

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов
**ПРОГНОЗУВАННЯ ЛЕТАЛЬНОГО ВИХОДУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ
 СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ
 НА ҐРУНТІ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов
**Прогнозирование летального исхода острого периода спонтанного
 супратенториального внутримозгового кровоизлияния на основе спектрального анализа
 биоэлектрической активности головного мозга**

О. Kozylkin, A. Kuznietsov
**Acute spontaneous intracerebral hemorrhage lethal outcome prediction
 on the ground of bioelectrical brain activity spectral analysis**

Мета — визначити електроенцефалографічні критерії несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду спонтанного супратенториального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК). Проведено проспективне, когортне дослідження 156 пацієнтів (середній вік — $66,7 \pm 0,8$ років) в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Діагноз встановлювали за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Дослідження біоелектричної активності головного мозку проводили в перші 2 доби від дебюту захворювання. Для розроблення критеріїв прогнозування використовували логістичний регресійний аналіз. Встановлено, що з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК незалежно асоційовані такі показники спектрального аналізу ЕЕГ-паттерну: відносна спектральна потужність ритмів δ -діапазону інтактної гемісфери (відношення шансів ВШ (95 % довірчий інтервал ДІ) дорівнює 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-потиличний градієнт ритмів α -діапазону інтактної гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та міжпівкульова асиметрія абсолютної спектральної потужності ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Зазначені предиктори інтегровані в математичну модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК (AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$; точність прогнозування становить 89,7 %). Білатеральне домінування в структурі електроенцефалографічного паттерну ритмів δ -діапазону, інверсія від'ємного лобно-потиличного градієнта ритмів α -діапазону в обох півкулях, формування від'ємної міжпівкульової асиметрії абсолютної спектральної потужності ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах та θ -, β -діапазонів у каудальних відділах головного мозку в перші 2 доби від дебюту ССВМК є електроенцефалографічними критеріями несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, електроенцефалографія, вітальний прогноз

Цель — определить электроэнцефалографические критерии неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК). Проведено проспективное, когортное исследование 156 пациентов (средний возраст — $66,7 \pm 0,8$ лет) в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Диагноз устанавливали по данным клинико-нейровизуализационного обследования. Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводили в первые 2 суток от дебюта заболевания. Для разработки критериев прогнозирования использовали логистический регрессионный анализ. Установлено, что с риском летального исхода острого периода ССВМК независимо ассоциированы следующие показатели спектрального анализа ЭЭГ-паттерна: относительная спектральная мощность ритмов δ -диапазона интактной гемисферы (отношение шансов ВШ (95 % доверительный интервал ДИ) равно 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-затылочный градиент ритмов α -диапазона интактной гемисферы (ОШ (95 % ДИ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) и межполушарная асимметрия абсолютной спектральной мощности ритмов β_2 -поддиапазона (ОШ (95 % ДИ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Указанные предикторы интегрированы в математическую модель для определения индивидуального риска летального исхода острого периода ССВМК (AUC (95 % ДИ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$, точность прогнозирования составляет 89,7 %). Билатеральное доминирование в структуре электроэнцефалографического паттерна ритмов δ -диапазона, инверсия отрицательного лобно-затылочного градиента ритмов α -диапазона в обоих полушариях, формирование отрицательной межполушарной асимметрии абсолютной спектральной мощности ритмов δ -диапазона, α_2 -поддиапазона во фронтальных отделах и θ -, β -диапазонов в каудальных отделах головного мозга в первые 2 суток от дебюта ССВМК выступают электроэнцефалографическими критериями неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода заболевания.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, электроэнцефалография, витальный прогноз

Aim of the study — to detect electroencephalographic criteria of unfavorable vital outcome of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH). Prospective cohort study of 156 patients (mean age $66,7 \pm 0,8$ years) in acute period of SSICH on the ground of conservative treatment. Diagnosis was made based on clinical neurological and visualization data. Bioelectrical brain activity was done during first 2 days of the onset. Logistic regressive analysis was used for elaboration of prognostic criteria. It was detected, that risk of lethal SSICH outcome is independently associated with the next spectral EEG-pattern parameters: relative spectral rhythm of δ -band of intact hemisphere (odds ratio (OR) (95 % confidence interval (CI) is equal to 1.12 (1.08—1.17), $p < 0,0001$), frontal occipital rhythm gradient of α -band of intact hemisphere (OR (95 % CI) = 5,96 (1.08—33.04), $p = 0,0410$) and interhemispheric asymmetry of absolute spectral rhythm power of β_2 -band (OR (95 % CI) = 0.03 (0.001—0.88), $p = 0,0419$). These predictors were integrated into the mathematic model for individual prognosis of SSICH lethal outcome (AUC (95 % CI) = 0.95 (0.90—0.98), $p < 0,0001$, predictive accuracy is equal to 89.7 %). Bilateral predominance of electroencephalographic pattern of δ -band rhythm, inversion of negative frontal occipital rhythm gradients of α -band in both hemispheres, formation of negative interhemispheric asymmetry of absolute spectral rhythm power of δ -band, α_2 -band in frontal region and θ -, β -bands in parietal occipital regions in first 2 days from the SSICH onset are the EEG criteria for unfavorable vital outcome of SSICH.

Key words: intracerebral hemorrhage, electroencephalography, vital prognosis

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є глобальною проблемою сучасної ангіоневрології, посідаючи провідні позиції в структурі причин смертності та інвалідації дорослого населення у більшості країн світу [1]. Серед усіх форм ГПМК найвищими показниками летальності в гострому періоді захворювання характеризується спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК), тому проблема оптимізації надання допомоги вказаному контингенту хворих є вельми актуальною [2, 3].

Одним з найбільш перспективних шляхів підвищення ефективності лікувальних заходів у пацієнтів зі ССВМК є розроблення диференційованого підходу до вибору оптимальної тактики ведення на підставі індивідуального прогнозу [4, 5]. З огляду на вище наведене надзвичайно важливим вбачається якомога рання верифікація короткострокового вітального прогнозу для своєчасної ідентифікації пацієнтів з критично високим ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК, які потребують нейрохірургічного втручання [6]. Підвищення точності прогнозу лежить в площині реалізації мультипараметричного діагностичного підходу, а саме в аспекті доповнення діагностичної цінності результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження використанням додаткових методів об'єктивізації тяжкості пошкодження мозку в дебюті мозкового геморагічного інсульту [7]. Перспективним є використання електроенцефалографічного (ЕЕГ) дослідження для оцінювання функціонального стану церебральних структур [8]. У багатьох дослідженнях останніх років переконливо доведено високу діагностичну та прогностичну цінність спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з гострими ураженнями головного мозку ішемічного та травматичного генезів [9—12]. Дослідженню ЕЕГ-паттерну у пацієнтів з геморагічним півкульовим інсультом у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання присвячені поодинокі роботи [13, 14], що обґрунтовує актуальність досліджень, спрямованих на розробку електроенцефалографічних критеріїв прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК.

Мета роботи — визначити електроенцефалографічні критерії несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу.

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне, когортне, порівняльне клініко-параклінічне дослідження 156 пацієнтів (90 чоловіків та 66 жінок, середній вік — $66,7 \pm 0,8$ років) з підтвердженням за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження гіпертензивним ССВМК, що виник вперше, які були госпіталізовані у відділення гострих порушень мозкового кровообігу Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради протягом 24 годин від дебюту захворювання і отримували консервативну терапію. Обов'язковою була підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Клініко-неврологічне дослідження становило оцінювання вираженості загальнономозкового синдрому за шкалою коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) та рівня неврологічного дефіциту за National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) в динаміці перебігу гострого періоду захворювання.

Візуалізацію церебральних структур здійснювали з використанням комп'ютерного томографа «Siemens Somatom Spirit» (Федеративна Республіка Німеччина). Під час дослідження визначали такі показники: локалізація осередку ураження, об'єм внутрішньомозкової геморагії (за формулою еліпсоїду), вираженість зсуву серединних структур мозку.

З дослідження виключали пацієнтів з даними щодо відповідності хоча б одному з наведених нижче критеріїв: 1) гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; 2) два та більше осередки ураження церебральних структур; 3) наявність аневризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин, підтвердженої за даними нейровізуалізаційного дослідження чи аутопсії; 4) вторинний внутрішньомозковий крововилив, зумовлений ішемічним інсультом, пухлиною головного мозку, прийманням антикоагулянтів; 5) наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; 6) соматична патологія в стадії декомпенсації; 7) злякисні новоутворення; 8) екстрацеребральна причина летального виходу за даними аутопсії.

Електроенцефалографічне дослідження проводили в перші 48 годин від дебюту ССВМК за допомогою 21-канального електроенцефалографа «NeuroCom» виробництва «ХАІ-Медика» (Україна). Електроди встановлювали за міжнародною системою «10—20». Для спектрального аналізу відбирали безартефактну епоху фонові проби тривалістю 30 секунд. Визначали такі показники спонтанної біоелектричної активності головного мозку:

1) відносна спектральна потужність (ВСП) ритмів δ -, θ -, α -, β -діапазонів, θ_1 -, θ_2 -, α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -піддіапазонів (%) окремо для ураженої гемісфери (УГ) та інтактної гемісфери (ІГ);

2) лобно-потиличні градієнти (ЛПГ) ритмів зазначених вище діапазонів та піддіапазонів окремо для ураженої та інтактної гемісфер за такою формулою:

$$\text{ЛПГ} = \frac{(\text{АСП}_{\text{ритму певного діапазону у ФД}} - \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у КД}})}{(\text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у ФД}} + \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у КД}})}$$

де: АСП — абсолютна спектральна потужність ритму;

ФД — фронтальна ділянка; КД — каудальна ділянка;

3) міжпівкульові асиметрії (МПА) ритмів зазначених вище діапазонів та піддіапазонів, серед них окремо для фронтальних та каудальних ділянок за формулою:

$$\text{МПА} = \frac{(\text{АСП}_{\text{ритму певного діапазону у УГ}} - \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в ІГ}})}{(\text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в УГ}} + \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в ІГ}})}$$

Усі пацієнти отримували консервативну терапію відповідно до Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з мозковим геморагічним інсультом, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17.04.2014 року [15].

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Нормальність розподілу досліджуваних ознак оцінювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Оскільки здебільшого показники мали розподіл, що відрізнявся від нормального, описова статистика подана у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Для визначення міжгрупових відмінностей використовували критерій Манна — Уїтні. Для виявлення незалежних предикторів фактори, які мали достовірне прогностичне значення

при уніваріантному логістичному регресійному аналізі, покроково додавали у мільтиваріантну модель. Порогові величини незалежних предикторів з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності визначали на ґрунті ROC-аналізу. Статистично значущими вважали результати з рівнем $p < 0,05$.

Етіологічним фактором ССВМК в усіх обстежених пацієнтів була артеріальна гіпертензія. Несуттєво переважала правопівкульова локалізація крововиливу (53,2 %). Величини клініко-нейровізуалізаційних показників в досліджуваній когорті в першу добу захворювання були такими: сумарний бал за шкалою FOUR — 15 (14; 16), сумарний бал за NIHSS — 15 (9; 20), об'єм осередку ураження — 11,7 (4,7; 37,9) мл, зсув серединних структур мозку (прозорої перетинки / епіфізу) — 2 (0; 4) мм.

Летальний вихід (ЛВ) протягом гострого періоду захворювання був зафіксований в 42 (26,9 %) випадках. Встановлено, що пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, в першу добу захворювання відрізнялися за рівнями сумарного бала за шкалою FOUR (8 (5; 14)

проти 16 (15; 16), $p < 0,0001$) та NIHSS (27 (19; 30) проти 11 (7; 16), $p < 0,0001$), об'ємом осередку ураження (56,0 (27,1; 91,7) мл проти 8,5 (3,5; 15,0) мл, $p < 0,0001$), вираженістю зсуву прозорої перетинки (8 (4; 11) проти 1 (0; 3) мм, $p < 0,0001$) та епіфізу (6 (3; 10) проти 1 (0; 3) мм, $p < 0,0001$).

На ґрунті аналізу структури ЕЕГ-паттерну у зіставленні з виходом гострого періоду ССВМК встановлено, що пацієнти, у яких захворювання мало ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання відрізнялися за такими параметрами: ВСП ритмів δ -діапазону (67,0 (56,9; 77,6) % проти 26,8 (12,7; 44,8) % в УГ та 66,5 (56,7; 76,8) % проти 23,4 (12,1; 42,7) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників), ВСП ритмів θ -діапазону (18,5 (12,8; 35,8) % проти 25,8 (19,9; 33,7) % в УГ, $p = 0,0235$), ВСП ритмів α -діапазону (4,4 (2,7; 6,8) % проти 24,3 (12,9; 43,0) % в УГ та 4,9 (2,8; 6,5) % проти 25,4 (13,4; 44,3) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників) та ВСП ритмів β -діапазону (3,2 (1,4; 5,1) % проти 13,1 (5,5; 19,7) % в УГ та 3,0 (1,2; 5,0) % проти 11,9 (6,3; 15,6) %, $p < 0,0001$ для обох показників) (рис. 1).

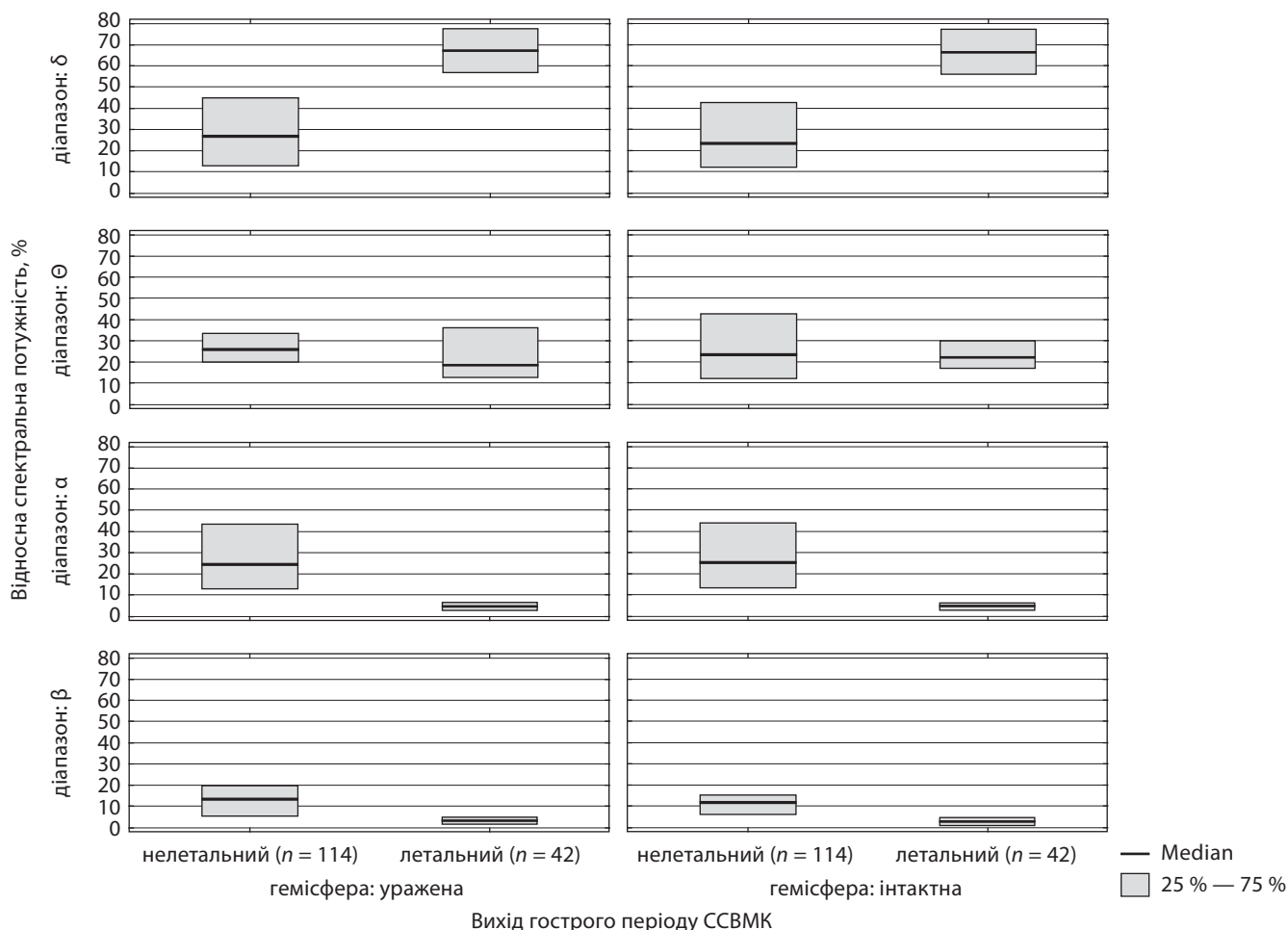


Рис. 1. Рівні ВСП ритмів ураженої та інтактної гемісфер в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

Порівнювані групи пацієнтів також відрізнялися величинами ВСП ритмів θ_1 -піддіапазону (14,2 (12,0; 25,0) % проти 12,0 (8,5; 17,2) % в ІГ, $p = 0,0155$), θ_2 -піддіапазону (5,7 (3,7; 9,1) % проти 11,4 (7,5; 17,7) % в УГ та 5,7 (3,9; 9,9) % проти 12,4 (7,9; 18,4) % в ІГ, $p < 0,0001$

для обох показників), α_1 -піддіапазону (2,5 (1,6; 3,9) % проти 13,8 (7,6; 26,5) % в УГ та 2,8 (1,5; 4,2) % проти 13,4 (7,4; 28,5) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників), α_2 -піддіапазону (2,1 (1,0; 2,5) % проти 7,5 (3,6; 14,3) % в УГ та 1,9 (1,1; 2,9) % проти 7,2 (4,3; 13,0) % в ІГ,

$p < 0,0001$ для обох показників), β_1 -піддіапазону (2,3 (1,0; 4,5) % проти 11,2 (4,8; 17,2) % в УГ та 2,7 (1,0; 4,2) % проти 9,5 (5,1; 13,8) %, $p < 0,0001$ для обох показників) та β_2 -піддіапазону (0,4 (0,2; 0,9) % проти 1,5 (0,9; 2,5) % в УГ та 0,4 (0,2; 0,9) % проти 1,4 (0,7; 2,3) %, $p < 0,0001$ для обох показників).

Встановлено, що пацієнти, у яких ССВМК мав ЛВ, на 1—2 добу захворювання відрізнялися більш вираженим переважанням сумарної абсолютної спектральної потужності ритмів у фронтальних відділах порівняно з каудальними: 0,225 (0,036; 0,506) проти 0,016 (–0,156; 0,148) в УГ та 0,199 (0,023; 0,426) проти –0,071 (–0,218;

0,055) в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників. Виявлені відмінності в УГ були зумовлені вищими показниками ЛПГ ритмів θ -діапазону (0,326 (0,066; 0,419) проти 0,078 (–0,116; 0,264), $p = 0,0002$) та α -діапазону (0,140 (–0,007; 0,342) проти –0,080 (–0,406; 0,123), $p < 0,0001$) переважно α_1 -піддіапазону (0,201 (–0,157; 0,393) проти –0,101 (–0,418; 0,129), $p = 0,0008$), в ІГ — більш високими показниками ЛПГ ритмів δ -діапазону (0,240 (0,035; 0,506) проти 0,064 (–0,098; 0,205), $p = 0,0008$) та α -діапазону (0,084 (–0,169; 0,287) проти –0,222 (–0,502; 0,006), $p < 0,0001$) переважно α_1 -піддіапазону (0,165 (–0,250; 0,370) проти –0,227 (–0,505; 0,067), $p = 0,0001$) (рис. 2).

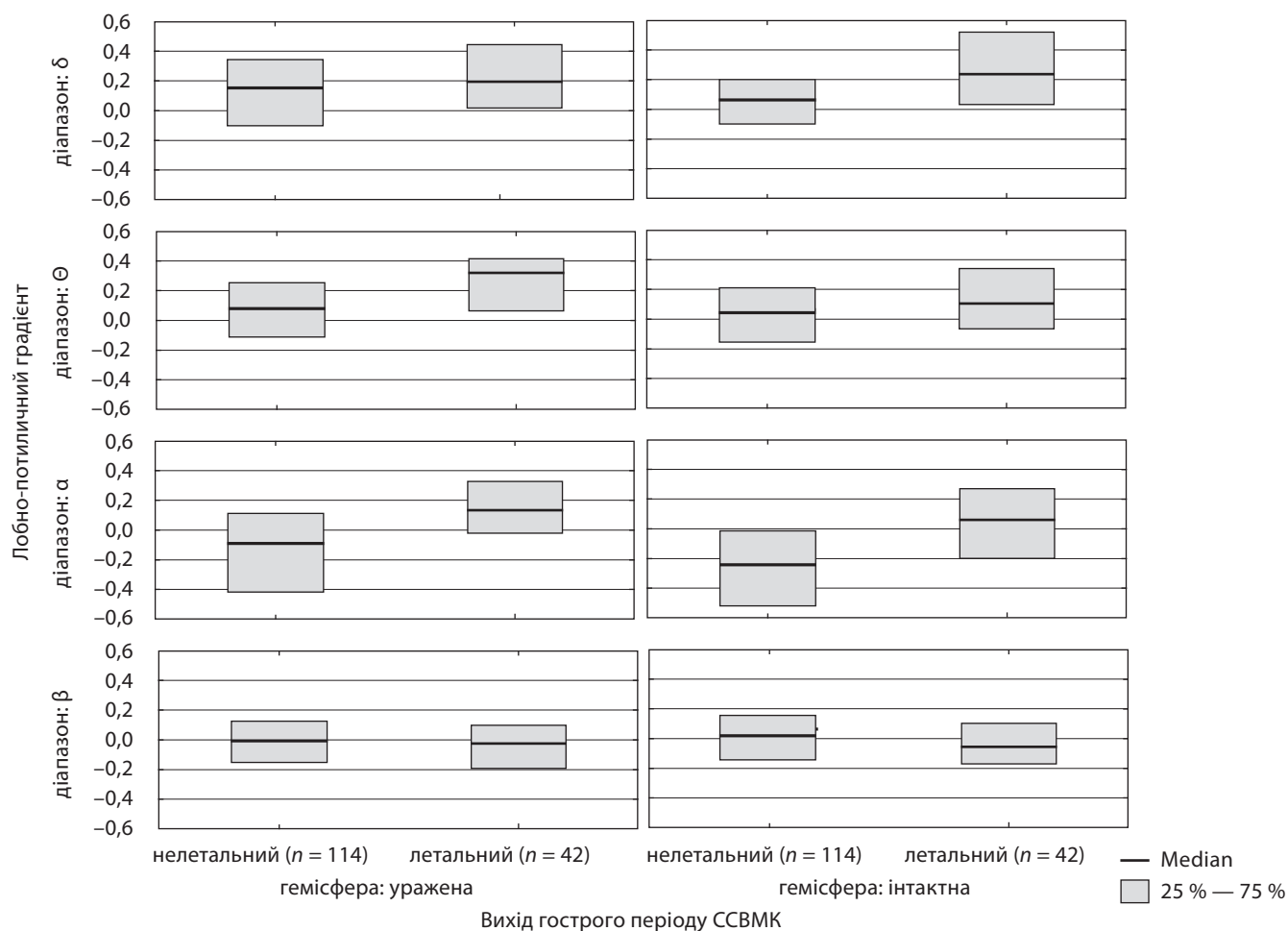


Рис. 2. Рівні ЛПГ ритмів ураженої та інтактної гемісфер в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

Пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав нелетальний вихід, в дебюті захворювання відрізнялися наявністю додатного ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону в УГ (0,141 (–0,139; 0,310) проти –0,095 (–0,258; 0,044), $p = 0,0017$) та ІГ (0,146 (–0,099; 0,374) проти 0,010 (–0,077; 0,190), $p = 0,0387$).

На ґрунті аналізу особливостей міжпівкульової організації ЕЕГ-паттерну встановлено, що для пацієнтів, у яких ССВМК мав ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання характерним було формування від'ємної МПА у фронтальних відділах переважно ритмів δ -діапазону (–0,128 (–0,317; 0,154) проти 0,091 (–0,116; 0,224), $p = 0,0042$) та α -діапазону (–0,090 (–0,311; 0,153) проти 0,023 (–0,135; 0,157), $p = 0,0466$) переважно

α_2 -піддіапазону (–0,051 (–0,339; 0,134) проти 0,061 (–0,111; 0,214), $p = 0,0266$), тоді як у каудальних відділах від'ємна МПА була представлена в θ -діапазоні (–0,184 (–0,373; 0,012) проти 0,038 (–0,157; 0,149), $p = 0,0003$) та β -діапазоні (–0,065 (–0,215; 0,065) проти 0,003 (–0,163; 0,102), $p = 0,0269$) переважно β_1 -піддіапазону (–0,087 (–0,214; 0,048) проти –0,008 (–0,176; 0,099), $p = 0,0295$).

Варто наголосити, що міжгрупові відмінності МПА сумарної абсолютної спектральної потужності також були представлені в θ -діапазоні (–0,174 (–0,353; 0,030) проти –0,056 (–0,218; 0,109), $p = 0,0351$) та β -діапазоні (–0,078 (–0,174; –0,003) проти –0,030 (–0,123; 0,111), $p = 0,0145$) (рис. 3).

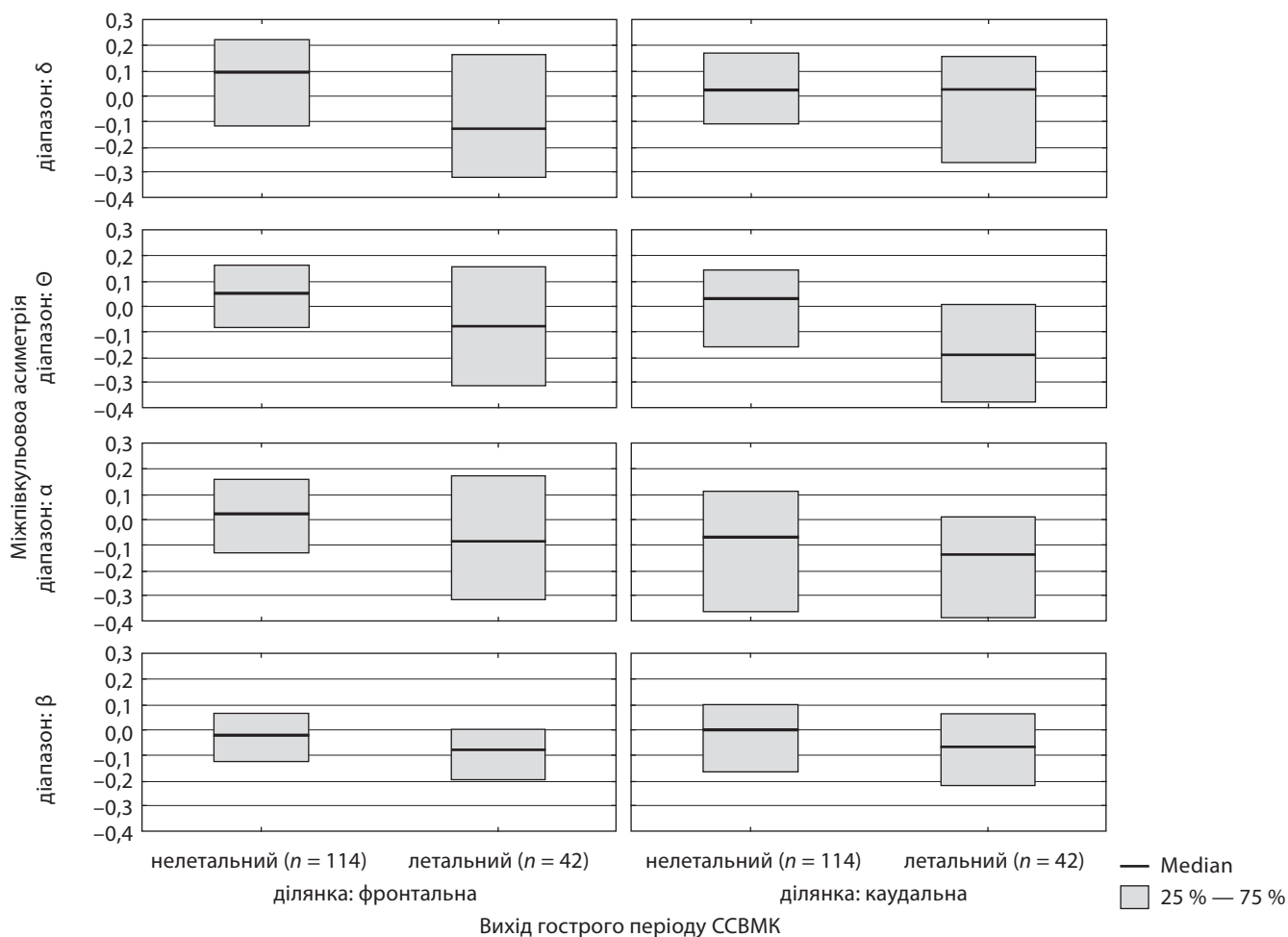


Рис. 3. Рівні МПА ритмів у фронтальних та каудальних відділах в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

На ґрунті уніваріантного логістичного регресійного аналізу визначені найбільш інформативні показники ВСП (табл. 1), ЛПГ (табл. 2) та МПА ритмів

(табл. 3), які асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК.

Таблиця 1. Показники ВСП ритмів EEG-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання (за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал (ДІ)	p
ВСП ритмів δ -діапазону УГ	1,11	1,07—1,15	< 0,0001
ВСП ритмів θ_2 -піддіапазону УГ	0,80	0,73—0,89	< 0,0001
ВСП ритмів α_1 -піддіапазону УГ	0,62	0,52—0,76	< 0,0001
ВСП ритмів α_2 -піддіапазону УГ	0,36	0,24—0,55	< 0,0001
ВСП ритмів α -діапазону УГ	0,69	0,59—0,80	< 0,0001
ВСП ритмів β_1 -піддіапазону УГ	0,73	0,64—0,85	< 0,0001
ВСП ритмів β_2 -піддіапазону УГ	0,21	0,11—0,41	< 0,0001
ВСП ритмів δ -діапазону ІГ	1,13	1,08—1,17	< 0,0001
ВСП ритмів θ_2 -піддіапазону ІГ	0,83	0,77—0,91	< 0,0001
ВСП ритмів θ -діапазону ІГ	0,97	0,94—1,00	0,0462
ВСП ритмів α_1 -піддіапазону ІГ	0,53	0,41—0,69	< 0,0001
ВСП ритмів α_2 -піддіапазону ІГ	0,46	0,34—0,63	< 0,0001
ВСП ритмів α -діапазону ІГ	0,67	0,57—0,79	< 0,0001

Таблиця 2. Показники ЛПГ ритмів EEG-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання (за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	ВШ	95 % ДІ	<i>p</i>
ЛПГ ритмів θ_1 -піддіапазону УГ	3,60	1,02—12,68	0,0458
ЛПГ ритмів θ_2 -піддіапазону УГ	9,73	2,84—33,38	0,0003
ЛПГ ритмів θ -діапазону УГ	14,14	3,15—63,44	0,0005
ЛПГ ритмів α_1 -піддіапазону УГ	4,42	1,69—11,60	0,0024
ЛПГ ритмів α_2 -піддіапазону УГ	13,54	3,68—49,87	0,0001
ЛПГ ритмів α -діапазону УГ	9,35	2,87—30,45	0,0002
ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону УГ	0,19	0,05—0,70	0,0124
ЛПГ ритмів сумарний ІГ	63,93	10,38—393,62	0,0001
ЛПГ ритмів δ -діапазону	12,19	2,84—52,28	0,0008
ЛПГ ритмів θ_2 -піддіапазону ІГ	3,40	1,11—10,35	0,0316
ЛПГ ритмів α_1 -піддіапазону ІГ	7,67	2,60—22,59	0,0002
ЛПГ ритмів α_2 -піддіапазону ІГ	23,96	5,68—101,05	< 0,0001
ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ	20,98	5,00—80,08	< 0,0001
ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону ІГ	0,24	0,08—0,76	0,0152
ЛПГ ритмів сумарний ІГ	105,18	17,49—632,63	< 0,0001

Таблиця 3. Показники МПА ритмів EEG-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання за даними (уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	ВШ	95 % ДІ	<i>p</i>
МПА ритмів δ -діапазону ФВ	0,14	0,04—0,55	0,0038
МПА ритмів α_2 -піддіапазону ФВ	0,21	0,06—0,76	0,0182
МПА ритмів θ_1 -піддіапазону КВ	0,10	0,02—0,38	0,0006
МПА ритмів θ_2 -піддіапазону КВ	0,23	0,07—0,72	0,0120
МПА ритмів θ -діапазону КВ	0,06	0,01—0,29	0,0004
МПА ритмів β_1 -піддіапазону КВ	0,11	0,02—0,73	0,0224
МПА ритмів θ_1 -піддіапазону	0,19	0,05—0,73	0,0153
МПА ритмів θ -діапазону	0,17	0,03—0,83	0,0292
МПА ритмів β_1 -піддіапазону	0,05	0,01—0,56	0,0141
МПА ритмів β_2 -піддіапазону	0,09	0,01—0,73	0,0239
МПА ритмів β -діапазону	0,05	0,01—0,40	0,0081

Застосування мультivarіантного логістичного регресійного аналізу дало змогу встановити, що незалежну асоціацію с виходом гострого періоду ССВМК серед наведеного вище пулу показників спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку мають такі: ВСП ритмів δ -діапазону ІГ (ВШ (95 % ДІ) = 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та МПА ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Зазначені показники зберігали статистично значущий зв'язок з летальним виходом гострого періоду ССВМК і у разі додавання в перелік потенційних предикторів клініко-нейровізуалізаційних критеріїв оцінки

тяжкості ураження церебральних структур, як-от величина сумарного бала за шкалою FOUR та NIHSS, об'єм осередку ураження, ступінь зсуву серединних структур мозку.

Розроблена математична модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК на ґрунті результатів спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку в перші 2 доби від дебюту захворювання, яка виражена рівнянням бінарної логістичної регресії такого вигляду:

$$\beta = -6,55 + 0,12 * \text{Pred1} + 1,79 * \text{Pred2} - 3,59 * \text{Pred3},$$

де: $-6,55$ — вільний член рівняння β_0 (intercept);
 Pred1 — ВСП ритмів δ -діапазону ІГ;
 Pred2 — ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ;
 Pred3 — МПА ритмів β_2 -піддіапазону.

На ґрунті ROC-аналізу встановлено, що величина $\beta > -1,62$ є інтегральним електроенцефалографічним предиктором летального виходу гострого періоду ССВМК (чутливість дорівнює 97,6 %; специфічність — 80,7 %; AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$) (рис. 4).

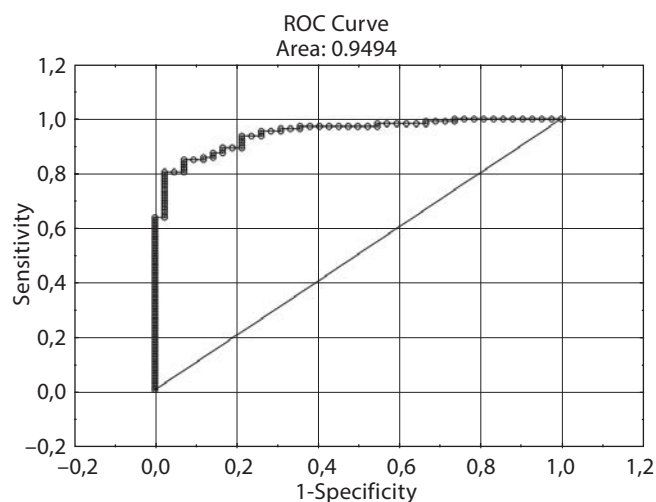


Рис. 4. ROC-крива розробленої математичної моделі для прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК

Частка правильно класифікованих спостережень з використанням зазначеної моделі становила 89,7 % (рівень статистичної значущості тесту Хосмера — Лемешова $p = 0,9607$).

На ґрунті порівняльного аналізу параметрів спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку встановлено, що пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання відрізнялися білатеральним домінуванням в структурі EEG-паттерну ритмів δ -діапазону. Величини ВСП ритмів δ -діапазону у зазначеного контингенту хворих були вище в 2,5—2,8 разів. Реципроними були нижчі рівні ВСП ритмів α -діапазону (в 5,2—5,5 разів), β -діапазону (в 3,9—4,1 рази) в обох півкулях та ВСП ритмів θ -діапазону в УГ (на 39,5 %). Наявність достовірних відмінностей досліджуваних груп за клініко-нейровізуалізаційними критеріями оцінки тяжкості ураження церебральних структур дає змогу розглядати вказані зміни EEG-паттерну як нейрофізіологічні маркери глибокої депресії синхронізуючих систем діенцефального

та понто-бульбарного рівнів, зумовленої явищами латерального та транстеноторіального зсуву стовбурових структур внаслідок об'ємного впливу гострої внутрішньомозкової геморагії супратенторіальної локалізації в інтеграції з перифокальним набряком.

Також визначені особливості внутрішньо- та міжпівкульової організації ЕЕГ-паттерну, які зумовлені значним об'ємом осередку ураження у поєднанні з вираженим зсувом серединних структур мозку і тому асоційовані з підвищеним ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК. Зокрема, для пацієнтів, які вижили, в перші 2 доби від дебюту захворювання характерними були від'ємні величини ЛПГ ритмів α -діапазону в обох півкулях, зумовлені більш високими рівнями абсолютної спектральної потужності у фронтальних ділянках порівняно з каудальними відділами. Рівні ЛПГ ритмів α -діапазону у зазначеного контингенту хворих свідчили про збереження їх зональних відмінностей в ІГ та певне згладжування таких в УГ, тоді як в групі пацієнтів, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, вже в перші 2 доби від дебюту захворювання були зареєстровані додатні величини ЛПГ ритмів α -діапазону в обох півкулях з невеликим акцентом на боці ураження. Зазначені зміни в УГ та ІГ, на нашу думку, мають дещо різний генез: інверсія ЛПГ ритмів α -діапазону в УГ відображає іпсилатеральну депресію абсолютної спектральної потужності вказаних ритмів внаслідок осередкового ураження специфічних систем мозку супратенторіальної локалізації, тоді як інверсія ЛПГ α -діапазону в ІГ зумовлена також елевацією абсолютної спектральної потужності переважно ритмів α_2 -піддіапазону у фронтальній ділянці, що підтверджувалося відповідними величинами МПА зазначених ритмів і відображало вираженість зсуву серединних структур мозку. Отримані результати певною мірою узгоджуються з результатами дослідження М. Purandare et al. (2018) [14], в якому було продемонстровано інформативність редукції фронто-окципітального градієнта ритмів як електроенцефалографічного предиктора несприятливих варіантів виходу внутрішньомозкового крововиливу.

Деталізований аналіз міжгрупових відмінностей показників МПА виявив такі особливості МПА, які асоційовані з підвищеним ризиком ЛВ гострого періоду ССВМК: 1) формування від'ємної МПА ритмів δ -діапазону у фронтальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності; 2) формування від'ємної МПА ритмів α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності; 3) формування від'ємної МПА ритмів θ -діапазону у каудальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження S. Finnigan et al. (2018) [16], в якому було виявлено зв'язок між контралатеральною елевацією потужності ритмів δ -діапазону та клінічним погіршенням і летальним виходом у пацієнтів з гострим інсультом.

За результатами дослідження G. Assenza et al. (2013) [17] вказані зміни МПА ритмів δ -діапазону виступають нейрофізіологічним маркером міжгімісферного діашизу в найгострішому періоді захворювання. Водночас, проведене дослідження дало змогу деталізувати діагностичне значення оцінки показників МПА ритмів різних діапазонів та піддіапазонів (загалом та окремо у фронтальних та каудальних відділах) у визначенні короткострокового вітального прогнозу виходу гострого періоду ССВМК. Зокрема, показано, що прогностично несприятливими є контралатеральна активація ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах, а також контралатеральна активація ритмів θ -діапазону та іпсилатеральна депресія ритмів β -діапазону у каудальних відділах.

На ґрунті уніваріантного логістичного регресійного аналізу були визначені найбільш інформативні показники ВСП, ЛПГ та МПА ритмів для прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК. Застосування мультіваріантного логістичного регресійного аналізу дало змогу верифікувати незалежні електроенцефалографічні предиктори (ВСП ритмів δ -діапазону ІГ, ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ та МПА ритмів β_2 -піддіапазону) та інтегрувати їх у математичну модель, яка дає змогу ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком ЛВ гострого періоду ССВМК вже в перші 2 доби від дебюту захворювання з точністю 89,4 %. Аналіз коефіцієнтів електроенцефалографічних предикторів, які увійшли до математичної моделі, дає змогу визначити спрямованість зв'язків зазначених показників з ризиком летального виходу захворювання. Зокрема, коефіцієнти ВСП ритмів δ -діапазону ІГ та ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ мають додатні величини, тоді як коефіцієнт МПА ритмів β_2 -піддіапазону — від'ємну величину. Викладене підтверджує, що з летальним виходом гострого періоду ССВМК асоційовані високі рівні ВСП ритмів δ -діапазону ІГ, високі рівні ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ та низькі (зокрема від'ємні) рівні МПА ритмів β_2 -піддіапазону.

Величина показника AUC (95 % ДІ) розробленої математичної моделі дорівнювала 0,95 (0,90—0,98) ($p < 0,0001$), що свідчить про високу точність прогнозування і у поєднанні з певними перевагами електроенцефалографічного дослідження, як-от неінвазивність, економічна доступність, відсутність протипоказань, можливість здійснення моніторингу функціонального стану церебральних структур, обґрунтовує доцільність її застосування в рутинній клінічній практиці у пацієнтів зі ССВМК в структурі комплексу діагностичних процедур з метою верифікації короткострокового вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання як підґрунтя для подальшого прийняття оптимальних лікувально-тактичних рішень.

Отже, проведене дослідження дає змогу зробити такі висновки.

Білатеральне домінування в структурі електроенцефалографічного паттерну ритмів δ -діапазону, інверсія від'ємного лобно-потиличного градієнта ритмів α -діапазону в обох півкулях з іпсилатеральним акцентом, формування від'ємної міжпівкульової асиметрії абсолютної спектральної потужності ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах та θ -, β -діапазонів у каудальних відділах головного мозку в перші 2 доби

від дебюту ССВМК виступають електроенцефалографічними критеріями несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання.

Незалежна асоціація з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК доведена для таких показників спектрального аналізу ЕЕГ-паттерну в перші 2 доби від дебюту захворювання: відносна спектральна потужність ритмів δ -діапазону інтактної гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-потиличний градієнт ритмів α -діапазону інтактної гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та міжпівкульова асиметрія абсолютної спектральної потужності ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$).

Розроблена математична модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК, яка враховує найбільш інформативні показники спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку в перші 2 доби від дебюту захворювання (AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$; точність прогнозування дорівнює 89,7 %).

Перспективою подальших досліджень є підвищення точності визначення короткострокового вітального прогнозу у пацієнтів зі ССВМК на ґрунті оцінювання реорганізації ЕЕГ-паттерну в найгострішому періоді захворювання.

Список літератури

- Мищенко Т. С. Епидемиологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги больним с мозговим інсультом в Україні // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 22—24. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_5.
- Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol*. 2018. Vol. 38 (2). P. 208—211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503.
- Katsing L. H. Intracerebral Hemorrhage // *Semin Neurol*. 2016. Vol. 36 (3). P. 223—224. DOI: 10.1055/s-0036-1583296.
- Thabet A. M., Kottapally M., Claude Hemphill J. 3rd. Management of intracerebral hemorrhage // *Handb Clin Neurol*. 2017. Vol. 140. P. 177—194. DOI: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00011-8.
- Veltkamp R., Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. Vol. 17(10). P. 80. DOI: 10.1007/s11910-017-0783-5.
- Ziai W. C., Carhuapoma J. R. Intracerebral Hemorrhage // *Continuum (Minneapolis)*. 2018. Vol. 24(6). P. 1603—1622. DOI: 10.1212/CON.0000000000000672.
- Kirkman M. A., Smith M. Supratentorial intracerebral hemorrhage: a review of the underlying pathophysiology and its relevance for multimodality neuromonitoring in neurointensive care // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013. Vol. 25(3). P. 228—239. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836059.
- Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke / J. Wu, R. Srinivasan, E. Burke Quinlan [et al.] // *J Neurophysiol*. 2016. Vol. 115(5). P. 2399—2405. DOI: 10.1152/jn.00978.2015.
- Kuznietsov A. A. Prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity // *Zaporozhye Medical Journal*. 2018. Vol. 20(3). P. 324—329. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132127.
- Li J., Shalabi A., Ji F., Meng L. Monitoring cerebral ischemia during carotid endarterectomy and stenting // *J Biomed Res*. 2017. Vol. 31(1). P. 11—16. DOI: 10.7555/JBR.31.20150171.
- van Putten M. J., Hofmeijer J. EEG Monitoring in Cerebral Ischemia: Basic Concepts and Clinical Applications // *J Clin Neurophysiol*. 2016. Vol. 33(3). P. 203—210. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000272.
- Longitudinal quantitative electroencephalographic study in mono-hemispheric stroke patients / F. Zappasodi, F. Tecchio, L. Marzetti [et al.] // *Neural Regeneration Research*. 2019. Vol. 14(7). P. 1237—1246. DOI: 10.4103/1673-5374.251331.
- Transcranial Doppler combined with quantitative EEG brain function monitoring and outcome prediction in patients with severe acute intracerebral hemorrhage / Y. Chen, W. Xu, L. Wang [et al.] // *Clin Neurophysiol*. 2018. Vol. 129(8). P. 1680—1687. DOI: 10.1186/s13054-018-1951-y.
- The role of cEEG as a predictor of patient outcome and survival in patients with intraparenchymal hemorrhages / M. Purandare, A. N. Ehlert, H. Vaitkevicius [et al.] // *Seizure*. 2018. Vol. 61. P. 122—127. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.014.
- Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)». URL: http://moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukr_2014.pdf.
- Finnigan S. P., Rose S. E., Chalk J. B. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death // *Clin Neurophysiol*. 2018. Vol. 119(7). P. 1690—1694. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.006.
- A contralesional EEG power increase mediated by inter-hemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke / G. Assenza, F. Zappasodi, P. Pasqualetti [et al.] // *Restor Neurol Neurosci*. 2013. Vol. 31(2). P. 177—188. DOI: 10.3233/RNN-120244.

Надійшла до редакції 07.07.2020

КОЗЬОЛКІН Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), м. Запоріжжя, Україна, e-mail: o.kozzolkin@gmail.com

КУЗНЕЦОВ Антон Анатолійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна, e-mail: kuznietsov.zsmu@gmail.com

KOZYOLKIN Oleksandr, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: o.kozzolkin@gmail.com

KUZNIETSOV Anton, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: kuznietsov.zsmu@gmail.com