы

- [1] Erratum: Medical and Surgical Advances in Intracerebral Hemorrhage and Intraventricular Hemorrhage / W. Ziai, J.R. Carhuapoma, P. Nyquist, D.F. Hanley / *Semin Neurol.* – 2017. – Vol. 37. – Issue 1. – P. 103–104.
- [2] Педаченко Е.Г. Нейрохирургическая помощь при цереброваскулярных болезнях в Украине. Анализ статистических данных нейрохирургической службы / Е.Г. Педаченко, А.П. Гук, А.Н. Никифорова // *Український нейрохірургічний журнал.* – 2017. – №1. – С. 33–39.
- [3] Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту / І.С. Зозуля, Ю.І. Головченко, А.І. Зозуля, та ін. // *Український медичний часопис.* – 2015. – №5. – С. 34–38.
- [4] Волошин П.В. Основні напрями наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні / П.В. Волошин, Н.О. Марута // *Український вісник психоневрології.* – 2017. – Т. 25. – Вип. 1. – С. 10–18.
- [5] Cusack T.J. Update on the Treatment of Spontaneous Intraparenchymal Hemorrhage: Medical and Interventional Management / T.J. Cusack, J.R. Carhuapoma, W.C. Ziai // *Curr Treat Options Neurol.* – 2018. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 1.
- [6] The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS) / M.C. Neider, N. Maldaner, M.N. Stienen, et al. // *Neurosurgery.* – 2018. – Vol. 83. – Issue 6. – P. 1286–1293.
- [7] Serum neurofilament light chain in patients with acute cerebrovascular events / G.M. De Marchis, M. Katan, C. Barro, et al. // *Eur J Neurol.* – 2018. – Vol. 25. – Issue 3. – P. 562–568.
- [8] Copeptin Levels in Cerebral Infarction, Intracranial Hemorrhage and Subarachnoid Hemorrhage / F. Aksu, M. Gurger, M. Yilmaz, et al. // *Clin Lab.* – 2016. – Vol. 62. – Issue 12. – P. 2387–2393.
- [9] Tamargo R.J. Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / R.J. Tamargo // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16. – Issue 1. – P. 103.
- [10] Association between elevated plasma norepinephrine levels and cardiac wall motion abnormality in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients / K. Sugimoto, J. Inamasu, Y. Kato et al. // *Neurosurgical Review.* – 2013. – Vol. 36. – Issue 2. – P. 259–266.
- [11] Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes / J.M. Niesten, I.C. van der Schaaf, G.J. Biessels, et al. // *Dutch acute Stroke Trial (DUST). Neuroradiology.* – 2013. – Vol. 55. – Issue 9. – P. 1071–1079.
- [12] Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage / J.M. Schmidt, M. Crimmins, H. Lantigua, et al. // *Neurocritical Care.* – 2014. – Vol. 20. – Issue 3. – P. 390–398.
- [13] Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: Hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm / H. Yoneda, T. Nakamura, S. Shirao, et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – Issue 8. – P. 2155–2161.
- [14] Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study / M.H. Li, S.W. Chen, Y.D. Li, et al. // *Annals of Internal Medicine.* – 2013. – Vol. 159. – Issue 8. – P. 514–521.
- [15] Kingwell K. Stroke: improving the management of patients at risk of haemorrhagic stroke / K. Kingwell // *Nature Reviews Neurology.* – 2014. – Vol. 10. – Issue 1. – P. 1–13.
- [16] Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S.J. Fernandez, I. Barakat, J.J. Ziogas, et al. // *Neurosurg.* – 2018. – May 4. – P. 1–7.
- [17] Fung C. Reconsidering the logic of World Federation of Neurosurgical Societies grading in patients with severe subarachnoid hemorrhage / C. Fung, F. Inglin, M. Murek // *J Neurosurg.* – 2016. – Vol. 124. – Issue 2. – P. 299–304.
- [18] Impact of pattern of admission on outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / N.S. Naval, T. Chang, F. Caserta, et al. // *J Crit Care.* – 2012. – Vol. 27. – Issue 5. – P. 532.e1–7.

References

- [1] Ziai, W., Carhuapoma, J. R., Nyquist, P., & Hanley, D. F. (2017). Erratum: Medical and Surgical Advances in Intracerebral Hemorrhage and Intraventricular Hemorrhage. *Semin Neurol*, 37(1), 103–104. doi: 10.1055/s-0037-1598083.
- [2] Pedachenko, E. G., Huk, A. P., & Nikiforova, A. N. (2017). Neirokhirurgicheskaya pomoshh' pri cerebrovaskulyarnykh boleznyakh v Ukraine. Analiz statisticheskikh dannykh neirokhirurgicheskoy sluzhby [Neurosurgical care in cerebrovascular diseases in Ukraine. Analysis of statistical data of neurosurgical service]. *Ukrainskiy neirokhirurhichnyi zhurnal*, 1, 33–39 [in Russian].
- [3] Zozulya, I. S., Golovchenko, Yu. I., Zozulya, A. I., Onoprienko, O. P., & Volosovets, A. O. (2015). Osnovni pryntsyipy diagnostyky, formuvannya diahnozu, likuvannya ta profilaktyky mozkovoho insultu [General principles of diagnostic, forming of diagnosis, treatment and prediction of stroke]. *Ukrainskiy medychny chasopys*, 5, 34–38. [in Ukrainian].
- [4] Voloshyn, P. V., & Maruta, N. O. (2017). Osnovni napriamky naukovykh rozrobok v nevrolohii, psykhiiatrii ta narkolohii v Ukraini [The main directions for scientific developments in the fields of neurology, psychiatry and narcology in Ukraine]. *Ukrayinskiy visnyk psykhonevrolohii*, 25(1), 10–18. [in Ukrainian].
- [5] Cusack, T. J., Carhuapoma, J. R., & Ziai, W. C. (2018). Update on the Treatment of Spontaneous Intraparenchymal Hemorrhage: Medical and Interventional Management. *Curr Treat Options Neurol*, 20(1), 1. doi: 10.1007/s11940-018-0486-5.
- [6] Neider, M. C., Maldaner, N., Stienen, M. N., Roethlisberger, M., Zurnofen, D. W., & D'Alonzo, D. (2018). The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS). *Neurosurgery*, 83(6), 1286–1293. doi: 10.1093/neuros/nyx609.
- [7] De Marchis, G. M., Katan, M., Barro, C., Fladt, J., Traenka, C., Seiffge, D. J., et al. (2018). Serum neurofilament light chain in patients with acute cerebrovascular events. *Eur J Neurol*, 25(3), 562–568. doi: 10.1111/ene.13554.
- [8] Aksu, F., Gurger, M., Yilmaz, M., Atescelik, M., Yildiz, M., Ilhan, N., et al. (2016). Copeptin Levels in Cerebral Infarction, Intracranial Hemorrhage and Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Lab*, 62(12), 2387–2393. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160532.
- [9] Tamargo, R. J. (2012). Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*, 16(1), 103. doi: 10.1186/cc10594.
- [10] Sugimoto, K., Inamasu, J., Kato, Y., Yamada, Y., Ganaha, T., Oheda, M., et al. (2013). Association between elevated plasma norepinephrine levels and cardiac wall motion abnormality in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurosurgical Review*, 36(2), 259–266. doi: 10.1007/s10143-012-0424-z.
- [11] Niesten, J. M., van der Schaaf, I. C., Biessels, G. J., van Otterloo, A. E., van Seeters, T., Horsch, A. D., et al. (2013). Relationship between thrombus attenuation and different stroke subtypes. *Dutch acute Stroke Trial (DUST). Neuroradiology*, 55(9), 1071–1079. doi: 10.1007/s00234-013-1217-y.
- [12] Schmidt, J. M., Crimmins, M., Lantigua, H., Fernandez, A., Zammit, C., Faló, C., et al. (2014). Prolonged elevated heart rate is a risk factor for adverse cardiac events and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 20(3), 390–398. doi: 10.1007/s12028-013-9909-z.
- [13] Yoneda, H., Nakamura, T., Shirao, S., Tanaka, N., Ishihara, H., Suehiro, E., et al. (2013). Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: Hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke*, 44(8), 2155–2161. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001015.
- [14] Li, M. H., Chen, S. W., Li, Y. D., Chen, Y. C., Cheng, Y. S., Hu, D. J., et al. (2013). Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Annals of Internal Medicine*, 159(8), 514–521. doi: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00004.
- [15] Kingwell, K. (2014). Stroke: improving the management of patients at risk of haemorrhagic stroke. *Nature Reviews Neurology*, 10(1), 1–13.
- [16] Fernandez, S. J., Barakat, I., Ziogas, J., Frugier, T., Styli, S. S., Laidlaw, J. D. et al. (2018). Association of copeptin, a surrogate marker of arginine vasopressin, with cerebral vasospasm and delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg*, 1–7. doi: 10.3171/2017.10.JNS17795.
- [17] Fung, C., Inglin, F., Murek, M., Balmer, M., Abu-Isa, J., Z'Graggen, W. J., et al. (2016). Reconsidering the logic of World Federation of Neurosurgical Societies grading in patients with severe subarachnoid. *J Neurosurg*, 124(2), 299–304. doi: 10.3171/2015.2.JNS14614.
- [18] Naval, N. S., Chang, T., Caserta, F., Kowalski, R. G., Carhuapoma, J. R., & Tamargo, R. J. (2012). Impact of pattern of admission on outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care*, 27(5), 532.e1–7. doi: 10.1016/j.jcrrc.2012.03.006.