

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

Д-р Мирослава Стоянова Колева

**Рискови фактори и определяне на изхода при субарахноиден  
кръвоизлив**

Дисертационен труд

За присъждане на образователна и научна степен „доктор по медицина“

Научен ръководител:

Доц. Д-р Милена Миланова Миланова, д.м.

София, 2016

# СЪДЪРЖАНИЕ

I.	УВОД .....	6
II.	Литературен обзор.....	7
1.	Епидемиология .....	7
2.	Етиология .....	8
3.	Рискови фактори .....	8
3.1.	Фамилност.....	8
3.2.	Херeditарни заболявания на съединителната тъкан .....	9
3.3.	Други рискови фактори .....	9
4.	Патогенеза на АСАК.....	11
5.	Клинична картина .....	16
7.	Усложнения след АСАК.....	21
7.1.	Рецидив на АСАК.....	21
7.2.	Хидроцефалия.....	24
7.3.	Мозъчен вазоспазъм и късен исхемичен дефицит (КИД).....	26
7.4.	Симптоматична епилепсия.....	34
7.5.	Екстрацеребрални усложнения.....	35
8.	Диагностичен алгоритъм.....	39
9.	Терапевтичен алгоритъм.....	44
10.	Невропротективни стратегии.....	53
11.	Изход след САК.....	55
III.	Цел и задачи .....	63
1.	Цел: .....	63
2.	Задачи:.....	63
IV.	Клиничен контингент и методи .....	65
1.	Клиничен контингент .....	65
2.	Методи на изследване.....	66
2.1	Документални методи .....	66
2.2	Демографски данни.....	66
2.3	Клинични методи .....	67
2.4	Лабораторни методи .....	70
2.5	Инструментални методи .....	71
2.6	Стандартен диагностичен и терапевтичен алгоритъм.....	72
2.7	Статистически методи.....	73
V.	Резултати.....	75
1.	Клинико-демографски характеристики на включените пациенти .....	75
2.	Разпределение на пациентите по месец на хоспитализиране.....	76
3.	Придружаващи заболявания .....	76
4.	Вредни навици при пациентите със САК.....	82
5.	Анамнестични данни за стресов фактор по време на иктуса на САК .....	83
6.	Разпределение на пациентите по наличие на съдова патология .....	83
7.	Разпределение на пациентите по тежест на кръвоизлива, степен на съзнание и клинично състояние при приемането .....	85
8.	Разпределение на пациентите по извършени инструментални изследвания за доказване на САК и налична съдова патология като причина за кръвоизлива.....	93

<b>9. Разпределение на пациентите по настъпили усложнения в периода на консервативното лечение .....</b>	<b>94</b>
<b>10. Болничен престой на пациентите със САК.....</b>	<b>97</b>
<b>11. Разпределение на пациентите по проведено лечение на САК.....</b>	<b>98</b>
<b>12. Проведени интензивни мероприятия при консервативно лечение .....</b>	<b>99</b>
<b>13. Времеви интервал от иктуса на САК до провеждане на оперативно лечение за клипсиране на мозъчна аневризма .....</b>	<b>99</b>
<b>14. Изход от проведеното консервативно лечение при пациенти с недоказана съдова патология.....</b>	<b>100</b>
<b>15. Изход от проведеното оперативно лечение на пациенти с доказана аневризма</b>	<b>102</b>
<b>16. Изход след проведено оперативно и консервативно лечение според тежест на АСАК по Hunt и Hess.....</b>	<b>104</b>
<b>17. Ранна смъртност при пациентите със САК .....</b>	<b>106</b>
<b>18. Зависимости .....</b>	<b>110</b>
<b>18.1 Корелации между рискови фактори и настъпилите усложнения след САК</b>	<b>110</b>
<b>18.1.1 Фактори, оказващи влияние върху настъпването на рецидив на САК</b>	<b>111</b>
<b>18.1.1.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и настъпването на рецидив като усложнение на САК .....</b>	<b>111</b>
<b>18.1.1.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и настъпването на рецидив като усложнение на САК .....</b>	<b>115</b>
<b>18.1.1.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на рецидив като усложнение на САК .....</b>	<b>117</b>
<b>18.1.2 Рискови фактори за настъпване на остра хидроцефалия след САК..</b>	<b>118</b>
<b>18.1.2.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и настъпването на хидроцефалия като усложнение след САК .....</b>	<b>118</b>
<b>18.1.2.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на хидроцефалия като усложнение след САК .....</b>	<b>122</b>
<b>18.1.2.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на хидроцефалия като усложнение на САК.....</b>	<b>122</b>
<b>18.1.3 Рискови фактори за развитие на вазоспазъм след САК.....</b>	<b>125</b>
<b>18.1.3.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и развитие на вазоспазъм като усложнение на САК .....</b>	<b>125</b>
<b>18.1.3.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на вазоспазъм като усложнение след САК.....</b>	<b>128</b>
<b>18.1.3.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на вазоспазъм като усложнение след САК.....</b>	<b>129</b>
<b>18.1.4 Рискови фактори за развитие на късни исхемични нарушения след САК</b>	<b>129</b>
<b>18.1.4.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и развитие на исхемичен дефицит като усложнение след САК.....</b>	<b>129</b>
<b>18.1.4.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на КИД като усложнение след САК .....</b>	<b>133</b>
<b>18.1.4.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и развитието на КИД като усложнение след САК .....</b>	<b>134</b>

18.2	Сравнение на групите пациенти с доказана аневризма и без доказана съдова патология по настъпили усложнения след САК.....	135
18.3	Оценка на факторите, влияещи върху изхода от САК.....	136
18.3.1	Фактори, оказващи влияние върху изхода след проведено консервативно лечение при пациентите без доказана съдова патология.....	137
18.3.2	Оценка на факторите, оказващи влияние върху изхода след оперативно лечение. ....	139
18.3.3	Фактори, оказващи влияние върху настъпване на добър и лош изход след проведено оперативно интервениране при пациенти с доказани аневризми 142	
18.4	Сравнение между изхода за групата пациенти без доказана аневризма и пациентите с доказани аневризми, които са оперативно интервенирани.....	147
18.5	Въпросник за оценка на пациент със САК.....	148
VI.	Обсъждане.....	149
1.	Сравнителни характеристики между групата пациенти с АСАК и групата пациенти без доказана съдова патология.....	151
2.	Усложнения след САК и рискови фактори.....	156
3.	Изход и ранна смъртност след САК.....	168
4.	Прогностични фактори за определяне на изхода след САК.....	172
VII.	Изводи.....	178
1.	Научно-теоретични.....	179
2.	Научно-приложни.....	179
IX.	Библиография.....	180
X.	Приложения.....	211
	Приложение 1.....	211
	Списък с публикации.....	213

## Списък с използваните съкращения

АВ малформация – артерио-венозна малформация

АДХ – антидиуретичен синдром

АН – артериално налягане

АСАК – аневризмален субарахноиден кръвоизлив

АХ – артериална хипертония

БТЕ – белодробен тромбемболизъм

ВКД – вълна на кортикална деполаризация

ДСА – дигитална субтракционна ангиография

ЕКГ – електрокардиография

ЗД – захарен диабет

ИБВ – изкуствена белодробна вентилация

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИВД – интравентрикуларен дрен

ИКН – интракраниално налягане

ИКХ – интракраниална хипертензия

КИД – късен исхемичен дефицит

КМБ - кръвно-мозъчна бариера

КТ – компютърна томография

КТА – компютър-томографска ангиография

ЛП – лумбална пункция

МК - мозъчен кръвоток

МПН – мозъчно перфузионно налягане

МРА – магнитно-резонансна ангиография

МРТ – магнитно-резонансна томография

НГС – назо-гастрална сонда  
НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства  
ПМ – предсърдно мъждене  
РМУ – ранна мозъчна увреда  
САК – субарахноиден кръвоизлив  
ТДС – транскраниална доплерова сонография  
ЦСТ – церебро-спинална течност  
ЧМН – черепно-мозъчен нерв  
ЧМТ – черепно-мозъчна травма  
CSWS – синдром на церебрална загуба на сол (Cerebral salt-wasting syndrome)  
GCS – Glasgow Coma Scale  
GLCS – Глазгоу – Лиеж кома скала (Glasgow- Liege Coma scale)  
GOS – Glasgow Outcome Scale  
GOSE – Extended Glasgow Outcome Scale  
mRS – модифицирана скала на Ранкин (modified Rankin scale)  
WFNS – скала на Световната федерация на неврохирурзите (World Federation of Neurosurgical Societies Scale)  
SIADH – синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

## I. УВОД

Субарахноидният кръвоизлив (САК), най-често поради руптура на мозъчна аневризма - АСАК, заема съществено място сред причините за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Средната заболяемост е около 9 на 100000 население, като в някои страни достига до 20-22 на 100000 хиляди население. Въпреки развитието на методите за ранна диагностика и лечение, АСАК все още има лоша прогноза и при около една четвърт от пациентите завършва фатално, а при около половината от оцелелите се наблюдава тежък, траен неврологичен дефицит. Смъртността при консервативно лечение в първите месеци след САК достига до 50-60%. Около 1/3 от пациентите, оставени без дефинитивно облитериране на руптуриралите аневризми, умират от рецидив в рамките на 6 месеца. Прогнозата се влошава при развитие на вазоспазъм, късен исхемичен дефицит (КИД), хидроцефалия и други неврологични и соматични усложнения. От натрупаните в последните години данни се оформи подхода за ранно облитериране на руптуриралата аневризма заедно с агресивна терапия на инвалидизиращите усложненията за подобряване на изхода от заболяването. Данните от многобройните проведени проучвания често са противоречиви, което налага нуждата от постоянно преоценяване на ползата и вредата от провежданите интервенции за диагностика и терапия на това тежко заболяване за подобряване на качеството на живот на пациента. В нашата литературата не се откриват данни относно рисковите фактори, оказващи влияние върху развитието на усложнения и изхода след САК за българската популация, което е повод за настоящото проучване.

## II. Литературен обзор

### 1. Епидемиология

В различните части на света се наблюдават значителни вариации в заболяемостта от АСАК като съобщаваната честота е между 2 случая на 100000 население в Китай до 22.5 случая на 100000 във Финландия (68, 141). По-скорошни проучвания гласят, че честотата на АСАК варира между 2 и 16 случая на 100000, като честотата в ниско и средно развитите държави е около два пъти по-висока от тази във високо развитите държави (97). Тъй като при около 12 до 15 % от случаите смъртта настъпва извън болницата (295), реалната честота на АСАК е вероятно още по-висока. Според голям брой литературни източници честотата на АСАК през последните четири десетилетия остава непроменена, но скорошно проучване установява слабо намаляване на заболяемостта между 1950 и 2005 за редица региони освен Япония, Южна и Централна Америка и Финландия (141). Честотата нараства с възрастта, като средната възраст е  $\geq 50$  години (141). АСАК е относително рядко заболяване в детска възраст с честота варираща между 0.18 и 2.0 на 100000 (68). Според последни данни жените страдат 1.24 пъти по-често от мъжете (68), което се различава от предишни публикувани данни за 1.6 пъти по-голяма честота (200). Откриват се и расови и етнически разлики. Чернокожите страдат от АСАК по-често отколкото белите американци (84).



## 2. Етиология

Една от най-честите причини за САК е травмата - травматичен САК, който обаче не се разглежда в тази научна публикация. Приблизително 85% от случаите на спонтанен САК се дължат на руптура на интракраниална аневризма. Мозъчните аневризми засягат 2-3% от популацията с относително нисък годишен риск за руптура - 0.7-4% (273). В около 90% от случаите аневризмите са локализани в предната част на Вилизиевия кръг, а до 40% засягат а.сerebri anterior (1). При 10% от случаите на спонтанен САК не се открива аневризма (140), а се покриват критериите за перимезенцефален кръвоизлив, който според Hashimoto et al. е възможно да се дължи на руптура на препонтинни или интерпедункуларни вени (126). Приблизително 5% от САК се свързва с други медицински състояния като артерио-венозна малформация (АВ малформация), интракраниална артериална дисекация, микотични аневризми, нарушения в коагулацията, васкулит, болестта тоуатоуа, мозъчна амилоидна ангиопатия и употреба на медикаменти и субстанции (45, 59).

## 3. Рискови фактори

### 3.1. Фамилност

Роднини по първа съребрена линия имат от 3 до 5 пъти по-висок риск за САК в сравнение с общата популация, като риска се повишава при наличие на двама засегнати близки родственици (29, 38). Провеждани са проучвания с цел определяне на ползите и рисковете от скрининг на близки родственици на пациент с АСАК, но все още няма единни препоръки, определящи дали това е оправдано (225). По отношение на фамилни интракраниални аневризми две

големи проучвания доказват, че скринирането на тези фамилии е оправдано от финансова гледна точка и ползите биха надминали рисковете за предотвратяване на АСАК и подобряване на качеството на живот (29, 38).

### **3.2. Херeditарни заболявания на съединителната тъкан**

Някои генетични синдроми, при които се засяга интегритета на съединителната тъкан, като автозомно-доминантна бъбречна поликистоза (ADPKD) и болест на Ehlers-Danlos тип 4, са асоциирани с по-голяма честота на мозъчни аневризми (166, 360). Такива научни съобщения са направени и по отношение на неврофиброматоза тип 1 и синдром на Марфан, като за тези заболявания не е доказана категорична зависимост (294).

### **3.3. Други рискови фактори**

Модифицируемите рискови фактори предразполагат към АСАК по различни механизми, които могат да бъдат класифицирани като увреда на съдовата стена, загуба на способността за възстановяване на увредена съдова стена, хемодинамичен стрес и синергично действие между тези механизми (12). От всички проучвани фактори само артериалната хипертония (АХ), тютюнопушенето и хроничната алкохолна злоупотреба са доказани като независими рискови фактори за АСАК (98, 261). Употребата на симпатомиметици, като кокаин и фемилпропаноламин, доказано увеличават риска от АСАК (238). Кокаин-индуцираният АСАК се среща при пациенти в по-млада възраст, но има идентична с останалите видове САК прогноза (238). Възможно е диетичните фактори също да повишават честотата на инсултите, в това число и на АСАК, като едно проучване сред финландските пушачи открива, че повишената консумация на кисело мляко се асоциира с повишен риск (190). От друга страна по-честата консумация на зеленчуци намалява риска за инсулт (191). Високата консумация на чай и кафе намалява риска от инсулт, но не променя честотата на АСАК (189). В контекста на съвременния

начин на живот се изказва хипотезата, че значителни финансови или съдебни проблеми в последните няколко месеца също е възможно да увеличават риска за АСАК (307).

Женският пол е доказан рисков фактор (68), но въпреки множеството проучвания, съвременните данни не успяват да докажат повишен риск за АСАК по време на бременност, раждане и кърмене (336).

Захарният диабет (ЗД) също не е доказан като рисков фактор за АСАК (198).

Определянето на рисковите фактори за възникване, растеж и руптура на интракраниална аневризма при отделния пациент също остава проблематично. С помощта на магнитно-резонансни техники е определено, че аневризми с големина над 8 mm имат по-голяма вероятност за растеж, а оттам и за руптура (42). Морфологичните характеристики на аневризмата, както и нейната големина, също са от съществено значение (265). Нови научни съобщения гласят, че аневризми, локализирани в каротидната система, имат по-голяма вероятност за руптура при пациенти под 55 годишна възраст и че руптура на аневризма на *a. communicans posterior* се среща по-често при мъже (199). Симптоматична аневризма (предизвикваща неврологична симптоматика от притискане без кръвоизлив), голяма по размер и локализирана на *a. communicans posterior* или вертебро-базиларната система е с повишен риск за руптура (135). Други автори доказват, че аневризмите руптурират при по-малък размер при пушачи с АХ, отколкото при наличие на рисковите фактори поотделно (94). Възпалителният процес играе важна роля в патогенезата и растежа на интракраниалните аневризми (14). Като водещи медиатори се посочват ядрения фактор NK-kB, TNF, макрофаги и кислородни радикали (13).

Проведено микрохирургично или ендоваскуларно лечение също е рисков фактор за АСАК. В проучването CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After

Treatment) относно вероятността за реруптура на интракраниална аневризма след проведено лечение се установява, че рискът се определя от непълната облитерация на аневризмата и реруптурата се случва средно в рамките на 3 дни след лечението и много рядко след едногодишен период (151). Пациентите, при които е проведена адекватна облитерация на аневризмата, имат нисък риск от повторен АСАК в рамките на най-малко 5 години (228), въпреки че при някои аневризми, третирани с ендоваскуларни техники, може да се наложи повторна интервенция (361).

#### **4. Патогенеза на АСАК**

Патогенетичните особености на АСАК нямат пряка връзка с настоящия труд, но за пълнота на литературната справка и поради връзката с рисковите фактори за настъпване, развитие на усложнения и изхода от заболяването, се разглеждат по-подробно.

Интрацеребралната аневризма представлява сакообразно разширение на артерия от Вилизиевия кръг, придружаващо се от разрехавяване и изтъняване на tunica muscularis на артериалната стена и вторична дегенерация на tunica elastica (142). Възниква най-често на местата на разклоняване на мозъчните съдове, т.е. в зони, в които настъпва промяна на аксиалния ток на кръвта, което е в подкрепа на хемодинамичната теория за възникване на аневризмални съдови разширения (2).

Нови проучвания доказват, че мозъчната аневризма възниква поради изменения, засягащи структурните протеини и екстрацелуларния матрикс на артериалната стена. Под влияние на хемодинамичния стрес в условията на хипертония и при наличието на рискови фактори - тютюнопушене, употреба на алкохол и атеросклероза - се оформят така наречените „интимални плочки“,

представляващи зони на уплътняване на tunica intima на артериалната стена, разположени проксимално и дистално от местата на разклонение и бифуркациите на артериите (52).

Молекулярната теория за патогенезата на заболяването разкрива ролята на гените поликистин (PKD-1), фибрилин (FBN-1), колаген III-IV (COL 3A1), еластин (ELN), алфа-1-антитрипсин, както и техните белтъчни субстрати (370).

В случаите, когато АСАК не е фатален, се развиват вторични мозъчни промени. Ранната мозъчна увреда (РМУ – Early Brain Injury) и късната исхемичен дефицит (КИД) са термини, които дефинират прогресията на САК-индуцираната мозъчна увреда. Терминът РМУ се въвежда през 2004 за описание на острите патофизиологични събития на глобални мозъчни нарушения, които се развиват в рамките на първите 72 часа след АСАК (182). РМУ започва веднага след аневризмалната руптура и не се ограничава само в зоната на разкъсания съд, а се разпространява и сред отдалечени от кръвоизлива зони(287). Тази каскада от събития е отговорна за първите признаци и симптоми на пациентите с АСАК и се смята за предшественик на вазоспазъм и КИД. Поредицата от нарушени физиологични механизми може да тригерира опустошителни последващи събития, като дисфункция на кръвно-мозъчната бариера (КМБ), възпалителни промени, некроза, апоптоза и оксидативен стрес (20).

Руптурата на аневризмалния сак е първото явление, отговорно за по-нататъшните патофизиологични промени. Кръвта се излива под артериално налягане в субарахноидното пространство, където нормално налягането е между 0-10 mmHg и се разпространява дифузно около повърхността на мозъка, обливайки артериите със свежа кръв (2). Това е причина за рязкото повишаване на интракраниалното налягане (ИКН) и внезапното силно главоболие. Следва постепенно спадане на ИКН, но не до изходните стойности, а малко над тях

(210), което се смята за протективен механизъм за намаляване на кръвенето. Съществува и друг вариант, при който ИКН се задържа високо, което се дължи на дистална мозъчна артериоларна вазодилатация или развитие на остра хидроцефалия (36). Високото ИКН е свързано с лоша прогноза (311), тъй като се намалява мозъчното перфузионно налягане (МПН) и оттам мозъчния кръвоток (МК). В експериментални проучвания МК спада до нула по време на иктуса на АСАК (210). Това транзиторно спадане на МК има за клинична изява загуба на съзнание или синкоп. Според едно проучване на Bederson et al. намаления МК с повече от 40 % от базисните нива 1 час след началото на кръвоизлива води до 100% смъртност - летален АСАК. Наблюдава се и изразена вазоконстрикция, която също допринася за мозъчната исхемия (28).

Развива се глобална мозъчна исхемия, последвана от постепенна реперфузия, която настъпва със спадане на ИКН и повишаване на МПН и МК. С помощта на позитронна емисионна томография е установено, че при тази първоначална редукция на МК се наблюдава и намаляване на мозъчния кислороден метаболизъм (106).

Мозъчната авторегулация играе основна роля в поддържането на адекватен и стабилен мозъчен кръвоток, който доставя нутриенти и кислород до мозъчните клетки, необходими да покрият метаболитните нужди и премахва отпадните продукти и CO<sub>2</sub> (251). Руптурата на интракраниална аневризма довежда до остро нарушение на мозъчната авторегулация (185), което прави мозъчния кръвоток зависим от промените в МПН, кръвния вискозитет и системното артериално налягане. Известна степен на мозъчна дисавтономия се наблюдава и в подострите стадии на АСАК и в стадия на късен вазоспазм (40). Транскраниалната доплерова сонография (ТДС) е основен неинвазивен метод за оценка на степента на нарушение на мозъчната перфузия, която е в корелация с тежестта на иктуса (41).

След началото на АСАК се наблюдава дезорганизация на невротрансмитерното освобождаване и инхибиция на обратното захващане с вълна на кортикална деполаризация (ВКД) (124), загуба на енергетични запаси и йонен дисбаланс (9). Тези промени са пряко свързани с АСАК-индуцирана клетъчна смърт и лош изход (290). ВКД представлява саморазпространяваща се вълна на невронална и глиална деполаризация със скорост на разпространение 2-5 mm/sec, която може да бъде предизвикана от редица стимули. Тя предизвиква масивна йонна транслокация между интра- и екстрацелуларното пространство, преразпределение на невротрансмитерите, невронен оток, забавяне и снижаване на електрическите потенциали (313). Асоциира се и с тежка вазоконстрикция. Проучване, използващо имплантирани субдурални електроди, доказва ВКД в кортекса на пациенти с АСАК (80).

В последните години се натрупват данни за оксидативния стрес и свободните кислородни радикали и значителната им роля за развитието на РМУ (373). Основният произход на свободни кислородни радикали е от разрушени митохондрии и електрон-транспортни вериги, от автооксидация на хемоглобин от лизирани еритроцити в субарахноидното пространство (300), повишена NO синтетазна активност (299), хипоксично преобразуване на ендотелната ксантин дехидрогеназа до ксантиноксидаза (301), липидна пероксидация и повишена активност на NADPH оксидаза след АСАК (298). При пациенти с АСАК се наблюдава значително подтисната антиоксидантна активност и повишена продукция на кислородни радикали в рамките на 72 часа след иктуса, което корелира с тежкия клиничен статус и евентуално изход (159). Някои от последствията на оксидативния стрес след АСАК са невроинфламаторни промени, нарушение на КМБ и продукция на спазмогени (19). Свободните радикали предизвикват активация на левкоцити,

микроглиални и астроглиални клетки, които образуват цитокини и хемокини, допринасящи за инфламаторната мозъчна увреда (192). Е-селектин и Р-селектин (клетъчни адхезионни молекули) също играят роля в медирането на АСАК-индуцираното възпаление (332).

Апоптозата е потенциално обратим процес, който представлява енергозависима програмирана клетъчна смърт (334). Апоптозата след АСАК може да бъде индуцирана от повишено ИКН, невротоксичност на разпадните продукти от излялата се кръв, исхемия, реперфузия и вазоспазъм (215). Съвременните проучвания разкриват механизмите и пътищата за апоптоза на кортикални, субкортикални и хипокампадни неврони и ендотелни клетки след иктуса на АСАК (246). Ендотелните клетки са съществен компонент от интегритета на КМБ и тяхната смърт води до нарушаване на целостта ѝ и директно излага гладко-мускулните клетки на увреда от кръвните елементи, което може допълнително да влоши последствията от АСАК. Увредата на КМБ допринася за вазогенния оток, мозъчната обемна експанзия и повишеното ИКН след АСАК (118). Ранната ендотелна апоптоза може да тригерира, потенцира и поддържа късния мозъчен вазоспазъм (105).

Друга форма на клетъчна смърт е автофагията. В експериментален модел на АСАК е доказана нейната повишена активност (194). Некрозата представлява неконтролирана клетъчна смърт, която е третия тип клетъчна увреда, наблюдаваща се след АСАК (277).

Всички тези механизми на увреда - апоптоза на ендотелните клетки, деградация на lamina basilaris от протеазите, дифузна инфламаторна реакция и невротоксични ефекти на кръвта и нейните продукти на разпад, исхемична увреда в резултат на преходен циркулаторен мозъчен арест по време на иктуса, абнормна авторегулация в резултат на микроваскуларна увреда, дисфункция на вазомоторни центрове, локализирани в мозъчния ствол, довеждат до



нарушение на КМБ и развитие на глобален мозъчен оток (54). Среща се при 6-8% от пациентите при приемането и се развива при допълнителни 12% през следващите 6 дни, оценен с компютърна томография (КТ) на главен мозък (54). След АСАК се развива основно първично вазогенен и вторично цитотоксичен мозъчен оток.

## 5. Клинична картина

Традиционно се смята, че руптурата на интракраниална аневризма се случва по време на физическа активност или стрес (37), но едно по-скорошно проучване гласи, че по-голяма честота има по време на извършване на рутинни ежедневни дейности (214). Една от отличителните характеристики на АСАК е „най-силното в живота“ главоболие, което се среща при около 80% от пациентите, които могат да дадат анамнеза (25). Това главоболие е внезапно, бързо достигащо максимален интензитет, описвано като „удар с чук“. Главоболието може да се съпровожда с гадене и повръщане, фотофобия, болки и схващане във врата, краткотрайна или трайна загуба на съзнание и фокален неврологичен дефицит.

В едно ретроспективно проучване 74% от пациентите се имали главоболие, 77% - гадене и/или повръщане, 53% - загуба на съзнание и 35% са имали вратна ригидност (102). Понякога определена огнищна симптоматика може да бъде насочваща за местоположението на аневризмата: при засягане на *n.oculomotorius* се предполага аневризма на *a.communicans posterior*, при наличие на хемипареза или афатични нарушения е вероятна аневризма на *a.cerebri media*, при едностранна слепота - на *a. ophthalmica*, при засягане на движенията на краката или развитие на апатико-абуличен синдром - аневризма на *a.communicans anterior* (2).

Въпреки класическата характерна клинична презентация на АСАК, диагнозата често се грешно или се закъснява с поставянето ѝ. Според едно научно съобщение честота на погрешно поставена диагноза при първи преглед достига до 12% и е по-честа при липса на неврологична симптоматика, малък обем кръв и дясна локализация на аневризмата, което е асоциирано с 4 пъти по-голяма вероятност от смърт или инвалидност в рамките на 1 година (180).

В нашата литература съществува проучване и за случаите на хипердиагностика на САК. Според научното съобщение от наши автори в една пета от случаите приемната диагноза САК се отхвърля в полза на други спешни състояния като хипертонична енцефалопатия, менингоенцефалит и мозъчен инсулт (7).

Възможно е пациентите да съобщават за симптоми от 2 до 8 седмици преди иктуса. 10 до 43% от пациентите се оплакват от предшестващо главоболие (258), което е по-слабо по интензитет, може да трае няколко дни и да се съпровожда с гадене и повръщане. Това предупредително главоболие увеличава вероятността от ранна реруптура до 10 пъти (26). Само около 1 % от оплакванията от главоболие в спешните кабинети обаче се дължат на АСАК, което е свързано с често недооценяване и грешно поставена диагноза (85) и налага нуждата от ясен диагностичен алгоритъм, за да се избегнат фаталните последици.

Епилептични пристъпи се наблюдават най-често в първите 24 часа след АСАК при около 20% от пациентите и по-често при АСАК, асоцииран с интракраниална хеморагия, АХ и при аневризма на *a. communicans anterior* и *a. cerebri media* (334).

## **6. Скали за оценка на състоянието, изхода и прогнозата на пациент с АСАК**

Съществуват множество скали за оценка на състоянието на пациент с АСАК. След 1933, когато Bramwell е разделил пациентите на апоплектични или паралитични, са предложени повече от 40 скали. Една от най-широко използваните и лесна за приложение е скалата на Hunt и Hess, въведена в практиката през 1968. Целта на нейното създаване е оценка на хирургичния риск в помощ на неврохирурзите при вземане на решение за оперативна интервенция. Основана е на разбиранията на нейните автори за най-важните клинични признаци на САК: тежест на менингеалната възпалителна реакция, тежест на неврологичния дефицит, ниво на съзнание и наличие на допълнителни съпътстващи заболявания. Голяма част от определенията, използвани за дефиниране на отделните степени на скалата, са субективни в голяма степен (замаяност, ступор, дълбока кома), което прави оценката неточна. Поставеното изискване за повишаване на степента на САК при наличие на тежко системно заболяване предизвиква противоречия, тъй като различните тежки системни заболявания оказват различно влияние върху хода на САК - например АХ има по-голямо влияние от наличието на ЗД. През 1974 Hunt и Kosnik предлагат модификация с включен стадий 0 за неруптурирала аневризма и 1a стадий за неврологичен дефицит без други признаци на АСАК (табл.2 в раздел Контингент и методи, 69 стр.) (137). Въпреки недостатъците скалата на Hunt и Hess се е наложила широко в практиката и в едно проучване при сравняването ѝ с Glasgow Coma Scale (GCS) и World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS) скала показва най-голяма прогностична стойност за оценка на изхода след САК, поради което е най-подходяща за клинична оценка на заболяването (16).

Скалата на Fisher от 1980 год. се базира на обема визуализирана кръв на първоначалния КТ на главен мозък и е предложена като скала за определяне на риска за развитие на мозъчен вазоспазъм. Създадена е по време, когато невроизобразителните техники са били с много по-ниска разделителна способност и някои от степените на скалата са малко вероятни в съвременни условия (степен 1 - не се визуализира кръв), въпреки това тази скала все още намира приложение в неврохирургичната практика (101).

GCS е най-разпространената и използвана скала за оценка на нивото на съзнание. От въвеждането ѝ в практиката през 1974 година тя се използва за стадиране на редица неврологични състояния - закрыта черепно-мозъчна травма (ЧМТ), интрацеребрален кръвоизлив, САК, нетравматична кома и др. Gotoh et al. изследва прогностичната стойност на GCS в серия от 765 последователни пациенти със САК, които са били хирургично манипулирани и открива силна връзка между високите стойности на GCS и по-добрия изход, оценен с Glasgow Outcome Scale (GOS) 6 месеца след иктуса (113).

В последните години все по-широко започва да се прилага една модификация на GCS - Glasgow-Liege Coma Scale (GLCS) (Табл.1 в раздел Контингент и методи, 68 стр.). Създадена е през 1982 и включва оценка по GCS с включена допълнителна оценка на мозъчно-стволови рефлексии за подобряване на прогностичната стойност (31).

Друга скала, която е базирана на оценка на съзнанието по GCS, е WFNS, създадена от Световната федерация на неврохирурзите през 1988 год. В тази скала се обединява оценката по GCS и наличието или липсата на фокален неврологичен дефицит. Точността на скалата все още е обект на дебати, без да е доказан приоритета ѝ пред другите скали. Използва се широко в практиката, както и скалата на Hunt и Hess (280).

Една от най-широко използваните скали за оценка на изхода от заболяването е GOS. Първоначално е предложена в 4 степени - вегетативно състояние, тежка степен на инвалидизация, умерена степен на инвалидизация и добро възстановяване. В последствие е разширена – Extended Glasgow Outcome Scale – GOSE, която е в 8 степени и дава по-пълна оценка на степените на инвалидизация. Тази скала дава възможност за оценка на изхода от заболяването чрез структурирано интервю върху индивидуалното и социално функциониране, без нуждата от детайлно неврологично и психологично оценяване. Скалата показва нивото на инвалидизация без да определя факторите, които предопределят тази инвалидност (363).

Друга скала за оценка на степента на инвалидност и зависимост от чужда помощ в ежедневните дейности е скалата на Ранкин (RS), която е предложена през 1957 от Dr. John Rankin. Нейната модифицирана версия (mRS) е въведена в практиката през 1988 и тя става една от най-използваните скали за оценка на изхода от инсулт в клиничните проучвания (табл.3 в раздел Контингент и методи, 70 стр.). Тежестта на инвалидизация и нуждата от помощ при изпълняване на ежедневни дейности и самообслужване са разделени в 6 степени. Тази скала често е критикувана заради своята субективност, което е довело до въвеждането на универсални въпросници, които да подобрят точността и възпроизводимостта (362).

АСАК засяга хора в работоспособна възраст, поради което дори и леки неврологични нарушения могат сериозно да нарушат техните способности и да възпрепятстват завръщането им в обичайната работна среда. Стандартните скали за оценка на състоянието на пациентите след АСАК - GOS и mRS са широко използвани и лесни за приложение. В някои случаи обаче тези неврологични скали са недостатъчни за оценка на качеството на живот на пациентите и реалния изход от АСАК (323).

## 7. Усложнения след АСАК

### 7.1. Рецидив на АСАК

Едно от най-тежките усложнения след АСАК е рецидив или повторното кървене (rebleeding), с или без оформянето на интрацеребрален, интравентрикуларен или остър субдурален хематом. Асоциира се с висока смъртност, тежка инвалидизация и лоша прогноза сред оцелелите. Рискът за рецидив е най-голям в първите 2 до 12 часа и варира между 4% и 13.6% за първите 24 часа според различни източници (234, 244). Всъщност повече от 1/3 от рецидивите се случват в рамките на първите 3 часа от иктуса и повече от 1/2 през първите 6 часа от началото на симптомите (331). Във всеки следващ ден от първите 4 седмици рискът за рецидив е 1.5-2%. След четвъртата седмица до края на шестия месец честотата постепенно спада, като достига константно ниво от около 3 % на година (1).

Редица фактори се асоциират с по-висок риск от повторно кървене: по-дълъг период до начало на лечението, по-тежък неврологичен статус при приемането, първоначална загуба на съзнание, предхождащо главоболие, по-голям размер на аневризмата, систолно налягане при приемането над 160 mmHg (234, 244). Генетичните фактори, въпреки че са свързани с образуването на интракраниални аневризми, не са свързани с повишен риск от рецидив (285).

Ултрананните рецидиви настъпват между 2 и 6 час след иктуса (56, 244). Предполага се активиране на фибринолизата и намаляване на стабилността на образувания съсирек през първите 6 часа след първоначалното кървене (188), откъдето идва и предложената антифибринолитична терапия за намаляване на риска от повторно кървене (131). Някои проучвания съобщават, че повишеното систолно налягане при настъпване на кръвоизлива води до повишен риск от рецидив (119, 244). Смята се, че повишеното систолно артериално налягане

превишава транслуминалното налягане на мястото на руптурата, превишавайки къмплайнса на образувалата се хемостатична запушалка и предизвиква повторно кървене. В литературата се срещат различни прагови стойности на систолното налягане - между 140-180 mmHg, над които значително се увеличава риска от кървене. По-висока честота на рецидив се наблюдава при високо систолно налягане още в ранните стадии на кръвоизлива по време на транспорта до лечебното заведение (289). Няма ясно дефинирани параметри, но се смята, че систолното налягане трябва да се поддържа под 160 mmHg (331), за да се намали риска от рецидив. Притесненията, че при по-ниски стойности на налягането се увеличава риска за намаление на мозъчната перфузия са отхвърлени с провеждането на проспективно проучване, в което не се наблюдава намаляване на регионалната мозъчна тъканна оксигенация и не се повишава риска от мозъчна исхемия при стойности на налягането < 160 mmHg (239).

Много клинични проучвания откриват значително влияние на тежестта на кръвоизлива, оценен със скалата на Hunt и Hess, и риска от рецидив на АСАК (48, 56, 234). Колкото по-тежък е кръвоизливът, толкова по-висока е честотата на рецидивно кървене. Song et al. идентифицират интрацеребралния хематом и интравентрикуларния кръвоизлив като рискови за настъпването на рецидив (56). Редица други фактори, като тежко клинично състояние при приемането, високо артериално налягане, развитие на хидроцефалия и поставен външен вентрикулен дрен, също повлияват риска от повторно кървене (234).

При оценка на риска от рецидив при аневризми на каротидната и вертебро-базиларната система, се наблюдава по-ниска честота на рецидивно кървене при аневризми на каротидната и съответно по-висока честота при аневризми на вертебро-базиларната система (26, 56). Големината на

аневризмата също оказва влияние, като аневризми с големина над 10 mm показват по-голям риск от повторно кървене (119, 234).

Патогенетично повторното кървене е резултат от повишено налягане в аневризмалния сак до определено критично ниво над тензионното налягане на съдовата стена, наречено „критично налягане на пръсване“ и е функция на интраартериалното и ИКН в зоната на аневризмата (163).

Клинично се проявява с рязко влошаване на неврологичната симптоматика, нарушение на съзнанието, белези на покачване на ИКН, поява на фокален неврологичен дефицит, а в до 32% от случаите може да се наблюдават и респираторни нарушения, налагащи изкуствена белодробна вентилация (ИБВ) (158).

Ранната аневризмална облитерация може да намали риска от рецидив (164, 345). Перипроцедурният риск от кървене при ранно интервениране на мозъчната аневризма е по-малък, отколкото ако манипулирането се извършва в интермедиерния период - от 4 до 10 ден (337).

Общоприето е, че тежката хипертензия трябва да бъде контролирана преди аневризмалната облитерация, но няма ясно определени параметри. Използва се широк набор от медикаменти, но nicardipine се е наложил като медикамент на първи избор, тъй като предизвиква по-плавно намаляване на налягането от nitroprusside sodium и labetalol (202, 276).

Проучване на възможностите за антифибринолитична терапия при пациенти с АСАК продължават, особено ако има забавяне в дефинитивното лечение. Starke et al. съобщават резултати от въведен терапевтичен протокол в един референтен център при използване на аминокaproнова киселина за превенция на рецидив по време на трансфер на болните. Техният опит е намаляване на случаите на рецидив на АСАК без увеличаване на риска за КИД, което обаче не променя изхода от заболяването (317). Наблюдава се увеличен



риск от дълбока венозна тромбоза, но не и от белодробен тромбемболизъм (БТЕ).

## 7.2. Хидроцефалия

Друго тежко усложнение след АСАК е развитието на хидроцефалия. Смята се, че съществуват две основни причини за развитието на хидроцефалия: блокиране на пътищата за оттичане на церебро-спиналната течност (ЦСТ) във вентрикулната система и нарушена обратна абсорбция на ликвора от арахноидните грануляции. Като основен механизъм за развитието на остра хидроцефалия след АСАК се приема обструкцията на вентрикулната система, причинена от кръвните конгломерати. Kanat et al. предлагат хипотезата, че част от етиологията на ранната хидроцефалия се дължи на свръхпродукция на ЦСТ от рецепторно дразнене на глософарингеални и вагални нервни окончания, които нормално инервират plexus choroideus (160).

Развитието на хидроцефалия е мултифакторно обусловено (304). Много са факторите, които според проведените проучвания оказват влияние върду развитието на остра хидроцефалия след АСАК. Тежестта на кръвоизлива по скалата на Hunt и Hess, количеството кръв в субарахноидното пространство по скалата на Fisher, интравентрикуларен кръвоизлив и ЗД като съпътстващо заболяване са фактори, които увеличават риска за развитие на хидроцефалия (64). В друго проучване допълнителни фактори, които увеличават риска за развитие на хидроцефалия са съпътстваща АХ и аневризми, засягащи вертебро-базиларната система (221). Откриват се силни корелации между количеството вентрикулна кръв и вероятността за развитие на остра хидроцефалия след АСАК (114).

Клинично хидроцефалията е свързана с влошаване състоянието на пациента, подтискане на съзнанието, забавяне на зеничните реакции на светлина и девиация на очните булбуси надолу (274). Честотата на хидроцефалията варира между 15-87% според данните от различни проучвания, в зависимост от използваните диагностичните критерии (67, 177, 201, 272).

Лечението на острата хидроцефалия е чрез поставянето на външен вентрикулен дрен или лумбален дрен. Дренирането на ЦСТ е свързано с подобряване на неврологичното състояние (267), но данните за възможен риск от рецидив на АСАК са противоречиви. Едно ретроспективно проучване на Pare et al. доказва висок риск от рецидив при поставянето на интравентрикулен дрен (ИВД) (248), докато друго опровергава това становище (220). Лумбалният дрен се смята за безопасен относно риска от повторно кървене. Данните обаче са само от ретроспективни проучвания (132, 183). Трябва да се има предвид теоретичния риск от мозъчно вклиняване при тежка интракраниална хипертензия (ИКХ) при вземане на решение какъв дрен да се постави, като при обструктивна хидроцефалия се предпочита ИВД. Редица научни доклади съобщават за намаляване на честотата на вазоспазъма при поставяне на лумбален дрен (183). Прилагането на серия лумбални пункции за лечение на остра хидроцефалия също се смятат за безопасни (125). Проведено е само едно рандомизирано проучване, което сравнява бързото от постепенното отказване от вентрикулния дренаж за предотвратяване на развитието на шънт-зависима хидроцефалия, като резултатите не показват значима разлика между двата метода (173).

За развитието на хроничната хидроцефалия от значение е най-вече механизма на нарушена абсорбция на ликвора от пахионовите грануляции, които са фиброзирали в резултат на възпалителни реакции или от продукти на кръвния разпад (213). Само част от пациентите с остра хидроцефалия развиват

хронична шънт-зависима хидроцефалия. Честотата ѝ варира между 8.9 - 48% (67, 177, 201, 272).

Редица проучвания опитват да определят факторите, които са свързани с прогресирането на острата в хронична шънт-зависима хидроцефалия (67, 201, 272), като за такива се смятат наличието на интравентрикуларен кръвоизлив, острата хидроцефалия и ангиографския вазоспазъм. Пациентите подложени на хирургично лечение развиват в по-малка степен шънт-зависима хидроцефалия, отколкото при ендоваскуларната терапия (67). Хроничната хидроцефалия след АСАК изисква поставянето на вентрикулен шънт. Предложена е интервенция с фенестрация на lamina terminalis като възможност за намаляване на честотата на хронична хидроцефалия, но мета-анализ на 11 нерандомизирани проучвания не успява да докаже значителна разлика в честотата на хидроцефалията при пациенти с и без фенестрация (177).

### 7.3. Мозъчен вазоспазъм и късен исхемичен дефицит (КИД)

Мозъчният вазоспазъм е синдром, който е описан за пръв път през 1951 от Echer и Riemenschneider (83), но Хипократ още преди 2400 години описва симптоматиката на спонтанния САК и последващия КИД (50). Мозъчният вазоспазъм представлява продължителна гладкомускулна контракция на мозъчните артериални съдове, съпроводена от абнормна ендотелна хипертрофия, инфламаторни промени и генна експресия, които водят до стесняване на лумена на съдовете и дистална тъканна исхемия (283). Гладкомускулната контракция се дължи основно на повишение на концентрацията на калциеви йони интрацелуларно. Ангиографски видим вазоспазъм се наблюдава при 30-70% от пациентите с типично начало около 3-5 ден след иктуса, максимално развитие между 5-14 ден и постепенно обратно

развитие след 2 до 4 седмици (128). Само около 50% от ангиографски видимия тежък спазъм води до неврологична симптоматика, която може претърпи обратно развитие или да прогресира до мозъчен инфаркт. Въпреки че има известна корелация между двете (100), има пациенти с тежък спазъм, които нямат симптоматика и такива, които при незначително стеснение на съдовете имат тежък неврологичен дефицит (352).

Научните усилия са насочени към откриване на факторите водещи до вазоспазъм и предлагане на ефективни превантивни мерки. Най-мощни предиктори за развитието на вазоспазъм са обема на кръвта и продължителността на нейното присъствие около артериалните съдове (203, 271). Изследвана е връзката на редица други фактори за развитието на вазоспазъм като възраст, клинично състояние при приемането, рецидив, интравентрикуларен кръвоизлив, интрацеребрален хематом, хидроцефалия, големина и местоположение на аневризмата, отклонения в сърдечния статус, но те изглежда имат отношение към тежестта на кръвоизлива повече, отколкото директен ефект върху развитието на вазоспазъм. Тютюнопушенето, АХ и хипертрофията на лява камера доказано имат отношение към вазоспазъма (139). По-младата възраст на пациентите и ранното развитие на вазоспазъм са важни предиктори за тежестта на вазоспазъма (146).

Редица вазоактивни агенти и техните ефекти се изучават във връзка с патогенезата на вазоспазъма - неврогенни фактори, биогенни амини (като хистамин и норадреналин), 20-хидроксиетикозатетраенова киселина (20-НЕТЕ) (278), ейкозаноиди (като простагландини, тромбосани и левкотриени), йони (111), свободни радикали (242), астроцитно и левкоцитно освободения ендотелин-1 и неговите рецептори (95). В последните години повече внимание се обръща на микроваскуларния спазъм и функционалните и структурни промени в микроциркулацията (181). Тези микроциркулаторни промени

довеждат до или допринасят за формирането на микротромби от агрегацията на тромбоцити и активацията на коагулационната каскада след АСАК (286). Интралуменна тромбоцитна агрегация може да се наблюдава около 10 минути след АСАК и иницира увреда на съдовата стена, включително увреда на ендотела и микроваскуларната базална мембрана (104), и води до нарушения на КМБ (297). Концентрацията на тромботични биомаркери - фибринопептид А, тъканен фактор и тромбин-антитромбин комплекси (351), е значително повишена при пациенти, които ще развият късна мозъчна увреда (76).

Много са изучаваните фактори, които водят до исхемия и мозъчен инфаркт, като може би само част от тях са недостатъчност на дисталната микроциркулация, лоша колатерална мрежа, генетични и физиологични вариации в клетъчния исхемичен толеранс (330, 369). Всички те водят до развитието на КИД като основна причина за болестност и смъртност сред пациентите, които са преживели иктуса на АСАК и са били подложени на аневризмална облитерация. В литературата се откриват доказателства за връзка между тютюнопушенето и развитието на исхемичен дефицит (176). Други фактори, оказващи влияние върху развитието на КИД са ЗД (81), хипергликемия при приемането (22, 169), хидроцефалия (23) и ранна системна възпалителна реакция (69, 155).

Често развитието на нов фокален неврологичен дефицит, който не може да се обясни с хидроцефалия или рецидив, е първият обективен признак на симптоматичен вазоспазъм. Също така необяснимо повишение на средното артериално налягане може да се наблюдава като опит за подобряване на кръвотока и предотвратяване настъпването на исхемия. Редица изследователи предупреждават, че симптоматичен вазоспазъм може да настъпи без видими симптоми при коматозни пациенти, което налага повишено внимание при пациенти в тежко клинично състояние (55).

Нови научни публикации оспорват традиционното схващане, че мозъчният вазоспазъм е единствената причина за развитието на КИД (182, 206). Понастоящем се смята, че КИД най-вероятно има мултифакторна етиология. В подкрепа на това становище е едно проучване с ендотелин рецепторния антагонист clazosentan, който сигнификантно намалява вазоспазъма, но не се наблюдава подобрене в изхода (207). Клиничните проучвания са концентрирани върху вазоспазъма, което може би е грешен фокус, тъй като натрупаните нови патофизиологични данни разкриват РМУ (ранната мозъчна увреда) като основа за късната АСАК-индуцираната мозъчна увреда (112).

Мониторирането на вазоспазъма с ултразвук е противоречиво по отношение на сензитивността и специфичността на метода (6, 326). Абсолютните стойности може да са подвеждащи при провеждане на хипертензивна хиперводемична хемодилуционна терапия („три Х“ терапия), затова приложение намира индекса на Lindegaard - отношението на скоростта на кръвотока на изследвания съд към кръвотока на ипсилатералната а. carotis externa. Индекс между 5-6 за супраклиноидната част на а. carotis interna, а. cerebri anterior и а. cerebri media и вертебро-базиларната система показват тежък спазъм, който трябва да бъде третиран в съответствие с клиничната ситуация (226). Въпреки че резултатите от ТДС варират и зависят от изследвания съд, тежък вазоспазъм може да бъде идентифициран с относително висока степен на достоверност бързо и лесно до леглото на болния (3, 5, 205). Много центрове разчитат на мозъчната ангиография за диагностициране на вазоспазъма, особено след въвеждане на новите интервенционални техники за борба с посоченото усложнение - балонна ангиопластика и стентирание. Перфузионните изобразителни техники (перфузионен КТ), демонстриращи зони на хипоперфузия, може би са по-точни при идентифициране на късни мозъчни нарушения (60).

Терапията на мозъчния вазоспазъм е комплексна. Целта на приложеното лечение е да се намали риска от исхемични неврологични увреди чрез подобряване на мозъчното кръвоснабдяване, намаляване на кислородните нужди и метаболизъм и контрол на ИКН. Основен подход за подобряване на мозъчния кръвоток е прилагането на „три Х“ терапията. Проведеното от Lennihan et al. рандомизирано проучване относно ефективността на терапията не успява да докаже предимството на хиперволемията пред нормоволемията относно глобалния и регионалния мозъчен кръвоток или симптоматичния вазоспазъм (195). Също така 14 - и 90 - дневният изход от заболяването е сходен при хиперволемична и нормоводемична терапия. Друго рандомизирано проучване, проведено от Egge et al., също потвърждава липсата на разлика между нормоводемично и хиперводемично третираните пациенти, но при индуцираната хиперводемична вероятността за усложнения е по-голяма - сърдечна недостатъчност, мозъчен оток, електролитни нарушения, кървене в резултат на хемодилуция на фактори на кръвосъсирване и рецидив при необтурирана аневризма (90). Тези две проучвания силно препоръчват избягването на хиповодемична, но не успяват да докажат ползите от хиперводемичната терапия. Така натрупаните данни изместват фокуса на „три Х“ терапията към поддържане на еуводемична и индуцирана хипертензия (61). При някои пациенти повишеното средно артериално налягане може да повиши МК в условията на нарушена авторегулация, при други може да се предполага директен транслуменен ефект на налягането, който води до артериална дилатация (268). При пациенти, при които се развива сърдечна недостатъчност и не могат да толерират „три Х“ терапията може да се прилага интрааортна балонна контрапулсация (IABP) заедно с приложението на катехоламини (329). В сферата на проучване са и други методи за хемодинамична поддръжка - интрааортен балон-катетър NeuroFlo (148), който също може да се използва

при леглото на болния. Разработват се BrainsGate имплантируеми системи, които са създадени да предизвикват електрическа стимулация на ganglion sphenopalatinum и чрез парасимпатиковата стимулация да предизвикват съдова вазодилатация (368).

Относително малко академично внимание е насочено към хемодилуцията. Повечето интервенирани пациенти като цяло са относително хемодилутирани, поради оперативната кръвозагуба и обемно заместване. Препоръчваният хематокрит е между 0.28-0.32. Проучванията са насочени към въпроса дали целенасоченото намаляване на хематокрита е наистина ползотворно. Според данните от едноцентрово проучване изоволемичната хемодилуция наистина подобрява мозъчния кръвоток, но за сметка на намаляване на кислородната доставка, а хиперволемичната хемодилуция намалява и кръвотока и кислородната доставка (91). Хемотрансфузията от друга страна се смята за независим рисков фактор за лош изход (309).

Поддържането на хомеостазата на организма е задължително с избягване на системни и метаболитни нарушения като хипергликемия, ацидоза, електролитни нарушения, хипоксия, хипертермия и техния потенциал за засилване на исхемичните мозъчни промени (174). Предложен е протокол с интравенозно вливане на 5% албумин, като се смята, че предотвратява водно-електролитните загуби при церебрален синдром на загуба на сол (CSWS - cerebral salt-wasting syndrome) (216).

Липсват проспективни проучвания относно негативното влияние на фебрилитета, както и на хипергликемията (75), въпреки че е установена ползата от инсулиновата терапия при интензивно болни пациенти (343).

Хипомагнезиемията е честа след АСАК и се смята за рисков фактор за вазоспазъм и за лош изход (342). Въпреки че има предположения, че инфузията на магнезиеви препарати намалява вазоспазъма и КИД, настоящите данни не



са категорични (270). Данните от проучването IMASH (Intravenous Magnesium sulfate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage) също не подкрепят ползите от инфузията с магнезиев сулфат (364).

Блокерите на калциевите канали (nimodipine) подобряват изхода от заболяването, но не е категорично ясно по какъв механизъм и дали това не се дължи повече на мозъчна невропротекция, отколкото на влияние върху вазоспазъма, тъй като при тези пациенти не се наблюдава значително намаление на ангиографския вазоспазъм (73). Интересен факт е, че nicardipine, който е L-въртящ калциев блокер, показва 30% намаление на спазъма, но не подобрява изхода (121).

Инtrateкалната тромболитична терапия също има благоприятен ефект, въпреки някои методологични слабости (167). Методът с клатене на главата в комбинация с иригация на базалните цистерни с урокиназа също подобрява разграждането на насложената кръв (167). Няма данни за статистически значимо подобрение при пациентите подложени на антиагрегантна терапия, а същевременно се наблюдава повишаване на риска за кървене (74).

Съобщава се за намаляване на вазоспазъма и исхемичните нарушения при прилагането на лумбален ликворен дренаж (250).

Статините са изследвани в няколко проучвания, но данните от мета-анализ (349) и голямото проучване STASH (Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage) не показват значително преимущество от прилагането им в острата фаза (172). В нашата практика не се използват рутинно.

Разработват се подходи, базирани на новите експериментални данни, които разглеждат критичната роля на ендотелната дисфункция за развитието на вазоспазъма (206). Изучава се ефекта на ендотелин-1 рецепторните антагонисти. Clazosentan показва дозозависимо намаление на ангиографския

вазоспазъм в проучването CONSCIOUS-1 (208). Последвалите проучвания, изследващи ефекта на clazosentan при клипсирани (CONSCIOUS-2) и ендovasкуларни пациенти (CONSCIOUS-3), не доказват подобрене в изхода (219).

За пълнота на литературната справка ще бъдат разгледани и някои методи за преодоляване на мозъчен вазоспазъм, въпреки че в нашия контингент не са включени болни с интервенционална терапия. През 1984 Zubkov et al. представят техниката на балонна ангиопластика (374). Те описват ендovasкуларна техника за механично дилатиране на спастични мозъчни съдове с помощта на микрокатетър за намаляване на ангиоспазъма, подобряване на мозъчния кръвоток и редуциране на исхемичните промени. Балонната ангиопластика може да бъде приложена само на големи съдове, които имат дебела мускулна стена (92). С подобряване на микрокатетърната технология и въвеждането на суперселективни техники стана възможно катетеризиране на съдове от трети и четвърти разред и въвеждане на вазодилататори при невъзможна механичната дилатация. Основно усложнение след интраартериалното въвеждане на papaverine е повишението на ИКН и невротоксичния ефект, което ограничава неговото приложение (310). Приложение намират блокери на калциевите канали, като verapamil (154), но се проучва потенциала и на донори на NO (302). Лимитиращ фактор на вазодилаторната терапия е кратката продължителност на ефекта. Въпреки съществения напредък все още има значителни рискове свързани с ангиопластиката на мозъчните съдове като съдова оклузия, руптура, образуване на тромб и разместване на аневризмален клипс (335). Новите литературни данни показват, че профилактичната ангиопластика на базалните церебрални съдове не подобрява изхода от заболяването (375).

#### 7.4. Симптоматична епилепсия

Данните за честотата, терапията и последствията на АСАК-асоциираните конвулсивни пристъпи са противоречиви. Няма проведени рандомизирани контролирани проучвания, които да дават насоки за профилактиката и терапията на това усложнение (110). Относително висок процент от пациентите с АСАК (около 26%) имат гърчоподобни епизоди (110). По-скорошни проучвания съобщават по-ниска честота на гърчовете – между 6 - 18% (51), като по-голямата част от тях се случват преди първия медицински преглед. Само при 3 - 7% от пациентите се наблюдава късна гърчова симптоматика (51). Ретроспективни проучвания идентифицират рисковите фактори за ранна гърчова симптоматика след АСАК: аневризма на а. cerebri media (340), количество кръв (51), интрацеребрален хематом, повторно кървене (51), мозъчен инфаркт (179), тежко клинично състояние (51) и анамнеза за АХ. Различният подход за лечение на руптуриралата аневризма също оказва влияние върху последващата гърчова симптоматика. Едно проучване сред пациенти подложени на ендоваскуларна терапия не съобщава за перипроцедурна гърчова симптоматика и само за 3 % късно настъпили пристъпи (44). Данните от проследяването на пациентите от проучването ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) също демонстрират значително по-ниска честота на гърчове сред ендоваскуларните спрямо хирургичните пациенти (229).

Въпреки че все още няма доказателства за необходимостта от рутинна антиконвулсивна терапия, краткотрайната профилактична терапия се използва широко, тъй като се смята, че евентуален гърчов епизод при критично болни пациенти с АСАК може да допринесе за допълнителна увреда или повторно кървене(51). Данните по отношение на краниотомираните пациенти са

противоречиви, като ефективността на антиконвулсивната терапия не е доказана (274). Честотата на наблюдавани странични ефекти на медикаментите достига до 23% (51). В едно проучване се казва, че профилактичната употребата на phenytoin води до по-лош когнитивен дефицит, оценен 3 месеца след иктуса, отколкото при непрофилактирани пациенти (236). Литературните данни за приложението на антиепилептични медикаменти в ранния стадий са свързани с по-лош изход от заболяването, а също и с по-голяма честота на вазоспазъм с КИД и фебрилитет (281). Въпреки тези данни профилактичното антиепилептично лечение се използва широко в хирургичната практика.

### 7.5. Екстрацеребрални усложнения

Хипонатриемията е едно от най-честите електролитни нарушения след АСАК. Дефинира се като стойност на серумния Na под 135 mmol/l , а за тежка степен на хипонатриемия се приемат стойности под 131 mmol/l (264). При стойности под 120 mmol/l се наблюдава фебрилитет, главоболие, гадене, повръщане, мускулни крампи и слабост, дезориентиране. При стойности под 110 mmol/l се наблюдава по-тежка неврологична симптоматика до ступор, гърчова симптоматика и кома (93). Съобщаваната честота е между 10-30%. Това електролитно нарушение се свързва с началото на сонографски и клиничен вазоспазъм (49). Хипонатриемията след АСАК се развива по различни механизми - CSWS, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (АДХ) (Syndrome of Inappropriate secretion of Antidiuretic Hormone – SIADH), остра кортизолова недостатъчност, ексцесивна водно-електролитна терапия и диуретична терапия (211). CSWS е резултат от ексцесивна секреция на натриуретични пептиди, които предизвикват натриуреза и оттам хипонатриемия (264). Според консенсуса за лечение на

АСАК от 2012 година хипонатриемията се развива предимно по механизма на CSWS (57). Данни от други проучвания съобщават честота на CSWS в 23 % (161, 348), а SIADH в 35 % от случаите (161). При SIADH се наблюдава ексцесивна секреция на АДХ в резултат на хипоталамична стимулация от различни травматични или исхемични фактори. АДХ засилва водната реабсорбция в дисталните бъбречни тубули и предизвиква водна задръжка и дилуционна хипонатриемия (211).

Хипонатриемията е по-честа при пациенти в тежко клинично състояние, руптура на аневризма на а. communicans anterior и с хидроцефалия и е независим рисков фактор за лош изход (260). По-голямата ѝ честота при руптура на аневризма на а. communicans anterior може би се дължи на факта, че хипоталамусът се кръвоснабдява от перфориращи артериални клончета, произлизащи от тази артерия. Настъпващите исхемични промени довеждат до хормонални и електролитни нарушения (209).

Определянето на причината за хипонатриемия е от съществено значение за ефективното лечение. Проучвания, изследващи кристалоидни или колоидни разтвори, предполагат, че агресивната обемна терапия може да смекчи ефекта на CSWS върху риска от исхемия (123, 240). Проучвания, разглеждащи ефекта на минералкортикоида fludrocortisone, съобщават добри резултати в коригирането на натриевия баланс и по-малка нужда от обемно заместване (230). Употребата на хипертонични разтвори (325) се използва като алтернативна терапия при SIADH, тъй като прилагането на водна рестрикция увеличава риска от исхемия и влошаване на състоянието (62). Приложението на албумин при тези условия има спорен ефект (327). Вазопресин рецепторни антагонисти (Conivaptan) не са намерили широко приложение, тъй като водят до бързи промени в плазмената концентрация на Na (233).

Лечението на острата кортизолова недостатъчност при АСАК с ниски дози кортикостероиди все още е в процес на изследване. От една страна не е ясно дали тази адренална инсуфициенция отговаря на парентерално приложените кортикостероиди и от друга страна дали тази терапия има роля в борбата с вазоспазъма (356). Проведено проучване с hydrocortisone показва намаляване на натриурезата и хипонатриемията, но не подобрява изхода (165).

Продължават да съществуват противоречия относно причините и лечението на хипонатриемията. Неправилното разпознаване на съответната причина за хипонатриемия и неадекватната терапия увеличават риска за лоша прогноза.

Повишената телесна температура е често състояние след АСАК (171). Наличието на хипертермия от неинфекциозен (централен) произход се асоциира с тежестта на увредата, количеството на кръвта, развитието на вазоспазъм и представлява маркер за системна реакция, тригерирана от кръвта и нейните разпадни продукти (263). Установено е, че хипертермията е независим рисков фактор за лош изход и когнитивен дефицит сред оцелелите от АСАК (371) и агресивната терапия на това усложнение е свързана с по-добър изход (21).

Някои проучвания демонстрират влиянието на хипергликемията върху исхемичната мозъчна увреда (39, 175). Данните от изследванията гласят, че стойности на кръвна захар над 7.8 mmol/l са свързани с по-лош изход от АСАК (296). Въпреки нормалната кръвната захар, в мозъка може да настъпи енергетична криза с повишение на отношението лактат/пируват при пациенти в тежко клинично състояние (127).

Анемичният синдром също се наблюдава често след АСАК и компрометира кислородната доставка към мозъка (109). Кръвопреливането на еритроцитна маса при анемични пациенти след АСАК е свързано с

подобряване на кислородната доставка и с намаляване на кислородната екстракция (70). Според литературните данни по-високите стойности на хемоглобина са свързани с по-добър изход от АСАК (235). Въпреки това критичните стойности за кръвопреливане не са точно определени, тъй като има проучвания, които намират корелация между хемотрансфузията и по-лошия изход (309). Скорошно рандомизирано изследване показва, че поддържането на по-висок хемоглобин при рискови за вазоспазъм пациенти, е безопасно (237). Точните стойности на желания хемоглобин продължават да са спорни.

Други две усложнения са хепарин-индуцираната тромбоцитопения и дълбоката венозна тромбоза. Честотата на хепарин-индуцираната тромбоцитопения е около 5% и не е свързана с използването на хепарин за профилактика на дълбока венозна тромбоза, а по-скоро с броя на инвазивните ангиографски изследвания и интервенции. Имайки предвид нуждата от хепарин при ангиографските интервенции все още не е възможно ограничаване на неговото използване, но ранното разпознаване на настъпилото усложнение може да подобри терапията и да ограничи по-нататъшната експозиция (193). За сравнение, дълбоката венозна тромбоза е относително често усложнение, особено при имобилизирани пациенти поради тежък дефицит (269).

## 8. Диагностичен алгоритъм

Алгоритъмът за поставяне на диагнозата и доказване на причината за САК няма пряка връзка с настоящия труд, но за пълнота на литературната справка ще бъде разгледан подробно. Диагностичният алгоритъм, използван стандартно в нашето проучване, е представен в раздел Контингент и методи.

Клиничната картина на АСАК е една от най-характерните в медицината с презентация на най-лошото в живота на човека главоболие. Същевременно обаче главоболието е и най-често срещания патологичен симптом в общата патология на популацията и при липса на други характеристики е трудно да се насочи клиничното мислене към АСАК. Само 8-12% от пациентите със силно главоболие и без неврологичен дефицит ще страдат от АСАК, а останалите ще имат доброкачествени причини за главоболие (89). От пациентите с АСАК само 40-50% ще бъдат без неврологичен дефицит. Следователно е необходимо допълнително диагностично уточняване освен анамнезата и неврологичния статус.

От инструменталните изследвания крайъгълен камък за диагнозата на САК остава нативният КТ на главен мозък. Неговата сензитивност е функция от времето на иктуса до провеждане на изследването и тежестта на кръвоизлива (89). Чувствителността на КТ е изключително висока, като през първите 3 дни след АСАК достига до почти 100% (58), но бързо намалява с времето. Това е една от честите грешки сред клиницистите - негативният резултат от КТ изследването не изключва АСАК сред пациентите с главоболие. Дори и трето поколение КТ скенери не са достатъчни за самостоятелното изключване на АСАК (43). След анализ на натрупаните литературни данни Edlow et al. изключват нуждата от провеждане на лумбална пункция (ЛП), ако проведения КТ в рамките на първите 6 часа от иктуса е негативен (88). След 5-7 ден от началото на АСАК сензитивността на КТ намалява до 57-85% (86) и



често се налага диагностична ЛП със спектрофотометрично изследване на гръбначно-мозъчна течност.

Публикувани са консенсуси за извършване на процедурата ЛП и интерпретиране на резултата за поставяне на диагнозата САК (338). За да има диагностична стойност, изследването трябва да бъде извършено най-малко 12 часа след иктуса и не по-късно от 2 седмици. По възможност се следва правилото на четирите последователни епруветки с наблюдаване за постепенно избистряне на ликвора във всяка следваща проба при евентуална травматична руптура на кръвоносен съд (116). За спектрофотометрия се изпраща последната проба. Наличието на повишени количества билирубин в ликвора подкрепя диагнозата САК. В повечето положителни проби се регистрира оксигемоглобин съвместно с билирубин. Самостоятелното наличие на оксигемоглобин е трудно да се интерпретира, тъй като той може да се дължи на *in vitro* хемолиза на еритроцити. Едно проучване установява, че ликворната спектрофотометрия има до 100% сензитивност и само 75.2% специфичност и не може да се използва като самостоятелен инструмент в диагностичния алгоритъм на АСАК (365).

Поради някои недостатъци на процедурата ЛП - болка, инвазивност и интерпретиране на резултатите, McCormack и Hutson предлагат заменяне на ЛП при поставяне на диагнозата АСАК с КТ, последвана от компютър-томографска ангиография (КТА) като по-малко инвазивен метод с чувствителност за изключване на диагнозата до 99% (217). Притесненията, породени от тази препоръка, са за изместване на фокуса от необходимостта за диагностициране на наличен кръвоизлив към диагностициране директно на причината за кръвоизлива. Това може да доведе до откриване на асимптоматични аневризми (при 2.5% от населението), които не са причина за наличната симптоматика, както и до ненужни допълнителни изследвания и

терапевтични интервенции (87). Препоръките на Stroke Council/ АНА са да не се провежда скрининг за асимптоматични аневризми сред популацията (27).

Исторически погледнато КТ е изобразителна техника на първи избор за диагностика на мозъчен кръвоизлив, но натрупаните данни в последно време показват, че магнитно-резонансната томография (МРТ) е също толкова сензитивна за детекция на кръвоизлив в острата фаза, а в подострата и хроничната фаза превъзхожда КТ (170). Новите магнитно-резонансни техники с подтискане на сигнала на водата (FLAIR - fluid attenuated inversion recovery), секвенция на протонна плътност (PDW - proton density-weighted sequence), дифузия (diffusion-weighted imaging), градиент ехо-секвенции (gradient echo sequences), дават възможност диагнозата АСАК да се постави при негативен КТ и без извършването на ЛП (306). Ролята на МРТ техниките обаче е спорна при перимезенцефален САК (212). Индикациите за МРТ и магнитно-резонансна ангиография (МРА) в диагностиката на АСАК в рутинната практика са все още ограничени, поради неналична апаратура във всички центрове, логистиката, свързана с транспорт и изследване на критично болни пациенти, чувствителността към двигателни артефакти, нуждата от кооперативност от страна на пациента (пациентите често са психо-моторно възбудени), по-голяма продължителност на изследването и по-високата цена. Поради тези причини МРТ все още има ограничено приложение в острата фаза на САК, но може да бъде използван за получаване на по-детайлна информация за структурите на мозъка или за изследване на други причини за САК.

Доказването на причината за САК е от съществено значение за последващата терапия. Селективната катетърна мозъчна панангиография е златен стандарт за диагностика на мозъчни аневризми като причина за САК. Големината, конфигурацията, отношението спрямо хранещия съд, допълнителни съдове, наличието или липсата на шийка на аневризмата най-

добре се демонстрират с конвенционална ангиография. Други причини за САК като АВ малформации, фистули, съдова дисекация, васкулит или венозна обструкция също трябва да се имат предвид и да се идентифицират. Настоящите методи със селективна ретроградна артериална катетеризация, дигитална субтракционна ангиография (ДСА) с нейонни контрастни вещества значително увеличават безопасността и диагностичната точност. Усложненията от процедурата са значително по-малко при извършването ѝ през първите 3 дни от иктуса. При липса на възможност за извършването ѝ в този времеви интервал или негативен резултат, изследването следва да се повтори след 20-тия ден, когато условията са по-добри и рискът от развитие на съдов спазъм с последващ КИД е по-малък. Приблизително 20-25% от ангиографиите не изобразяват причината за кръвоизлива (53). Повторната ангиография диагностицира допълнителни 1-2% от случаите.

С навлизането в практиката и натрупването на достатъчно данни за новите техники, КТА и МРА и техните разновидности, конвенционалната панангиография започва да отстъпва място, но все още се смята за златен стандарт и се предпочита особено при лечението с ендоваскуларни техники (357). 3D конвенционална ангиография е по-чувствителна за доказването на мозъчна аневризма от 2D (141). Комбинацията от 2D и 3D церебрална ангиография разкрива най-добре морфологичните характеристики на аневризмалната анатомия с висока пространствена резолюция и това се използва в подготовката за ендоваскуларната терапия.

КТА е бърза, достъпна и по-малко инвазивна техника от конвенционалната ангиография, с чувствителност, достигаща катетърната за големите аневризми. За аневризми с големина под 3 mm все още се смята за недостатъчно демонстративна (71). Използва се бързо интравенозно инжектиране на йоден контраст и успехът на КТА зависи от изобразяване на

зоната на интерес в артериалната фаза по време на максималната контрастна доза (353). Съобщаваната сензитивност е между 77-100%, а специфичност между 79-100% (178). Сензитивността и специфичността се повишават при интерпретация от по-опитни специалисти (178). Според едно проучване КТА е равнозначна на катетърната ангиография в 80-83% от случаите (347). В 84% от случаите катетърната ангиография не е допринесла с допълнителна информация за лечението и затова някои неврохирурзи пристъпват към оперативно лечение само на базата на КТА (266). КТА също може да се използва за диагностициране на вазоспазъм с голяма точност и чувствителност (153). Методът има предимство със своята бързина за получаване на изображението и широка достъпност на апаратурата, което го прави подходящ при изследване на критично болни пациенти. Недостатъците включват необходимостта от инжектиране на йоден контраст, възможността за суперпониране на костни артефакти върху изображението и невъзможността да се изучават малки дистални съдове. Металните артефакти от предходни клипсове или койлинги също ограничават информативната му стойност.

Недостатъчната изобразителна стойност на КТА при аневризми под 3 mm е причина за спекулации при КТА-негативните резултати (71, 217). Спорен остава въпроса дали КТА-негативните резултати изключват наличието на аневризма при перимезенцефалните САК. Според едно проучване при класически неаневризмален перимезенцефален САК негативните резултати от КТА категорично изключват необходимостта от последваща мозъчна ангиография (8), но препоръките към клиницистите са за внимателна преценка на нуждата от допълнителни изследвания (35). Други автори обаче показват, че КТА може да не диагностицира малки аневризми и трябва да се извършат 2- и 3D мозъчни ангиографии особено при пациенти със загуба на съзнание (82). В случаите, в които аневризмата ще се клипсира, КТА се смята за изследване с

достатъчна информативност, но остава спорен въпроса дали това е така, ако аневризмата ще бъде подложена на ендоваскуларно лечение (224, 358).

Радиационната доза, на която е подложен пациент със САК, е тревожен проблем. Комбинацията от нативен КТ за диагностика на АСАК, за верифициране на позицията на интравентрикулен шънт, за диференциране на настъпилите усложнения, КТА за аневризмална детекция, КТА и перфузионна КТ за диагностика на вазоспазъм, катетърна ангиография за аневризмална емболизация и след това за ендоваскуларна терапия на вазоспазъма водят до натрупване на значителна радиация върху главата със съответните последици като еритема, алоpecia, туморни образувания и др. (57). Клиничните усилия трябва да бъдат насочени към намаляване на радиационната експозиция, когато е възможно (107).

МРА навлезе широко в практиката последните години. Чувствителността варира в широки граници в зависимост от големината на аневризмата. При аневризми над 5 mm сензитивността достига до 85-100%, а при по-малка големина чувствителността спада до 56% (256). Изследването не изисква йоден контраст и йонизираща радиация, което е от полза при изследване по време на бременност. МРА също така може да се използва като скринингово изследване за неруптурирани аневризми (288).

## **9. Терапевтичен алгоритъм**

Терапевтичният алгоритъм за лечение на САК няма пряка връзка с настоящия труд, но ще бъде разгледан по-подробно за пълнота на изложението. Нашият терапевтичен алгоритъм, който е стандартен и не е обект на настоящето изследване, ще бъде посочен в раздел Контингент и методи.

Лечението на АСАК включва комбинирани оперативни и консервативни терапевтични подходи. Пациентите с поставена диагноза АСАК най-често се хоспитализират и лекуват в интензивни отделения. В зависимост от нивото на съзнание и кардиопулмоналната стабилност се осигурява контрол на жизнено важните функции – започва се мониториране с пулсоксиметрия и електрокардиография (ЕКГ). Осигурява се венозен достъп и при необходимост артериална канюлация за непрекъснато наблюдение на артериалното налягане. Може да се постави уретрален катетър за контролиране на водния баланс.

Консервативното лечение започва с осигуряване на физически и психически покой чрез строг постелен режим на пациента и е препоръчително преди облитериране на аневризмата, за да се намали риска от рецидив. Борбата с болковия синдром започва с употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), но се избягва приложението на aspirin. При силна болка се използва codeine и в краен случай се употребяват опиатни аналгетици. Анксиолизата при психомоторна възбуда може да се постигне с използването на медикаменти от бензодиазепиновата група - diazepam и midazolam (346). Спорен е въпросът дали ранната мобилизация в периода на вазоспазъм е свързана с влошаване на неврологичния статус, тъй като ортостазата или рязката промяна на позицията на пациента може да доведе до драстични промени в МК в условията на нарушена авторегулация. Има проучвания при пациенти, подложени на ранна мобилизация, при които не се наблюдава негативен ефект. Преди началото на процедурите обаче изследователите изключват наличието на вазоспазъм, тежки хипо- или хипертонии, повишено ИКН, хипервентилация или брадикардия (245).

Употребата на антикоагуланти за профилактика на системни тромбемболични усложнения, особено при продължителен постелен режим, е честа практика. Едно ретроспективно проучване с профилактични дози на

фракциониран хепарин дори показва положителен ефект върху АСАК-индуцирания вазоспазъм, исхемия и хидроцефалия (367). Друго проучване не успява да потвърди посочените резултати (157). Стандартно се използват профилактични дози фракциониран хепарин след интервениране на аневризмата. Употребяват се и компресионни чорапи, въпреки че техният ефект е спорен (66).

Поддържането на водно-електролитния баланс е от съществено значение за предотвратяване на развитието на вазоспазъм, КИД и лош изход. Най-често срещаните електролитни нарушения след АСАК са хипонатриемия, хипернатриемия и хипомагнезиемия, които изискват терапия, тъй като допринасят за лошия изход от заболяването (260).

Стриктният гликемичен контрол също остава спорен. Скорошно проучване, с помощта на микродиализа, разкри, че високите системни нива на кръвна захар може да се асоциират с ниски локални мозъчни нива на глюкоза (127). Следователно агресивната инсулинова терапия може да доведе до мозъчна глюкопенична метаболитна криза.

Храненето на пациента се осъществява по възможност пер ос при запазени рефлексии. При необходимост се поставя назо-гастрална сонда (НГС), като храненето започва с малки тестови дози в полуседнала позиция на пациента, с проверяване на резидуален гастричен обем на всеки час за превенция на аспирационен синдром. Употребяват се и лаксативни медикаменти. Тотално парентерално хранене се прилага само в краен случай (346).

Препоръчва се контрол на систолното артериално налягане до 160 mmHg преди обтуриране на аневризмата (57). След това може да се индуцира хипертензия със систолно налягане до 200 mmHg (1) за превенция и терапия на вазоспазъм в условията на нарушена авторегулация (61).

Епилептични пристъпи могат да настъпят по всяко време, но честотата им е най-голяма в ранния период след АСАК. Профилактична антиепилептична терапия не се препоръчва, тъй като някои проучвания показват по лош изход при профилактирани, отколкото при непрофилактирани пациенти (281).

Фебрилитетът в острата фаза на АСАК има негативен ефект върху изхода. Едно ретроспективно проучване доказва, че активното третиране и избягване на хипертермия е свързано с подобрене на прогнозата (21). Разработени са температурни сензори, част от интравентрикулни катетри, мониториращи мозъчната температура, която може да се различава значително от системната (247).

ИКХ след АСАК може да се дължи на мозъчен оток, интракраниален хематом, хидроцефалия, интравентрикуларен кръвоизлив, РМУ, рецидивно кървене или късна мозъчна исхемия (129). Мониторинг на ИКН се осъществява най-често с помощта на интравентрикуларен дренаж, който може да се държи отворен или затворен в зависимост от нуждата за дрениране на ЦСТ. Стремелът е да се поддържа ИКН под 20 mmHg, а МПН, като функция на средното артериално налягане и ИКН, над 60 mmHg (293). Стандартната терапия за лечение на ИКХ е взимствана от съответното лечение при травматична мозъчна увреда - оптимизиране на мозъчния венозен отток, прилагане на контролирана хипервентилация, седация и аналгезия, дрениране на ЦСТ и хирургично дрениране на пространство-заемащи интрацеребрални хематоми (324). Като следващо ниво в борбата с високото ИКН е приложение на манитол и хипертонични разтвори на NaCl, терапевтична хипотермия, барбитурова кома и декомпресивна краниектомия (324).

Повишеното ИКН след АСАК, рефрактерно на приложената терапия, води до повишен морталитет и лош изход от заболяването (311). Липсва обаче



единен консенсус по отношение на мерките за борба с ИКХ след АСАК (57). Dexamethasone е широко използван кортикостероид за редуциране на менингеалното дразнене и за намаляване на интра- и постоперативния мозъчен оток. Данните от проучванията за приложението на кортикостероиди при АСАК не съобщават за позитивен ефект (96).

АСАК може да бъде асоцииран с тежки системни компликации като неврогенна стрес кардиомиопатия или неврогенен белодробен оток (312). При 21 % от пациентите може да се наблюдават повишени сърдечни ензими или ЕКГ промени (249). Скорошен мета-анализ открива връзка между сърдечните усложнения при АСАК и риска от смърт, късни исхемични нарушения и лош изход (344). Едно ретроспективно проучване открива белодробни усложнения, включително пневмония и белодробен оток, при 22 % от пациентите (103). Сърдечните и белодробните усложнения остават важен фактор за изхода на пациентите с АСАК.

До оперативното лечение пациентите се третират консервативно.

Рецидив на АСАК е едно от най-тежките усложнения, което настъпва в най-голям процент от случаите в първите часове и дни след първичното кървене. Следователно ранното интервениране на руптуриралата аневризма е от съществено значение, за да се предотвратят евентуално фаталните последици (57). До 1991 микрохирургичното клипсиране на аневризмите е било единствената възможна облитерация на мозъчната аневризма, след което Guglielmi предлага ендоваскуларен подход със спирали (detachable coils) (232). С развитието на двата терапевтични подхода алгоритъмът за определяне на пациентите и аневризмалните характеристики, подходящи за всеки отделен подход, непрекъснато търпи промени. Въпреки че в нашето клинично проучване не са включени ендоваскуларни пациенти, а само микрохирургични, за пълнота на обзора ще бъдат представени данните от някои проучвания,

сравняващи изхода от двата метода. Най-голямото мултицентрово рандомизирано проучване сравняващо двата подхода е ISAT (International Subarachnoid Trial), което включва 2143 пациента с АСАК от 42 неврохирургични центъра (229). За да бъдат включени в проучването, специалистите трябва да бъдат единодушни, че пациентът може да бъде лекуван еднозначно и по двата метода, което повлиява значително подбора на включените пациенти и съответно получените резултати. Обявените едногодишни резултати са значително намаление на смъртността и инвалидността при лекуваните с ендоваскуларни техники - 24%, докато съответният процент при микрохирургията е 31%. Тази разлика се дължи основно на по-ниския процент на инвалидност сред оцелелите при ендоваскуларния подход (16% при койлинг, 22% при клипсиране), което поне частично се дължи и на по-високия процент на технически усложнения при краниотомииите - 19% спрямо 8% при койлинг, и по-дългото времетраене на микрохирургичната интервенция (24). Рискът от епилепсия и когнитивен спад е значително по-нисък отново при ендоваскуларната група, но при тях рискът от късен рецидив е по-голям - 2.9% спрямо 0.9% при клипсираните.

Само 58% от койлираните аневризми са постигнали пълна облитерация спрямо 81% при клипсираните (229). Голямо ретроспективно проучване открива, че честотата за непълна облитерация при поставянето на спирали зависи значително от диаметъра на аневризмалната шийка и нейното дъно (232). Аневризмите под 3 mm се оказват предизвикателство с невъзможност за поставяне на спирали при около 5% от случаите, непълна облитерация при около 30% и по-висока честота на усложненията по време на процедурата (143). Честотата на пълна облитерация на аневризмата може да се повиши с поставянето на стент на мястото на аневризмалната шийка, който крие рискове най-вече от необходимостта за двойна антиагрегантна терапия за превенция на

артериален тромбемболизъм (257). Дали тези стентове с или без спирали ще бъдат по-добра алтернатива за терапия на сакуларните аневризми предстои да се докаже. Друг подход за повишаване на успеваемостта за пълна облитерация е поставянето на биологично активни пред чисто платинени койлинги (65). Все още липсват проспективни контролирани проучвания за тяхната ефективност (145). Пет годишният доклад на ISAT показва 11% смъртност сред ендоваскуларно третираните пациенти и 14% смъртност сред хирургичната група. Рискът за смърт в рамките на 5 години сред ендоваскуларната група е значително по-нисък (относителен риск 0.77, 95% CI 0.61-0.98;  $p=0.03$ ), но групата на независимите от чужда помощ пациенти не се различава значително при ендоваскуларно и микрохирургично третираните пациенти: 83% в ендоваскуларната група и 82% сред хирургичната група (228).

Микрохирургичните техники претърпяха значително развитие след публикуване на резултатите от ISAT с въвеждането на невромониторинг, интраоперативна видеоангиография (262) и по-добри байпас техники (186).

Поради наличието на предимства и недостатъци и при двете техники – ендоваскуларно и микрохирургично интервениране, усилията са насочени към определяне на групите пациенти, които имат преимущество при третирането със съответния подход. Въпреки недостатъчните все още данни повечето автори са съгласни, че аневризмите на *a.cerebri media* имат по-добър изход при хирургично третиране, а не при ендоваскуларно (33). Смята се, че възрастните пациенти биха били по-подходящи за ендоваскуларна облитерация, но данните са все още противоречиви (162). Пациентите с интрапаренхимен хематом над 50 ml показват подобрене в изхода при неговата евакуация, което е в полза на микрохирургичното лечение (275). От друга страна пациенти с вазоспазъм е по-добре да се третират ендоваскуларно (33). Пациентите с тежък АСАК и висока степен по Hunt и Hess, особено ако са възрастни, имат по-добра

прогноза при ендоваскуларно третиране (33). При аневризми на задната част от Вилизиевия кръг ендоваскуларните техники са по-подходящи. Едно проучване показва, че при койлинг на аневризма на a.basilaris морталитетът е 0.9%, а риска от настъпване на перманентни усложнения е 5.4% (34). Друго проучване при койлинг на аневризми на задната циркулация обявява резултати от 3.7% за морталитет и 9.4% за настъпили усложнения (204). При сравняване на двата метода за лечение на базиларна аневризма се установява 11% настъпване на лош изход при койлинг и 30% при клипинг (204), което насочва терапията на аневризми, засягащи задната циркулация предимно към ендоваскуларните техники. Проблемът с риска от непълна облитерация и възможността за реканализация налагат необходимостта от ангиографско изследване за проследяване на ефекта при койлинг (339).

Друго рандомизирано проучване сравняващо клипинг с койлинг на руптурирала аневризма - BRAT (Barrow's Ruptured Aneurysm Trial) , установява лош изход при 24 % от пациентите (mRS >2) след 1 година при приложена ендоваскуларна терапия, в сравнение с 34% лош изход при микрохирургична терапия. Публикуваните 3 годишни резултати на BRAT обаче не успяват да докажат статистически значимо преимущество на койлинга пред клипинга (314). Резултатите след 6 годишен период на BRAT не показват статистически значима разлика между двата подхода що се отнася за аневризми на предната циркулация, докато при аневризми, засягащи задната циркулация значително преимущество има койлинга. Наблюдава се и по-висок процент на непълна облитерация и нужда от повторна интервенция на аневризмата при койлинг, въпреки че не са регистрирани рецидивни кръвоизливи (315).

Натрупаните резултати от проучвания и препоръките за приложението на микрохирургичния или ендоваскуларния подход могат да бъдат обобщени по следния начин:

<b>Микрохирургичен подход</b>	<b>Ендоваскуларен подход</b>
Възраст под 40 години	Възраст над 70 години
Аневризми на a.cerebri media	Аневризми на задната циркулация
Широка шийка на аневризмата	По-тежко клинично състояние при приемането
Интрацеребрален и/или субдурален хематом, изискващ евакуация	Интервениране на аневризмата по време на вазоспастичния прозорец - 4-14 ден
	Съпътстващи заболявания

В случаите, когато възстановяването на пациента изглежда малко вероятно, поради крайно тежкото състояние при приемането или поради кардиопулмонални усложнения, лекуващия екип може да не подложи пациента на интервениране на аневризмата. Това решение се взема, когато рисковете от съответната интервенция са повече от евентуалните ползи. В този случай се продължава с консервативното лечение до стабилизиране на състоянието на пациента и възможно интервениране на аневризмата. Според едно ретроспективно проучване вероятността за постигане на добър изход при пациенти с тежки степени на АСАК може да достигне до 26 % при максимално инвазивна терапия (366).

## 10. Невропротективни стратегии

КИД остава едно от най-тежките усложнения, което допринася за болестността и смъртността след АСАК. До скоро като основна причина за КИД се приема спазъма на проксималните мозъчни съдове, който се наблюдава при около 2/3 от пациентите (279). В действителност ангиографският мозъчен вазоспазъм допринася за КИД, развитие на мозъчен инфаркт и лош изход от АСАК (15). Същесвуват обаче и несъответствия между тежестта на вазоспазъма и тежестта на клиничната симптоматика, между клиничната симптоматика и засегнатата съдова зона (243). Нови данни показват, че освен вазоспазъм съществуват и морфологични съдови промени включващи гладкомускулна и ендотелна пролиферация (30). Въпреки множеството клинични проучвания, много малък прогрес е постигнат относно фармакологичната профилактика и терапията на КИД, както и за подобрене на функционалния изход от това усложнение. По настоящем единствената фармалкологична терапия, която демонстрира подобрене на изхода от АСАК е nimodipine - дихидропиридинов тип блокер на калциевите канали (253), който обаче не показва намаление на ангиографския вазоспазъм. Много центрове, водени от краткотрайното подобрене на вазоспазъма, използват интраартериална администрация на nicardipine или други гладкомускулни релаксанти, въпреки липсата на доказателства за дългосрочно подобрене в изхода (99).

Освен терапевтичните интервенции, насочени към редуциране на вазоспазъма, се изследват и редица други невропротективни стратегии.

Мета-анализ относно приложението на tirilazad, аминостероид, който намалява липидната пероксидация, демонстрира намаление на съдовия вазоспазъм, но не и подобрене в клиничния изход (147).

Магнезиевият сулфат и clazosentan, ендотелин рецепторен антагонист, не показват убедителни данни за подобрене на изхода от АСАК като израз на невропротективен ефект (219).

При много клинични проучвания се наблюдава дисоциация между ангиографски регистрираните промени във вазоспазъма и реалното подобрене в изхода от заболяването (222).

В допълнение на съдовите промени асоциирани с КИД има и редица други механизми на мозъчна увреда след АСАК, към които могат да се насочат терапевтичните усилия. След аневризмалната руптура се наблюдава остра мозъчна увреда от механична компресия на мозъчната тъкан, вторична исхемия, дължаща се на хипоперфузия, поради повишеното ИКН (47). Деструктивният ефект на тези ранни събития може да бъде намален чрез навременна борба с ИКХ, приложение на медикаменти за прекъсване на исхемичната каскада от ексцитотоксичност и невронален калциев инфлукс. Новата концепция за РМУ като основа за КИД насочва към разработването на нови стратегии за борба с микроваскуларната дисфункция - ендотелна дисфункция, тромбоцитна агрегация, микротромбообразуване и микроемболизация (46). За съжаление обаче проучванията с антикоагуланти и антиагреганти имат ограничен успех (341, 367).

Друг патогенетичен механизъм на РМУ, който привлече научното внимание, е ВКД (вълна на кортикална деполаризация) (79). Нормалният съдов отговор при това състояние е вазодилатация и хиперемия. При мозъчната увреда от АСАК се наблюдава парадоксална вазоконстрикция и развитие на разпространяваща се кортикална исхемия. Въпреки че механизмите не са напълно установени, доказани са повишена активност на ендотелин-1 (78) и редуцирана Na/K АТР-азна активност (223) и намалено образуване на NO (77). Всичко това довежда до вазоконстриктивен отговор на мозъчните съдове и

развитие на исхемични увреди в чувствителните тъканни зони. При тези условия отново блокерите на калциевите канали, като nimodipine, блокират частично ВКД и спомагат за възстановяване на по-физиологичния вазодилатативен отговор (78).

В процес на проучване са медикаменти, насочени към нормализиране на невроналната и глиална функция. Levetiracetam е антиконвулсивен медикамент, насочен към пресинаптичен невронален везикулен протеин, който изглежда намалява вазоспазъма и подобрява изхода при експериментални модели на АСАК (354).

Натрупаните в последните години данни за патогенетични и патофизиологични механизми на мозъчна увреда след АСАК дават възможност за насочени и навременни реанимационни мероприятия и при постоперативни пациенти. Възможността за мониториране и наблюдаване на ефекта от терапевтичните интервенции е възможно и достъпно в много отделения. Широко навлязла в практиката е мозъчната оксиметрия (INVOS) и възможността за нейното подобрене чрез хемодинамични интервенции и вентилаторно подпомагане. Експериментални модели показват, че мозъчната хипероксия може да подтисне мозъчната деполаризация (32).

## **11.Изход след САК**

Две основни стратегии са обособени в цялостното лечение на пациентите с АСАК - рано облитериране на руптуриралата аневризма и прилагането на агресивно невроинтензивно лечение. Съвременните протоколи за невроинтензивни грижи са насочени към третиране на самия кръвоизлив и превенция и борба с настъпилите усложнения. Прилагат се всички съвременни стратегии на интензивното лечение за намаляване на риска за развитие на



вторични исхемични промени (117). С развитието на ендоваскуларните техники стана възможно интервенирането на пациенти, които са в тежко клинично състояние и/или в напреднала възраст (229).

Въпреки въведените нови методи за лечение на АСАК, смъртността все още остава висока. Тя варира в много широки граници - между 8-67% (241). Според публикуваните епидемиологични данни средната смъртност за САЩ е около 32%, за Европа – 43-44%, за Япония - 27% (241). Повечето от тези проучвания обаче не включват оценка на извънболничната смъртност. Това е важно уточнение, тъй като данните за намаляване на смъртността от това заболяване са на база оценка предимно на хоспитализирани пациенти. Редица проучвания съобщават тенденция за намаляване на смъртността от АСАК в добре развитите индустриализирани държави през последните 25 години, което вероятно се дължи на подобрене в диагностичния и терапевтичния алгоритъм (241, 318). Средната възраст на пациентите с АСАК се повишава, което има негативно влияние върху изхода (241). Половите и расовите различия оказват влияние, като според някои проучвания смъртността сред жените е по-висока (152), както и сред чернокожите и индианците (18). Друго проучване не открива разлика в изхода между половете (122).

Усложненията, които настъпват след АСАК - рецидив, хидроцефалия, вазоспазъм и КИД, са едни от най-важните причини за смърт или лош изход сред хирургичните и нехирургичните пациенти с руптурирала аневризма (130). Познаването на рисковите фактори за възникването на тези усложнения може да повлияе лечението и изхода от това заболяване.

Ако руптуриралата аневризма се остави без дефинитивно лечение, около 1/3 от преживелите първичния кръвоизлив пациенти ще загинат от повторно кървене в рамките на 6 месеца (254).

Ранното дефинитивно лечение на руптуриралата аневризма (в рамките на 72 часа след иктуса) при пациенти с добър клиничен статус при приемането предотвратява рецидивното кървене и води до значително по-добра прогноза (320). Според едно проучване за рецидивно кървене след АСАК (Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study) кръвоизливи III и IV степен по скалата на Fisher са с висок риск за настъпване на рецидив в рамките на първите 24 часа след иктуса. За да се предотврати един рецидив в първите 24 часа трябва да се облитерират 15 аневризми, което определя възможно най-ранното интервениране на руптуриралата аневризмата като вариант за намаляване на рецидивите в първите 24 часа и подобряване на изхода (345). Анализ на литературата определя ранното оперативно лечение (до 3 ден след иктуса) при пациенти в добро клинично състояние като най-благоприятно по отношение на добрия изход (63). Според други данни рискът за настъпване на лош изход е най-висок при провеждане на оперативно лечение след 10-ти постиктален ден в сравнение с проучваните по-ранни периоди (72).

При пациентите с лош клиничен статус при приемането често се наблюдава остра мозъчна увреда, причинена от общомозъчен оток, който може да е асоцииран с интрацеребрален кръвоизлив (196), остра хидроцефалия или интравентрикуларен кръвоизлив (138), микроциркулаторни промени с намалена мозъчна перфузия (355) и повишено ИКН (129). Клиничната презентация на тежките степени на АСАК може да бъде от кома (с или без данни за мозъчно вклиняване) (321) до неврогенни сърдечни и белодробни нарушения или мултиорганна недостатъчност(355). При тези тежки клинични презентации прилагането на индивидуално лечение е от съществено значение за подобряване на състоянието и постигане на добър изход (134, 333). Някои научни доклади съобщават за добър изход при ранната аневризмална облитерация при тежки степени на АСАК, като решението за това кога и каква

интервенция да се приложи е от съществено значение, имайки предвид високата честота на тежка инвалидизация и смъртност (184). Данните от проучванията, които са проведени предимно сред пациенти с добър клиничен статус, предполагат, че пациенти с тежки степени на АСАК вероятно имат по-добра прогноза при третиране с ендоваскуларни техники, отколкото с микрохирургични (229). Съществуват различни терапевтични техники при пациенти с тежък клиничен статус – клипинг, койлинг, агресивна терапия на острата хидроцефалия или интравентрикуларен кръвоизлив и без аневризмална облитерация, т.е. да се приложи консервативно лечение. Все още има противоречия кой подход е най-подходящ за постигане на благоприятен изход при тези тежки степени на АСАК. Според едно мултицентрово ретроспективно проучване пациенти с V степен на АСАК по WFNS и мозъчно вклиняване често са подложени на ранна операция в рамките на първите 24 часа след иктуса, като не се наблюдава значителна разлика в развитието на постоперативни усложнения и изход в сравнение с подобни пациенти при отложена интервенция след 24 час. По-младите пациенти с кръвоизливи IV степен по WFNS, липса на интравентрикуларен кръвоизлив, липса на мозъчно вклиняване и при аневризми на а. cerebri media са с по-добър шанс за добър изход при интервениране до 24 час (372).

Изходът от АСАК се определя от множество фактори. Въпреки че по-голямата част от тях са налични по време на приема в болницата и са непроменливи, съществено влияние оказват и фактори, които се развиват по време на хоспитализацията и могат да бъдат повлияни чрез приложеното лечение. От една страна са настъпилите усложнения след АСАК- рецидив, хидроцефалия, вазоспазъм, КИД и др. От друга страна са асоциираните с терапевтичните интервенции фактори - усложнения в резултат на микрохирургично, ендоваскуларно лечение и консервативно лечение.

Съществуват и усложнения, свързани с продължителния леглови престой (133, 156, 164).

Най-важният прогностичен индикатор е тежестта на клиничната презентация, който може да бъде оценен със скалите на Hunt и Hess или WFNS (359). Друг основен предиктор за лош изход е настъпването на рецидив на кръвоизлива. Според проучване на Stein et al. предиктори за лош изход след спонтанен САК са високи степени по скалата на Hunt и Hess, наличие на мозъчен инфаркт на КТ, рецидив, хидроцефалия и нива на хемоглобин  $<110$  mmol/l по време на болничния престой (319). Фактори, които доказано имат отношение към лошата прогноза са напреднала възраст на пациента, тежки съпътстващи заболявания, общомозъчен оток на КТ, интравентрикуларен и интрацеребрален кръвоизлив, симптоматичен вазоспазъм, късен мозъчен инфаркт (особено множествени), хипергликемия, фебрилитет, анемия, системни усложнения като пневмония и сепсис (54, 164, 282, 312). Тежките съпътстващи заболявания, като АХ и ЗД, също влияят върху лошия изход от АСАК (17). Някои фактори, охарактеризиращи аневризмата, като нейната големина, локализация, конфигурация, могат да увеличат риска за перипроцедурни усложнения и да повлияят цялостната прогноза (255).

Малко са проучванията по отношение на предикторите за добър изход след САК. Според едно проучване много добър изход след САК (mRS-0-1) може да се очаква при пациенти в добро клинично състояние при приемането, при липса на интрацеребрален хематом, при липса на мозъчен инфаркт от проведените образни изследвания и при липса на кръвопреливане по време на болничния престой (252).

Изучава се ролята на биомаркерите за оценка и прогноза на изхода от АСАК. Някои проучвания показват, че нивата на катехоламини в ЦСТ са повишени при пациенти, при които АСАК ще бъде фатален или ще имат тежка

степен на инвалидизация (231). Повишените серумни нива на протеин S100 също се асоциират с лош изход от заболяването (305). Самият иктус на АСАК може да предизвика хипергликемия като стресов отговор, кардиопулмонални усложнения, повишена активност на коагулационната каскада, които са рискови фактори за лош изход (74, 156).

Провеждането на лечение в големи центрове с възможност за неврохирургична и ендоваскуларна терапия е свързано с по-добра прогноза (150).

Наличните популационни анализи предоставят далеч по-малко информация относно функционалния изход от заболяването. Съобщават се стойности между 8 и 20% за нуждата от постоянна помощ сред оцелелите от АСАК при използването на mRS (241). В около 50% от пациентите се постига добро възстановяване -  $mRS \leq 3$  (133). Данните от ISAT също са сходни с 12% от пациентите имащи значителни ежедневни рестрикции (mRS-3) и 6.5% функционално зависими пациенти (mRS-4-5) 1 година след АСАК.

Скалите за оценка на изхода от заболяването не са достатъчно чувствителни относно когнитивните нарушения, поведенчески промени, социална приспособимост и така те остават недооценени при оценка на качеството на живот и изхода от АСАК. Множество проучвания наблягат на значителните когнитивни нарушения, които въпреки че се подобряват след първата година (291), все пак се срещат при около 20% от пациентите и се свързват с по-лошо функционално възстановяване и качество на живот (316). Те често се съпътстват и с промени в настроението като депресии, раздразнителност, умора и нарушения на съня (10). Скалите за оценка на качеството на живот могат да бъдат полезни при комплексната оценка на пациенти, които са функционално възстановени (224). Поведенчески и психологически трудности, слаба физическа и психическа издръжливост са

част от факторите, които възпрепятстват завръщането на иначе назависими пациенти към предишната работа и ежедневни дейности (10). Според едно проучване пациентите с данни за КИД по време на болничния престой имат 5 пъти по-висок риск да страдат от умерен или тежък невропсихологически дефицит в сравнение с пациентите без исхемични усложнения (322).

В литературата се откриват много малко данни относно пациентите с АСАК, които са подложени само на консервативно лечение. Според едно проучване относно дългосрочния изход от АСАК само 414 пациента от общо 4228 за 27 годишен период се подложени на консервативно лечение и 89 % от тях са починали в рамките на 1 годишен период. 46 пациента са били живи след 1 година от иктуса на АСАК. Пациентите, подложени на консервативно лечение, са с тежки степени на АСАК по Hunt and Hess и имат по-голяма честота на фатално рецидивно кървене (136).

Дефинитивното лечение при пациенти с тежки степени на САК остава спорен въпрос, поради високата степен на смъртност и инвалидизация сред оцелелите. Според едно проучване смъртността при тези пациенти достига до 67%, а само 25% имат добър изход (138). В последните години няколко проучвания съобщават за подобряване на изхода при тези пациенти с прилагане на ранна облитерация на аневризмата и агресивна интензивна терапия (120). Лошият изход при неоперираните пациенти с тежки степени на САК се определя до голяма степен от немодифицируеми фактори като възраст, количество кръв от КТ, ниво на съзнание при приемането и левкоцитоза (328). Според друго проучване освен немодифицируемите фактори и хипергликемията при приемането има негативен ефект върху изхода (227).

Значително по-добър изход се наблюдава сред пациентите със САК с неясна етиология. Смъртността при тези пациенти достига до 15% (11, 168). Според Greebe et Rinkel не се наблюдава разлика в смъртността при пациенти

с перимезенцефален кръвоизлив в сравнение с цялата популация (115). Друго проучване сред пациенти със САК, при които не е доказана съдова патология, смъртността през първата година е повече от 4%. Добър изход е постигнат при 94% от пациентите (GOS 4-5) (259).

Развитието на съвременните невроинтензивни мероприятия, невромониторинг и въвеждането на нови методи за интервениране дават възможност за проследяване и модифициране на редица рискови за настъпването на лош изход фактори и подобряване на общия изход от САК.

Въз основа на направената подробна литературна справка може да се каже, че данните за факторите, оказващи влияние върху настъпването на усложнения след САК и изхода от заболяването, са противоречиви, което ни даде основание за провеждане на проучване в българска кохорта от последователни пациенти със спонтанен САК.

### **III. Цел и задачи**

#### **1. Цел:**

Да се определят рисковите фактори за настъпване на усложнения след САК – рецидив, хидроцефалия, вазоспазъм и КИД. Да се определи изхода от заболяването при пациенти с недоказана аневризма, които са подложени на консервативно лечение и факторите, влияещи върху него. Да се определи изхода при пациенти с доказана аневризма, които са подложени на микрохирургично клипсиране на руптуриралата аневризма и да се определят факторите, влияещи върху настъпването на лош изход.

#### **2. Задачи:**

- 2.1.** Да се опишат основните характеристики на изследваната група пациенти и характеристиките на настъпилия кръвоизлив, проведените диагностични и терапевтични мероприятия и настъпилия изход.
- 2.2.** Да се проучат рисковите фактори, влияещи върху настъпването на усложнения след САК (рецидив, хидроцефалия, вазоспазъм и КИД) по време на консервативния период за цялата група пациенти със САК.
- 2.3.** Да се определят рисковите фактори, влияещи върху настъпването на усложнения след САК по време на консервативния период за групата пациенти без доказана аневризма.
- 2.4.** Да се проучат рисковите фактори, влияещи върху настъпването на усложнения след САК по време на консервативния период за групата пациенти с доказана аневризма.
- 2.5.** Да се проучат рисковите фактори, които влияят върху изхода от заболяването при провеждане на консервативно лечение при пациенти с недоказана аневризма.



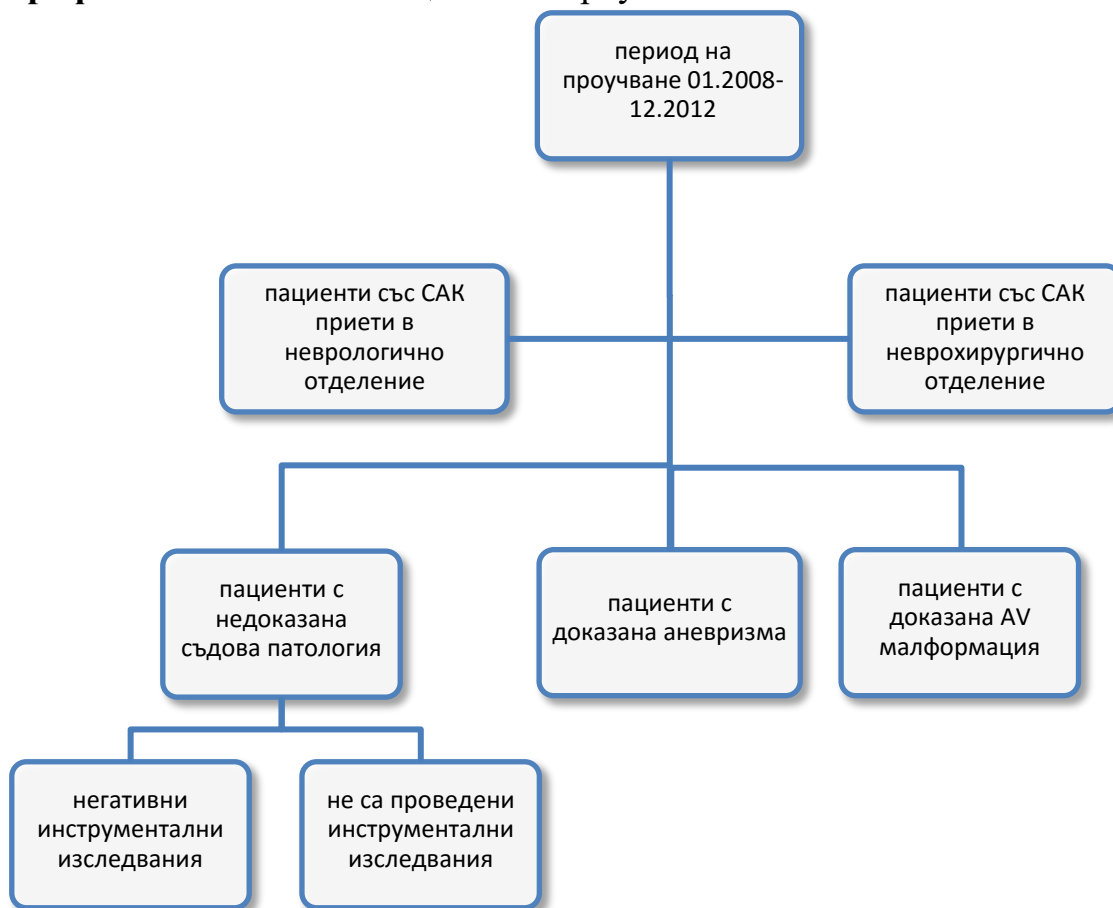
- 2.6.** Да се определят рисковите фактори за настъпване на лош изход след проведено оперативно лечение при пациенти с доказана аневризма.
- 2.7.** Да се определи ранната смъртност след проведено консервативно и хирургично лечение при пациенти със САК.
- 2.8.** Да се предложи въпросник за бързо, точно и акуратно събиране на информация относно характеристиките на пациент със САК, проведените диагностични мероприятия, терапия и изход от заболяването.
- 2.9.** Да се потвърди ефективността на приложения диагностичен и терапевтичен алгоритъм.

#### IV. Клиничен контингент и методи

##### 1. Клиничен контингент

Проучването се проведе при 274 последователни пациенти с доказан САК, приети в клиника по неврология и клиника по неврохирургия към УМБАЛ “Царица Йоанна“ за периода между 01.2008 и 12.2012 год. Изключени са пациентите с травматичен САК и възраст под 18 години. Събирането на информация за пациентите се извърши при спазване на правилата за конфиденциалност, а последващата обработка беше анонимна (графика 1).

Графика 1. Включени пациенти в проучването



## **2. Методи на изследване**

### **2.1 Документални методи**

За целите на настоящия дисертационен труд е прегледана подробно основната и придружаващата медицинска документация с цел регистриране на съпътстващи заболявания и провеждане преморбидно лечение. Проучени са основните документи – история на заболяването, епикризи, ЕКГ записи, проведени образни изследвания и техните разчитания, данните от проведени консултативни прегледи и резултатите от лабораторни и ликворологични изследвания.

Според датите от приемните документи, пациентите са разделени по месец на хоспитализация. Допълнително са отбелязани дните престой в неврологична клиника (дни-Н), дни престой в неврохирургична клиника (дни-НХ), общо дни болничен престой и дни до провеждане на оперативно лечение (дни до ОЛ).

### **2.2 Демографски данни**

Изследвани са две основни демографски характеристики – възраст и пол на пациентите. Възрастта е посочена като конкретна стойност, но за целите на статистическия анализ пациентите са разделени на групи под 65 годишна възраст включително и над 65 годишна възраст.

## 2.3 Клинични методи

Разгледана е подробно анамнезата, неврологичния и соматичен статус.

От анамнестичните данни, внимание се обърна на началото на оплакванията и извършваната ежедневна дейност по време на първите симптоми. От данните за минали заболявания се регистрира наличието на съпътстваща АХ, исхемична болест на сърцето (ИБС), предсърдно мъждене (ПМ) и провеждана терапия с антикоагуланти, ЗД и наличие на кистични образувания на вътрешни органи. Регистрират се минали ЧМТ и преживян в миналото САК. Даните за други минали и съпътстващи заболявания с по-малка честота също са отбелязани – миокарден инфаркт, състояние след исхемичен мозъчен инсулт, хронична бъбречна недостатъчност, състояние след хеморагичен мозъчен инсулт, язвена болест на стомашно-чревния тракт, хронична обструктивна белодробна болест, сърдечна недостатъчност, кардиохирургични интервенции, съдови заболявания, мозъчен тумор, заболявания на щитовидната жлеза и преживян белодробен тромбемболизъм. Анамнестичните данни за вредни навици на пациента, като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол, също се вземат под внимание..

От страна на сърдечно-съдовия статус са регистрирани систолно и диастолно кръвно налягане в mmHg при приемането в болницата (АН-с1 и АН-д1) и последващи обичайни стойности по време на консервативното лечение (АН-с2 и АН-д2), както и ЕКГ данни за ритъмна патология.

От неврологичният статус се регистрираха ниво на съзнание при приемането, тежест на кръвоизлива и наличие на двигателен дефицит при приемането.

Състоянието на пациента и нивото на съзнание при приемането е оценено с GLCS (табл.1).

**Табл. 1: Glasgow-Liege Coma Scale (GLCS):**

Отваряне на очи	4.отваряне на очи спонтанно 3.отваря очи при повикване 2.отваря очи при болкова стимулация 1.не отваря очи
Словесен отговор	5.ориентиран 4.объркан 3.неадекватен 2.неразбираем 1.няма отговор
Моторен отговор	6.подчинява се 5.локализира 4.отдръпва 3.абнормна флексия 2.абнормна екстензия 1.липсва двигателен отговор
Мозъчно-стволови рефлекс	5.фронтно-орбикуларен рефлекс 4.вертикален окуло-цефален рефлекс 3.зенична реакция на светлина 2.хоризонтален окуло-цефален рефлекс 1.окуло-кардиален рефлекс 0.липсват мозъчно-стволови рефлекс

Максималният брой точки при използването на скалата е 20т. За целите на анализа пациентите са разделени в две групи: в добро клинично състояние при приемането –  $GLCS \geq 15$  т. и в лошо клинично състояние при приемането –  $GLCS < 15$  т.

Допълнително се отбелязва наличието или липсата на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането. Наличието на лека пареза е оценена с 1, умерено тежка пареза с 2 и наличието на плегия с 3. Липсата на двигателен дефицит е 0.

Тежестта на кръвоизлива е определена със скалата на Hunt и Hess от I до V степен (табл.2). За стадирането на някои пациенти, подложени на оперативно лечение на неруптурирала аневризма, се използва допълнително

модифицираната скала на Hunt и Kosnik, където има включена степен 0 за диагностицирана неруптурирала аневризма. В момента на хоспитализацията пациентите със степен 0 не са имали данни за остър кръвоизлив.

Според тежестта на кръвоизлива пациентите са разделени на две групи - лека степен на САК, включваща Hunt и Hess $\leq$ II степен и група на тежък САК –Hunt и Hess $>$ II степен.

**Табл. 2.** Скала за оценка на тежестта на САК по Hunt и Hess

Степен	Критерии
I	Асимптоматичен пациент или наличие на минимални главоболие или вратна ригидност
II	Средно или силно изразено главоболие, вратна ригидност, но без фокален неврологичен дефицит или парализа на ЧМН.
III	Нарушено съзнание, наличие на фокален неврологичен дефицит
IV	Ступор, наличие на средна до тежка хемипареза, пълна децеребрационна ригидност, вегетативни нарушения.
V	Дълбока кома, изявена децеребрационна ригидност, морибунден пациент.

**Забележка:** Наличието на тежки системни заболявания, като АХ, ЗД, системна атеросклероза, хронична пулмопатия, поставя пациента в следващата по-неблагоприятна категория. В нашата практика стадирането е без допълнително повишаване на степента на САК при наличие на тежки системни заболявания.

Изходът след САК е оценен при дехоспитализация на пациентите, с помощта на mRS. За пациентите без доказана съдова патология оценката е направена в края на проведеното консервативно лечение – mRS от 0 до 6. При пациентите с проведено оперативно лечение на доказана аневризма, оценката

е направена при дехоспитализация от неврохирургична клиника – mRS-ОЛ от 0 до 6 (табл. 3). Отбелязаха се евентуалните причини за настъпил летален изход.

Според mRS пациентите са разделени на две групи – с добър изход след САК, включваща пациенти с  $mRS \leq 3$  и с лош изход след САК – пациенти с  $mRS > 3$ .

**Табл. 3.** Модифицирана скала на Ранкин (mRS)

Степен	Симптоматика
0	Няма остатъчна симптоматика
1	Без значителна инвалидизация. Възможно изпълнение на ежедневните дейности, единични симптоми
2	Лека инвалидизация. Възможно самообслужване, но невъзможно изпълнение на всички предишни дейности
3	Умерена инвалидизация. Изисква помощ, но възможна самостоятелна походка
4	Умерено тежка инвалидизация. Невъзможно самостоятелно обслужване и невъзможна самостоятелна походка.
5	Тежка инвалидизация. Изисква постоянна грижа.
6	Смърт

## 2.4 Лабораторни методи

Рутинни лабораторни показатели.

При всички пациенти са изследвани стандартни кръвни показатели – пълна кръвна картина, биохимия, електролити и хемостаза. От лабораторните показатели се следят нивата на глюкоза в кръвта от първоначалните кръвни изследвания. За целите на проучването пациентите са разделени на две групи по отношение на наличието или липсата на повишени нива на кръвна захар. За наличие на хипергликемия се приемат стойности на кръвната глюкоза над 6.1

mmol/l. Пациентите с хипергликемия са разделени допълнително на групи - под 11.1 mmol/l и над 11.1 mmol/l. Стойността 11.1 mmol/l е избрана, тъй като се смята за прагово ниво за начало на инсулинова терапия според конвенционалния подход за терапия на хипергликемия в интензивната медицина.

Ликворологични изследвания.

При някои пациенти за потвърждаване на диагнозата САК е проведена ЛП и ликворна спектрофотометрия за регистриране на оксигемоглобин и билирубин.

## **2.5 Инструментални методи**

При пациентите са проведени изследвания за доказване на наличието на САК - нативен КТ на главен мозък, МРТ и/или ЛП. От разчитанията на проведените образни изследвания се отбеляза количеството кръв в субарахноидното пространство (масивни кръвоизливи), пробив на кръвоизлива във вентрикулната система, комбиниран САК с интрацеребрален хематом, наличие на мозъчен оток и данни за хидроцефалия. В зависимост от състоянието на пациентите са проведени допълнителни инструментални изследвания за диагностициране на причината за САК и определяне на локализацията на съдовата патология - конвенционална ангиография, КТА и/или МРА. При някои от пациентите са проведени повече от едно образно изследване, поради недостатъчна информативност на получените данни. От получените данни се регистрира наличната съдова патология и нейната локализация. Обработени са данните от проведени допълнителни образни изследвания при някои пациенти за диагностицирани на настъпили усложнения като исхемия и рецидив.



Пациентите са разделени на две групи според наличието или липсата на съдова патология. В първата група са включени всички пациенти със САК, при които е доказана мозъчна аневризма - АСАК. Пациентите с доказана АВ малформация са изключени от тази група. Втората група включва пациенти със САК, при които проведените изследвания не са успели да верифицират налична съдова патология и тези пациенти, при които тежкото клинично състояние не е позволило провеждането на допълнителни образни изследвания.

При някои болни за диагностициране развитието на вазоспазъм е проведен ДСГ на мозъчните съдове.

## **2.6 Стандартен диагностичен и терапевтичен алгоритъм.**

При всеки пациент с анамнестични данни и клинична симптоматика, суспектни за САК, е проведен нативен КТ на главен мозък. ЛП със спектрофотометрично изследване на ликвор е проведена при неубедителни или липсващи данни за кръвоизлив от КТ. При положителни данни за наличие на кръвоизлив в субарахноидното пространство се преминава към провеждане на допълнителни образни изследвания за диагностициране на причината за САК - КТА, МРА и/или конвенционална ангиография. При диагностициране на налична съдова патология, след консултация с неврохирург и при съгласие от страна на пациента и роднините, се преминава към оперативно лечение.

Пациентите са подложени на стандартен мониторинг и консервативно лечение по време на престоя в неврологична клиника (консервативен период на лечение). Важен етап е мониторирането на пациента – ЕКГ, АН, кислородна сатурация, ниво на съзнание, зенични реакции, фокален неврологичен дефицит и температура. През този период се препоръчва контрол на систолното артериалното налягане до около 160 mmHg (преди облитерация на

аневризмата). Поставя се задължително венозен източник. Следи се водно-електролитния баланс и електролити. Някои инвазивни манипулации, като интубация и провеждане на апаратна вентилация, се провеждат още по време на консервативното лечение. При нужда се поставя уретрален катетър и НГС. Борбата с болковия синдром е важен етап от консервативния период на лечение. Обезболяването се извършва с НСПВС (най-често paracetamol), metamizole и при нужда с опиати (tramal, fentanyl). При психомоторна възбуда се използват бензодиазепини (най-често midazolam). За превенция на вазоспазъм и КИД се започва терапия с nimodipine. При нужда се провежда противооточна терапия с диуретици (mannitol и furosemide). Превенция на дълбоки венозни тромбози и БТЕ се прави с фракциониран хепарин и ластични чорапи. Допълнителна медикаментозната терапия при пациентите със САК според нуждите е кардиотоници, антибиотици и антиконвулсива. При някои пациенти се провеждат лумбални пункции за борба с хидроцефалията.

Храненето на пациента се осъществява по възможност пер ос, а при необходимост и през НГС. При нужда се преминава към парентерално хранене. Включват се лаксативи. Спазва се режим на покой (Приложение 2).

## **2.7 Статистически методи**

### **Дескриптивна статистика:**

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група; относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността

### **Методи за проверка на хипотези:**

- Тест на Колмогоров - Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи;
- Тест на Ман-Уитни (Mann-Witney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално.
- Рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите, когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.
- Бинарна логистична регресия (Binary logistic regression) - за количествена оценка на факторното влияние върху изследваното събитие.

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

## V. Резултати

### 1. Клинико-демографски характеристики на включените пациенти

За периода 01.2008 до 12.2012 в анализа са включени общо 274 последователни пациенти със САК. Изследваните болни са на възраст между 19 и 88 години със средна възраст 53.2 (SD=14) години. От тях 153 болни (55.8%) са жени на средна възраст 55.4 (SD=13.9) години, а 121 болни (44.2%) са мъже на средна възраст 50.5 (SD=13.6) години. Минимална/максимална възраст при жените е 23 и 88 години, а при мъжете е съответно 19 и 87 години (табл.4). От всички пациенти със САК 227 (82.8%) са били на възраст под 65 години включително, а 47 (17.2%) са били над 65 годишна възраст.

За групата пациенти с АСАК средната възраст е 51.4 години (min/max 25 год/80 год). В тази група 106 (53.5%) са жени, а 92 (46.5%) са мъже. От всички пациенти с доказана аневризма 179 (90.4%) са били под 65 годишна възраст.

Средната възраст за групата пациенти без доказана аневризма е 59.9 години (min/max 19 год/88 год). В тази група 41 (60.5%) пациента са от женски пол, а 27 (39.7%) са мъже, като 40 (58.8%) от цялата група пациенти са били под 65 годишна възраст.

**Табл. 4.** Възрастово-полови характеристики на пациентите със САК

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Жени	153	55,8	55,4	13,9	23,0	88,0
Мъже	121	44,2	50,5	13,6	19,0	87,0
Общо	274	100,0	53,2	14,0	19,0	88,0

- 2. Разпределение на пациентите по месец на хоспитализиране**  
Пациентите са разпределени по месец, в който е настъпил иктуса на САК, за целия период на изследването (Фиг.1).

**Фиг. 1** Разпределени на пациентите по месец на иктуса на САК



Месец март е с най-голям брой пациенти със САК – 31, а месец септември е с най- малък брой – 11. През есенно-зимният период ( от септември до март) САК са получили 123 (44.9%) пациента, а през пролетно-летния период -151 (55.1%) пациента.

### **3. Придружаващи заболявания**

- 3.1. АХ** – от всички 274 пациенти със САК, 151 или 55.1% имат АХ като съпътстващо заболяване. При жените АХ се наблюдава при 89 болни (58.2%), докато от мъжете страдат 62 или 51.2%.

От групата пациенти с доказана аневризма (n=198) 101 пациента (51%) имат анамнеза за АХ, а от групата САК пациенти без доказана аневризма (n=68) АХ имат 48 (70.6%) (табл.5).

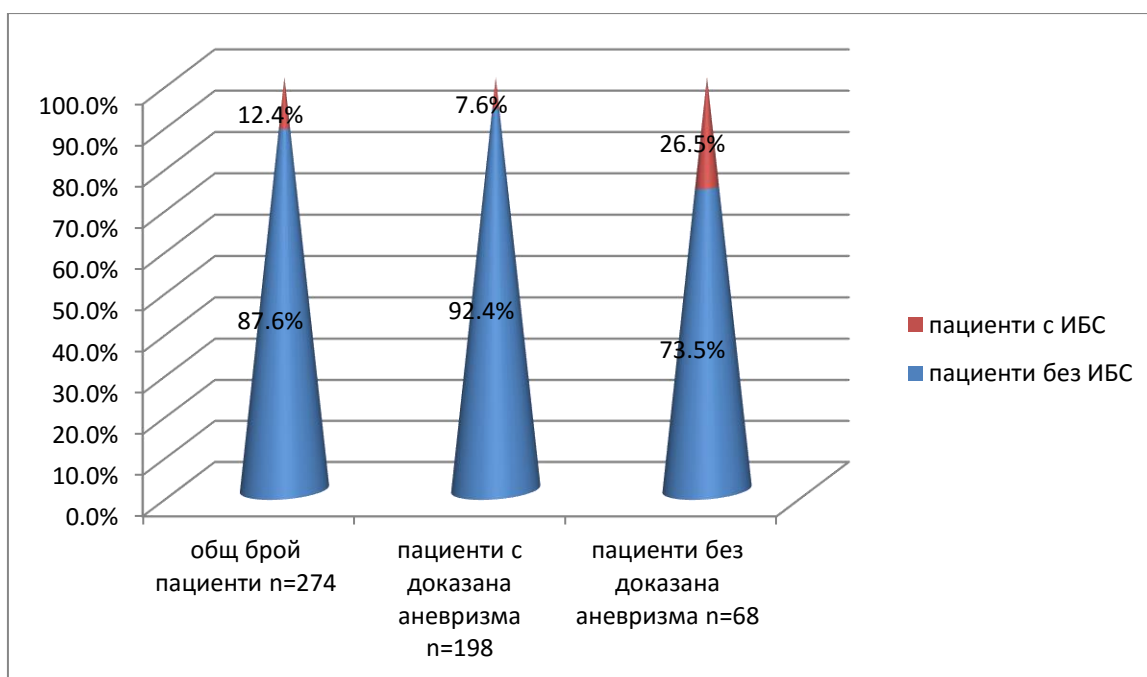
**Табл.5.** Разпределение на пациентите по наличието на АХ

N	С АХ	Без АХ
Общ брой пациенти N=274	151 (55.1%)	123 (44.9%)
Жени N=153	89 (58.2%)	64 (41.8% )
Мъже N=121	62 (51.2%)	59 (48.8%)
Пациенти с доказани аневризми (N=198)	101 (51%)	97 (49%)
Жени N=106	56 (52.8%)	50 (47.2%)
Мъже N=92	45 (48.9%)	47 (51.1%)
Пациенти без доказана аневризма (N=68)	48 (70.6%)	20 (29.4%)
Жени (N=41)	32 (78%)	9 (22%)
Мъже (N=27)	16 (59.3%)	11 (40.7%)

При 127 от всички пациенти (46.4%) се регистрират стойности на систолното артериално налягане при приемането над 140 mmHg с максимални стойности до 300 mmHg. При 82 от пациентите (29.9%) се регистрират стойности на диастолното артериално налягане при приемането над 90 mmHg с максимални стойности до 150 mmHg.

**3.2. ИБС** – ИБС е съпътстващо заболяване при 34 (12.4%) пациента от всички пациенти със САК. При пациентите с доказана аневризма, това придружаващо заболяване се регистрира при 15 (7.6%) пациента, а в групата без доказана аневризма - при 18 (26.5%) пациента (фиг.2).

**Фиг.2** Разпределение на пациентите по наличието на ИБС за цялата група пациенти със САК и отделно за пациентите с доказана и без доказана аневризма



**3.3. ПМ** и прием на индиректен антикоагулант - от всички пациенти 9 (3.3%) имат анамнестични данни за ПМ (присъпно и/или постоянно) - 2 пациента от групата с доказана аневризма (1% от групата с доказана аневризма) и 7 (10.3%) от групата без доказана аневризма. Общо 4 пациента, от тези с ПМ, приемат индиректен антикоагулант. Средната възраст на пациентите с ПМ е 76.7 год. От пациентите с ПМ 7 са имали ИБС. При всички е регистрирана хипергликемия при приемането >11.1

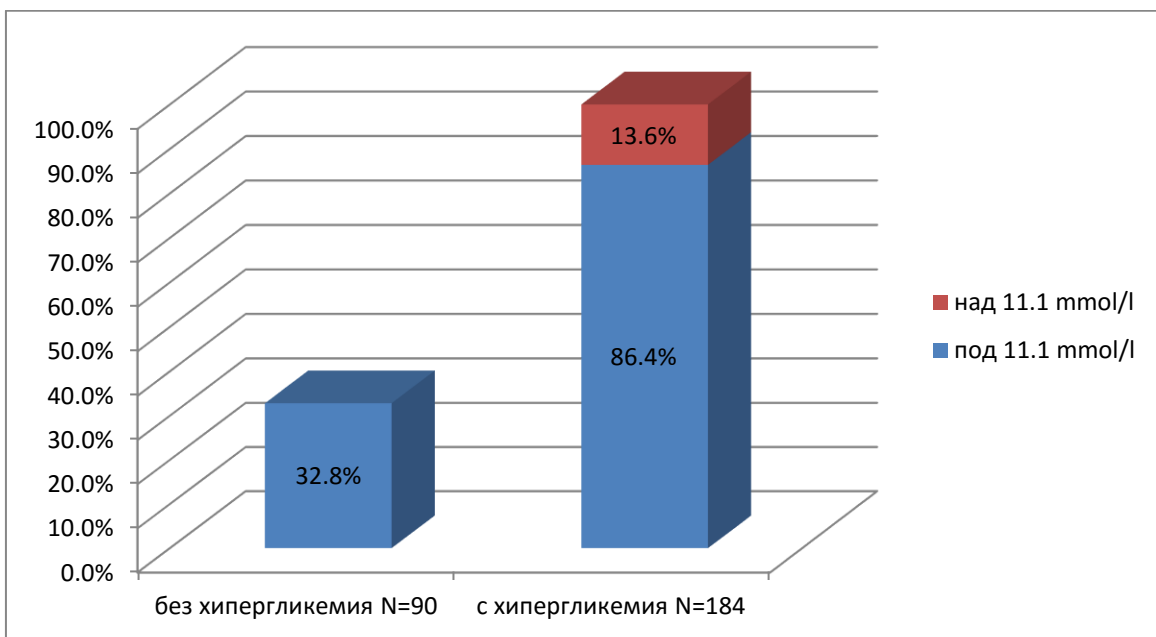
mmol/l. В добро състояние при приемането ( $GLCS \geq 15$ г.) са били 8 от тях. С лека степен на САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен) са били 4 пациента, с тежка степен (Hunt и Hess  $>$ II степен) – 5 пациента с ПМ. При един от тях САК е оценен като масивен, а при 3 пациента е регистриран пробив във вентрикулната система.

**3.4.3Д** - от изследваните пациенти при 12 или 4.4% имат данни за ЗД като придружаващо заболяване - 2 от групата с доказана аневризма (1%) и 10 (14,7%) от групата без доказана аневризма.

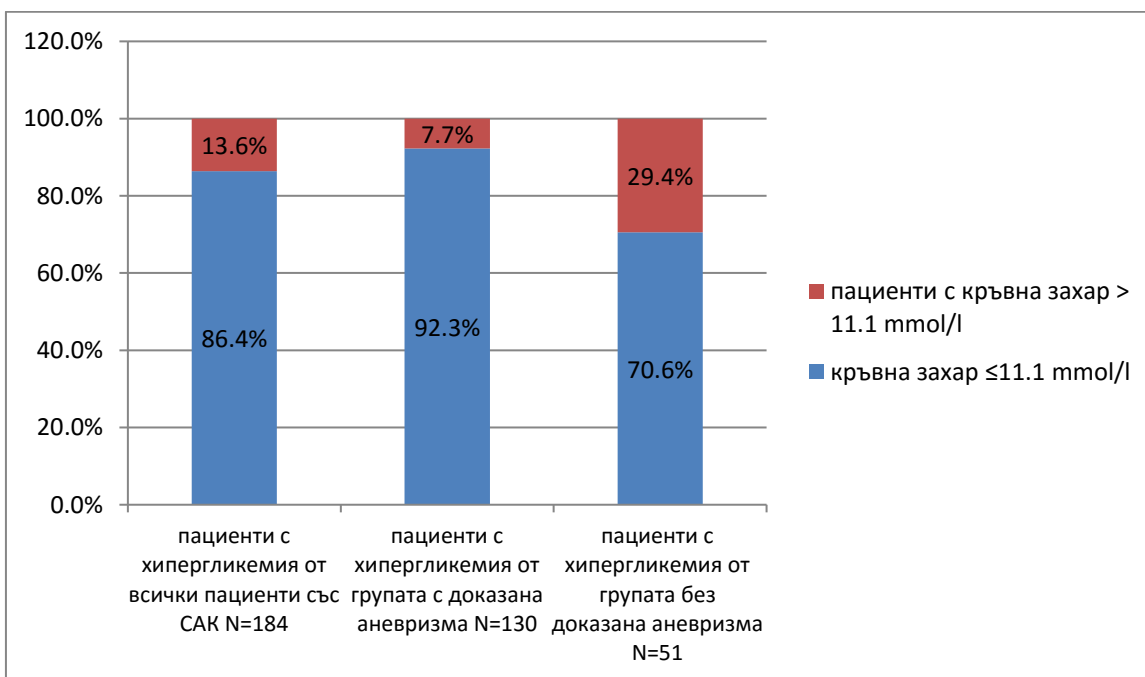
Хипергликемия (кръвна захар  $>6.1$  mmol/l) от лабораторните изследвания при приемането има при 184 пациента (67%). От тях 159 (86.4%) са с кръвна захар под 11.1 mmol/l, а 25 (13.6%) имат кръвна захар над 11.1 mmol/l (фиг.3). Разгледани отделно, в групата пациенти с доказана аневризма 130 (65.7%) имат хипергликемия - от тях 120 (92.3%) имат кръвна захар при приемането под 11.1 mmol/l, а 10 (7.7%) – кръвна захар над 11.1 mmol/l. От групата без доказана аневризма 51 пациента (75%) имат хипергликемия, като при 36 от тях (70.6%) се регистрира кръвна захар под 11.1 mmol/l, а при 15 (29.4%)- кръвна захар над 11.1 mmol/l (фиг.4).



**Фиг.3** Разпределение на пациентите по показател хипергликемия за цялата група пациенти със САК



**Фиг.4** Разделение на пациентите с хипергликемия на групи с кръвна захар над и под 11.1 mmol/l



**3.5.Налични други придружаващи заболявания.** В табл.6 са представени анамнестичните данни за всички други придружаващи заболявания на включените в проучването пациенти. Най-голям е процентът на преживелите САК пациенти – 5.8% или 16 пациента. При 14 от тях е доказана мозъчна аневризма.

**Табл.6.** Разпределение на пациентите по придружаващи заболявания общо за цялата група пациенти със САК

<b>Анамнеза за придружаващо заболяване</b>	<b>Брой пациенти N</b>	<b>% от всички пациенти със САК n= 274</b>
Миокарден инфаркт	5	1.8%
Състояние след ИМИ	8	2.9%
Състояние след САК	16	5.8%
ХБН	4	1.5%
Състояние ХМИ	3	1%
Анамнеза за язва на ГИТ	8	2.9%
ХОББ	4	1.5%
СН	3	1%
Съдово заболяване (васкулит,тромбофлебит)	1	0.4%
Мозъчен тумор	2	0.7%
Струма на щитовидна жлеза	4	1.5%
Тиреотоксикоза	4	1.5%
След БТЕ	1	0.4%
Състояние след сърдечно клапно протезиране	1	0.4%

ИМИ - исхемичен мозъчен инсулт; ХМИ - хеморагичен мозъчен инсулт; ХБН - хронична бъбречна недостатъчност; ГИТ - гастро-интестинален тракт; ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест; СН - сърдечна недостатъчност.

**3.6.** Анамнестични данни за налични съпътстващи кистични образувания на вътрешни органи - при 5 от пациентите (1.8%) има данни за кистични образувания на вътрешни органи, от тях двама имат кисти на бъбрек, двама на яйчник и един на черен дроб. При пациентите с доказани кисти на яйчник са диагностицирани аневризми на мозъчните съдове. При останалите пациенти с кисти на бъбрек и черен дроб не са проведени изследвания за доказване на мозъчно-съдова патология, поради крайно тежкото общо състояние.

**3.7.** Анамнестични данни за ЧМТ в миналото има при 6 пациента (2.2%). При един от тях е доказана АВ малформация, а при четирима има доказана мозъчна аневризма. При един пациент проведените изследвания не са доказали мозъчно-съдова патология.

#### **4. Вредни навици при пациентите със САК**

При 19 пациента със САК (6.9%) са регистрирани вредни навици, като 8 от тях съобщават за тютюнопушене, а 11 за злоупотреба с алкохол. Нито един пациент не съобщава за употреба на наркотични средства. От групата пациенти с доказана аневризма 6 (3%) от пациентите са пушачи, а 7 (3.5%) злоупотребяват с алкохол.

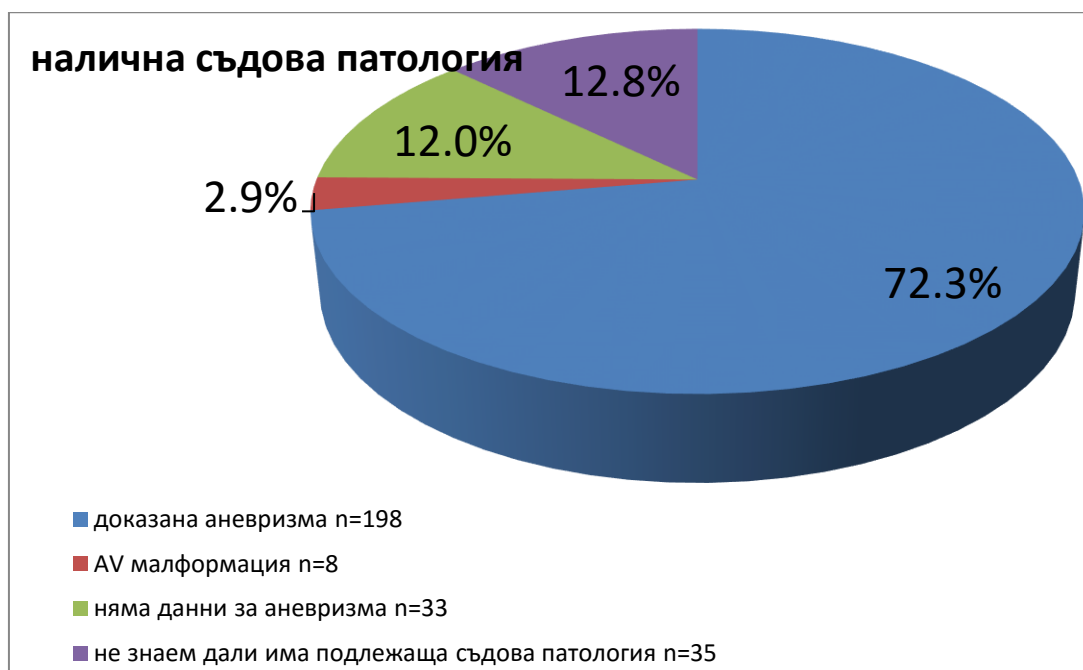
## 5. Анамнестични данни за стресов фактор по време на иктуса на САК

При 19 от пациентите със САК (6.9%) има информация за физическо натоварване или емоционален стрес по време на иктуса на САК. При 16 от тях се доказва мозъчна аневризма, един пациент има АВ малформация, а при двама болни не са проведени изследвания, поради крайно тежкото общо състояние.

## 6. Разпределение на пациентите по наличие на съдова патология

От общо 274 пациента с доказан САК, аневризма е открита при 198 (72.3%). При 8 болни (2.9%), като причина за САК, е диагностицирана АВ малформация. При 33 пациента (12%) проведените инструментални изследвания не доказват наличието на съдова патология. При други 35 болни (12.8%) не са проведени изследвания за установяване на причината за САК, поради ранна смърт, крайно тежко състояние или отказ от страна на пациента или роднини (Фиг.5).

**Фиг.5.** Разпределение на пациентите по диагностицирана патология на мозъчните съдове



От общо 198 пациента с доказана аневризма, 145 (73.2%) имат една аневризма, засягаща каротидната система, а 26 (13.1%) имат доказана повече от една аневризма, локализирана в предната част на Вилизиевия кръг. При 24 (12.2%) от пациентите се диагностицира аневризма, локализирана във вертебро-базиларната система, а 3 болни (1.5%) имат множествени аневризми, засягащи каротидната и вертебро-базиларната система (табл.7). Общо 87.8% от пациентите имат аневризми, локализирани в каротидната система.

**Табл.7.** Локализация на аневризмите по отношение на каротидна и вертебро-базиларна система

Локализация на аневризмата	Брой пациенти N	Процентно съотношение %
1. Аневризма на каротидната система	145	73.2%
2. Множествени аневризми на каротидната система	26	13.1%
3. Аневризма на вертебро-базиларната система	24	12.2%
4. Множествени аневризми на вертебро-базиларната и каротидната система	3	1.5%

В табл. 8 е представена локализацията на аневризмите за отделните мозъчни артерии. Най-многобройни са аневризмите засягащи а. cerebri anterior - 71 (35.9%).

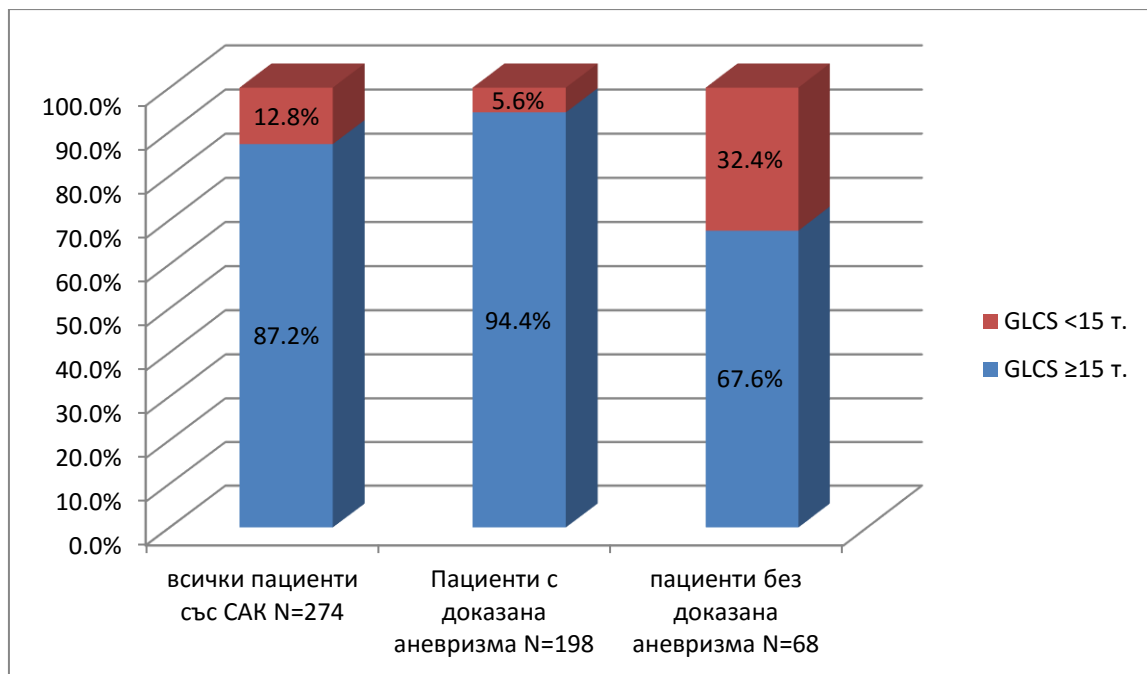
**Табл.8.** Разпределение на аневризмите по тяхната локализация на отделни мозъчни артерии:

Локализация на аневризмата	N	%
a.cerebri anterior	71	35.9%
a.cerebri media	42	21.2%
a.cerebri posterior	4	2%
a.carotis int.	31	15.7%
a.opthalmica	1	0.5%
a.basilaris	16	8%
a.vertebralis	4	2%
Множествени аневризми	29	14.6%

## **7. Разпределение на пациентите по тежест на кръвоизлива, степен на съзнание и клинично състояние при приемането**

**7.1.** От цялата група пациенти с доказан САК (N=274), по-голямата част - 239 (87.2%), са били в добро клинично състояние (GLCS $\geq$ 15т.) при приемането, а 35 (12.8%) са били в лошо клинично състояние (GLCS<15т.). Мнозинството от пациентите с АСАК (N=198) са били в добро състояние при приемането – 187 (94.4%) и само 11 (5.6%) са били с GLCS<15т. В групата пациенти без доказана аневризма (N=68) 46 пациента (67.6%) са били в добро състояние, а 22 (32.4%) са били в тежко клинично състояние при приемането (фиг.6).

**Фиг.6.** Разпределение на пациентите по степен на съзнание при приемането в болницата



**7.2.** Кръвоизливът е оценен като масивен от проведения КТ на главен мозък при 39 (14.2%) от всички пациенти със САК. В групата пациенти с доказана аневризма масивен кръвоизлив се регистрира при 23 пациента (11.6%). В групата пациенти без доказана аневризма масивен кръвоизлив има при 13 (19.1%) пациента.

**7.3.** При 39 (14.2%) от всички пациенти със САК се наблюдава пробив във вентрикулната система: 19 (9.6%) от групата с доказана аневризма и 16 (23.5%) от групата без доказана аневризма

**7.4.** При 15 болни (5.5%) се наблюдава комбиниран субарахноиден и интрацеребрален кръвоизлив: 10 (5%) са от групата с доказана аневризма и 3 (4.4%) пациента са от групата без доказана аневризма.

**7.5.** Мнозинството от цялата група пациенти със САК са с лека степен на САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен) - 192 (70%). При 82 (30%) от пациентите, САК е оценен с над II степен по Hunt и Hess. Модифицираната степен 0 по Hunt и Kosnik се наблюдава при 15 или 5.5% от пациентите. I степен по Hunt и Hess имат 71 или 25.9%, а II степен се наблюдава при 106 (38.7%) от пациентите със САК. При 33 пациента (12%) САК е оценен с III степен по Hunt и Hess, 35 (12.8%) от пациентите са с IV степен, а 14 (5.1%) са с крайно тежката V степен на кръвоизлив, оценен със съответната скала (фиг.7)

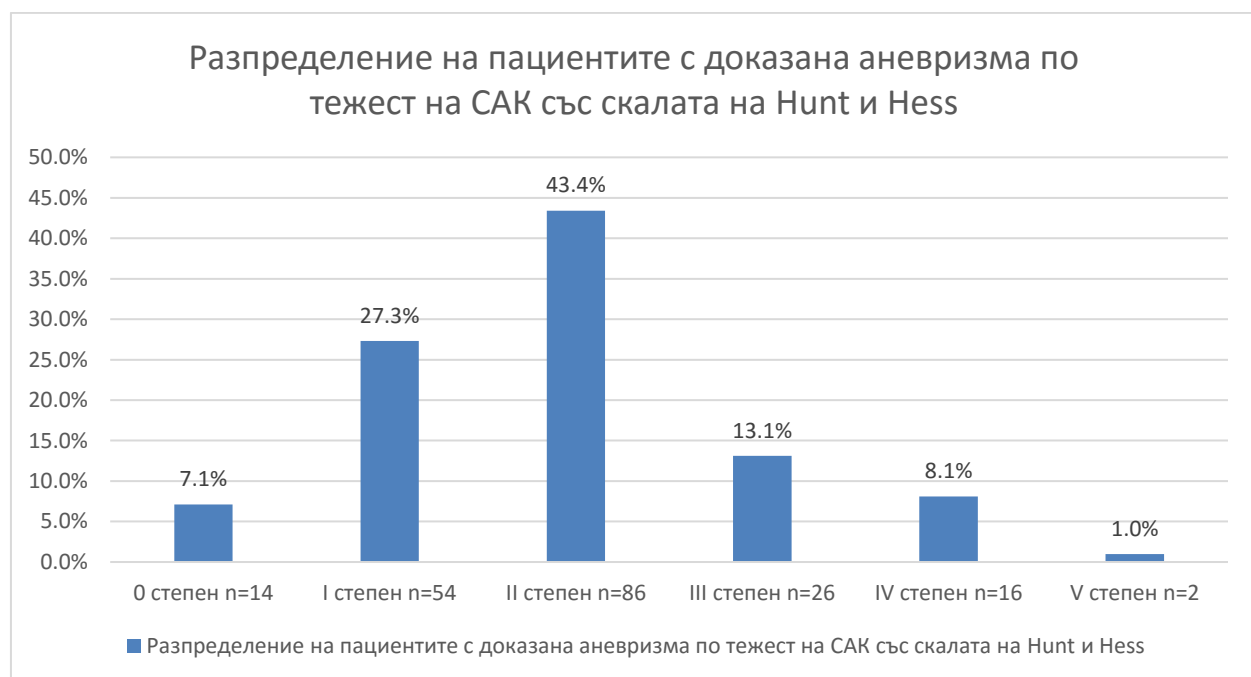
**Фиг.7.** Разпределение на пациентите по степени на модифицираната скала Hunt и Hess общо за цялата група пациенти със САК





В групата пациенти с доказана аневризма 154 (77.8%) са с лека степен на САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен), а 44 (22.2%) са с диагностицирана тежка степен на САК при приемането (Hunt и Hess  $>$  II степен). 0 степен по Hunt и Kosnik се наблюдава при 14 пациента (7.1%), I степен по Hunt и Hess имат 54 пациента (27.3%), II степен - 86 (43.4%), III степен - 26 (13.1%), IV степен – 16 (8.1%) и V степен - 2 (1%) пациента (фиг. 8).

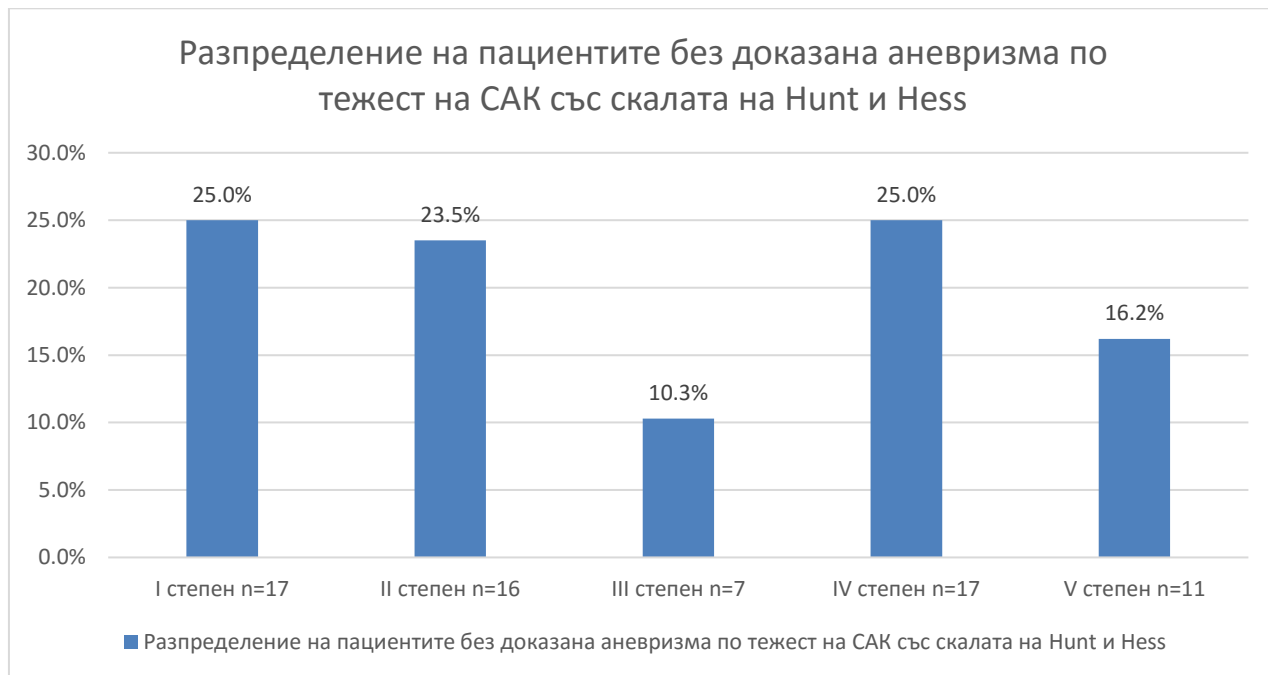
**Фиг.8.** Разпределение на пациентите с доказана аневризма по тежест на САК със скалата на Hunt и Hess



В групата пациенти с недоказана аневризма 33 (48.5%) са с лек САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен), а 35 (51.5%) са с тежък САК (Hunt и Hess  $>$  II степен). I степен се наблюдава при 17 (25%) пациента със САК, II степен при 16 (23.5%) пациента, III степен при 7 (10.3%) пациента, IV степен при 17 (25%) пациента,

а V степен при 11 (16.2%) пациента със САК. На фиг. 9 е представена съответната графика.

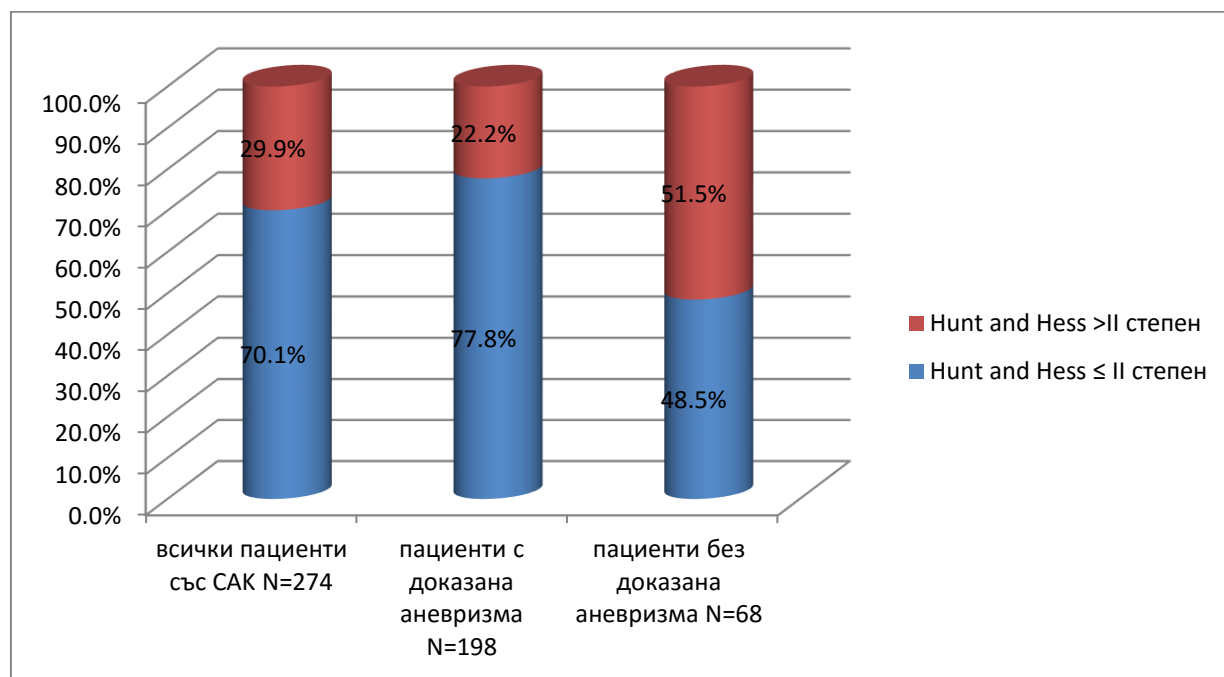
**Фиг.9.** Разпределение на пациентите без доказана аневризма по тежест на САК със скалата на Hunt и Hess



На фиг.10. е представено разделението на пациентите на лека степен на САК при Hunt и Hess  $\leq$  II степен и тежък САК при Hunt и Hess  $>$  II степен за цялата група пациенти и отделно за групите с и без доказана аневризма. От представената графика се вижда, че в цялата група пациенти със САК и в групата с доказана аневризма се наблюдава преобладаване на случаите с лека степен на САК. В групата без доказана аневризма се регистрира почти равномерно разпределение на пациентите с лека и тежка степен на САК, като в леките степени на САК преобладават пациенти, при които проведените

образни изследвания не са доказали наличието на мозъчно-съдова патология - 30 пациента (90.9%) без данни за аневризма от образните изследвания.

**Фиг.10.** Разделение на пациентите на групи по тежест на САК: лека степен на САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен) и тежка степен на САК (Hunt и Hess  $>$  II степен)



**7.6.** Петдесет и девет от всички пациенти със САК (21.5%) са имали мозъчен оток на първоначално проведеня нативен КТ на главен мозък, оценен от специалист образна диагностика (Фиг.11). От групата пациенти с доказана аневризма мозъчен оток се наблюдава при 29 (14.6%). При 26 (38.2%) от пациентите без доказана съдова патология също се регистрира мозъчен оток от първоначално проведеното образно изследване.

**Фиг.11.** Разпределение на пациентите по наличие на мозъчен оток на нативен КТ на главен мозък



**7.7.**Различна степен на двигателен дефицит при приемането се наблюдава при 65 пациента със САК или 23.7%. При 33 (16.7%) от пациентите с доказана аневризма има данни за моторен дефицит при приемането – 19 пациента (9.6%) имат лека пареза (моторен дефицит-1), 5 пациента (2.5%) имат тежка пареза (моторен дефицит-2), а 9 пациента (5.4%) имат плегия (моторен дефицит-3) при приемането. От групата пациенти без доказана аневризма 32 пациента (47%) имат двигателен дефицит - 15 пациента (22%) имат лека пареза, 7 пациента (10.3%) имат тежка пареза, а 10 пациента (14.7%) имат плегия от неврологичния статус при приемането.

Данните за демографските и клинични характеристики на пациентите със САК са обобщени в табл.9.

**Табл.9.** Обобщена схема на включените пациенти със САК, техните характеристики, състояние при приемането и тежест на кръвоизлива.

	Брой пациенти със САК N=274	% от всички пациенти със САК	Брой пациенти с АСАК N=198	% от всички пациенти с АСАК
Средна възраст (години)	53.2		51.4	
Възраст ≤ 65 години	227	82.8%	179	90.4%
Женски пол	153	55.8%	106	53.5%
Hunt и Hess				
0	14	5.5%	14	7.1%
1	71	25.9%	54	27.3%
2	106	38.7%	86	43.4%
3	33	12%	26	13.1%
4	35	12.8%	16	8.1%
5	14	5.1%	2	1%
GLCS				
GLCS ≥ 15 т.	239	87.2%	187	94.4%
GLCS < 15 т.	35	12.8%	11	5.6%
Масивен САК	39	14.2%	23	11.6%
Комбиниран с интрацеребрален кръвоизлив	15	5.5%	10	5%
Пробив във вентрикулната система	39	14.2%	19	9.6%
АХ	151	55.1%	101	51%
ИБС	34	12.4%	15	7.6%
ЗД	12	4.4%	2	1%

## 8. Разпределение на пациентите по извършени инструментални изследвания за доказване на САК и налична съдова патология като причина за кръвоизлива

При всички пациенти (100%) е проведен нативен КТ, а при 46 (16.8%) е проведено допълнително ликворно изследване за верифициране на диагнозата. За доказване на съдова патология при 239 (87.2%) от всички пациенти са проведени общо 253 инструментални изследвания, от които 118 (46.6%) КТА, 75 (29.6%) МРА и 60 (23.7%) конвенционални ангиографии (Фиг.11). При 12 пациента са проведени повече от едно инструментално изследване за верифициране на налична патология. При 35 пациента със САК не са проведени изследвания за доказване на мозъчно-съдова патология, поради различни причини - крайно тежко общо състояние, ранно настъпил летален изход и отказ от страна на пациент или близки.

**Фиг.11.** Проведени инструментални изследвания за доказване наличие и локализация на мозъчно-съдова патология



## 9. Разпределение на пациентите по настъпили усложнения в периода на консервативното лечение

От всички пациенти със САК (N=274), 64 пациента (23.4%) развиват усложнения по време на консервативното лечение. За доказване на вазоспазъм е проведено ДСГ на мозъчни съдове при 39 пациента (14.2%), като регистриране на такъв има при 9 (3.3%). Ишемични увреди настъпват при 4 от тях. При други 5 пациента има данни за ишемия, без да е доказано развитието на вазоспазъм. Общо 9 пациента (3.3%) развиват ишемични нарушения, диагностицирани по клинична картина и/или КТ на главен мозък.

Данни за хидроцефалия, която е доказана с КТ на главен мозък, има при 28 пациента (10.2%).

Рецидив на САК, който е доказан с КТ на главен мозък или по развитието на типична клинична картина, се наблюдава при 18 (6.6%) от пациентите (Фиг.12).

**Фиг.12.** Разпределение на пациентите по настъпили мозъчни усложнения след САК за цялата група пациенти (N=274) по време на консервативния период



В групата пациенти с доказана аневризма 39 (19.7%) пациента развиват усложнения след АСАК. Вазоспазъм се наблюдава при 8 пациента (4%), като при 4 от тях се развиват исхемични усложнения. При други 2 пациента се регистрират исхемични промени без да се доказва развитието на вазоспазъм. Общо при 6 (3%) пациента се наблюдава исхемичен дефицит.

Хидроцефалия се развива при 16 (8.1%) пациента, а рецидив на САК се наблюдава при 9 (4.5%) пациента с доказана аневризма (фиг.13).

**Фиг.13.** Разпределение на пациентите с доказана аневризма по настъпили мозъчни усложнения след АСАК по време на консервативния период



В групата пациенти без доказана съдова патология се регистрират усложнения при 24 ( 35.3%) пациента. При един (1.5%) пациент се доказва вазоспазъм, но не се наблюдава развитие на исхемичен дефицит. При 3 (4.4%) пациента се наблюдават исхемични промени. Данни за хидроцефалия има при 12 (17.6%) пациента. При 8 (11.8%) пациента настъпва рецидив на САК, като при 1 от тях проведените изследвания не са диагностицирали съдова патология,



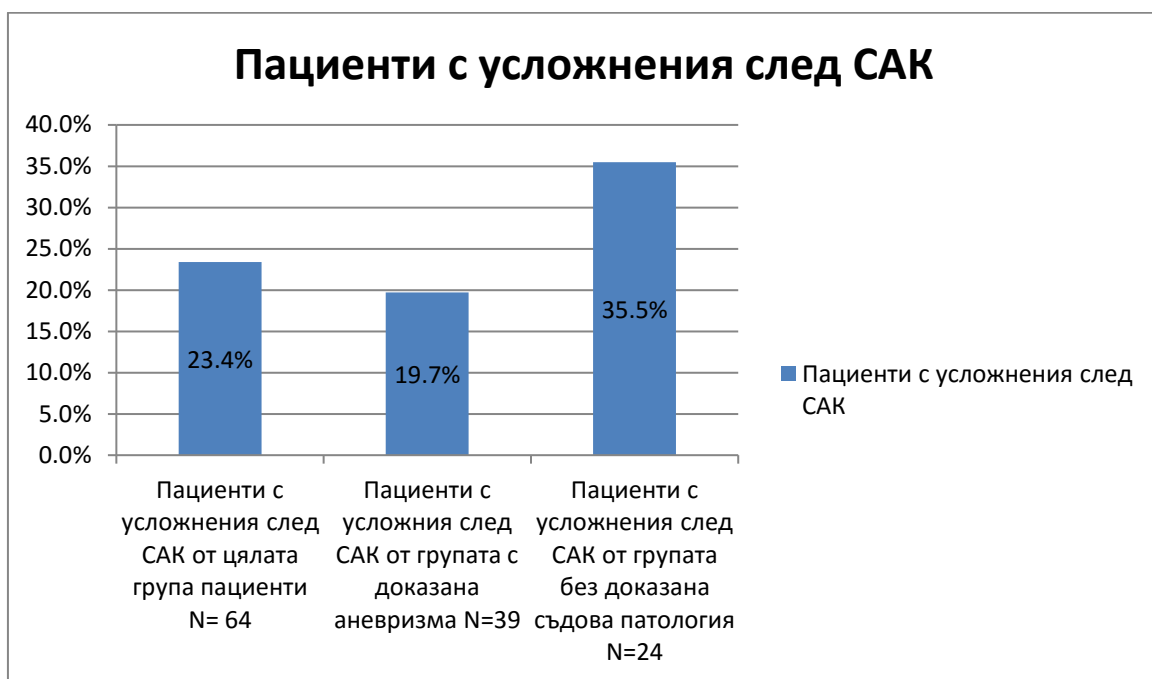
а при 7 пациента не са проведени образни изследвания, поради тежкото състояние на пациентите. На фиг.14 е представено съответното разпределение.

**Фиг.14.** Разпределение на пациентите с недоказана аневризма по настъпили мозъчни усложнения по време на консервативното лечение



На фиг.15 е представено общото разпределение на пациентите по развитие на усложнения след САК за групите с доказана аневризма и без доказана съдова патология. Наблюдава се по-висок процент на усложнения сред пациентите без доказана аневризма.

Фиг.15. Разпределение на групите пациенти по усложнения след САК



## 10. Болничен престой на пациентите със САК

Средният престой в неврологична клиника за всички пациенти със САК е 5.8 дни, като той варира от няколко часа до 64 дни. За групата пациенти без доказана аневризма този престой е 10.1 дни (максимален престой 64 дни), а за пациентите с доказана аневризма средният престой е 4 дни (максимален престой 35 дни), което се дължи на превеждане на пациентите, подлежащи на оперативно лечение в неврохирургична клиника.

Средният престой в неврохирургична клиника за пациентите подложени на оперативна интервенция е 8.2 дни.

Общо средният болничен престой на пациентите със САК (престой в неврологична и неврохирургична клиника, ако е приложено оперативно лечение) е 14 дни.

## **11.Разпределение на пациентите по проведено лечение на САК**

От всички 198 пациента с доказана аневризма оперативно лечение е приложено при 175 пациента (88.4%) в клиниката по неврохирургия в УМБАЛ “Царица Йоанна“, а 13 пациента са насочени към други центрове за интервениране. При 12 пациента с доказана аневризма е било приложено консервативно лечение. Консервативно лечение е било приложено също при 33 пациента със САК, при които проведените образни изследвания не са показали съдова патология и при 35 пациента, при които не са проведени изследвания за доказване на съдова патология. От пациентите с АВ малформации (n=8) 3 пациента са оперирани в УМБАЛ “Царица Йоанна“, 2 пациента са били насочени за интервенция в други клиники, а 3 са подложени на консервативно лечение. Общо 83 пациента със САК са били подложени на консервативно лечение. Разпределението е представено на фиг.16.

**Фиг.16.** Разделение на пациентите със САК по проведено лечение



### **12.Проведени интензивни мероприятия при консервативно лечение**

При част от пациентите са приложени интензивни мероприятия по време на периода на консервативно лечение. Нужда от апаратна вентилация са имали 38 (13.9%) от всички пациенти. На 18 (6.6%) пациента е била поставена НГС за ентэрално хранене.

### **13.Времеви интервал от иктуса на САК до провеждане на оперативно лечение за клипсиране на мозъчна аневризма**

До 3 ден включително са клипсирани аневризмите на 77 пациента (44 %), а след 3 ден са оперирани 98 пациента (56%) (табл.10). Средният период до

провеждането на оперативно лечение след иктуса на САК е 7.8 дни, а максималният период е 50 дни.

**Табл.10.** Разделение на пациентите по време до провеждане на оперативно лечение след иктуса на САК

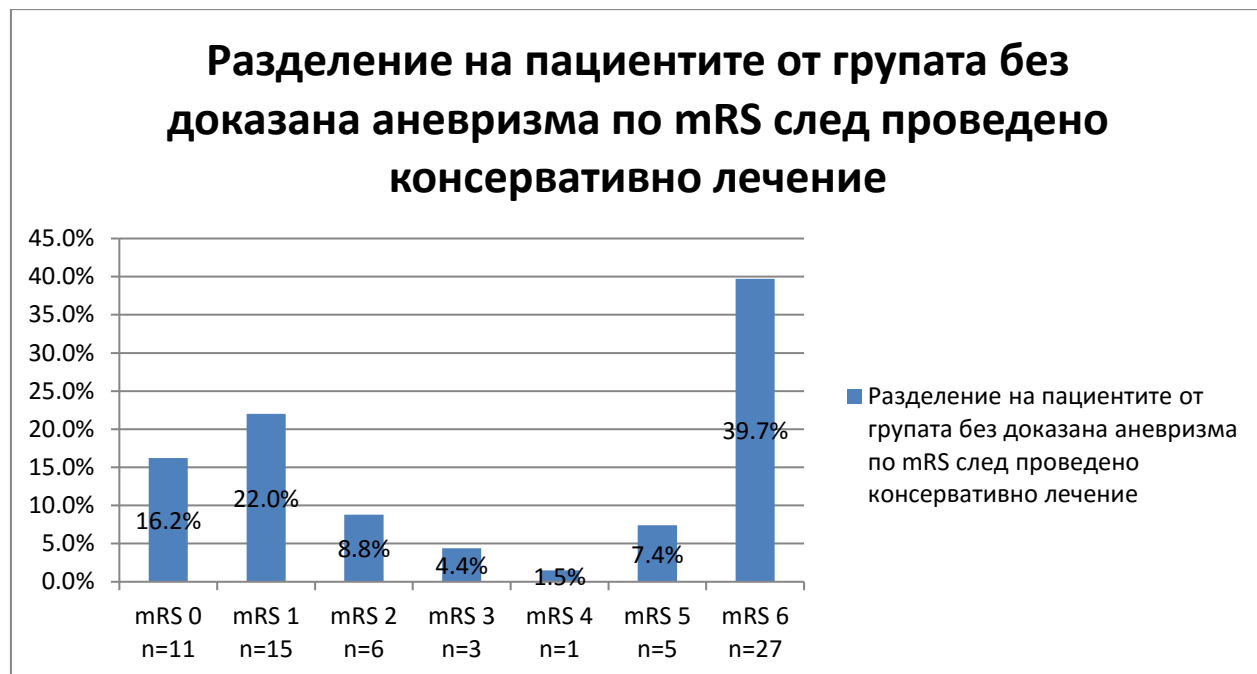
Проведено оперативно лечение	≤ 3 ден след иктуса	> 3 ден след иктуса
Брой пациенти N	77	98
% от оперираните пациенти	44 %	56 %

#### **14.Изход от проведеното консервативно лечение при пациенти с недоказана съдова патология**

Оценката на състоянието на пациентите в групата без доказана аневризма е направена в края на периода на консервативно лечение при дехоспитализация с помощта на mRS. Пациентите са разделени в две категории: с добър изход –  $mRS \leq 3$  и с лош изход от заболяването -  $mRS > 3$ .

Добър изход след консервативно лечение на пациентите без доказана аневризма е постигнат при 35 (51.5%) пациента, а лош изход при 33 (48.5%) пациента. mRS-0 е оценен при 11 (16.2%) пациента, mRS-1 – при 15 (22%) пациента, mRS-2 – при 6 (8.8%) пациента, mRS-3 – при 3 (4.4%) пациента, mRS-4 – при 1 (1.5%) пациент, mRS-5 –при 5 (7.4%) пациента и mRS-6 - при 27 (39.7%) пациента от групата без доказана аневризма (фиг.17). Вижда се, че в групата пациенти с недоказана съдова патология най-висок процент от пациентите завършват фатално (mRS-6) - 39.7%, като в 88.9% се касае за пациенти, при които не е проведено изследване за доказване на аневризма, поради крайно тежкото общо състояние.

**Фиг.17.** Разпределение на пациентите от групата без доказана аневризма по изход от заболяването в края на консервативното лечение, оценен с mRS



На фиг.18 е направено разделение на пациентите на добър ( $mRS \leq 3$ ) и лош изход ( $mRS > 3$ ) след проведено консервативно лечение за групата пациенти без доказана аневризма. Наблюдава се почти еднакво разпределение на пациентите под и над mRS-3, но по-добрият изход се наблюдава основно за сметка на пациенти, при които няма доказана аневризма на проведените изследвания – 29 (82.9%). В групата пациенти с  $mRS > 3$  се наблюдава преобладаване на пациенти със САК, при които не е проведено образно изследване, поради тежко общо състояние или отказ – 29 (87.8%).

**Фиг.18.** Разпределение на пациентите без доказана аневризма на добър и лош изход от заболяването по mRS след края на проведеното консервативно лечение.



При 12 пациента с доказана аневризма е приложено консервативно лечение, поради отказ от оперативна интервенция и/или ранна смърт. При дехоспитализация 2 от тях са с mRS-0, 2 пациента са с mRS-1, 1 пациент е с mRS-4, а останалите 7 пациента (58.3%) са с фатален изход - mRS-6.

### **15.Изход от проведеното оперативно лечение на пациенти с доказана аневризма**

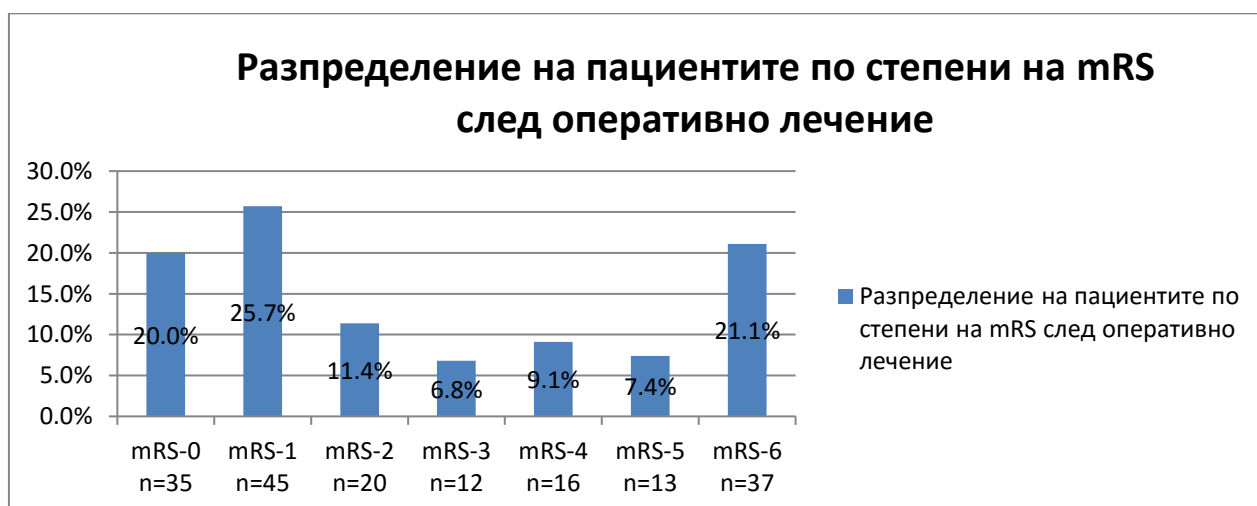
Изходът от оперативното лечение е оценен при дехоспитализация с помощта на mRS. Добър изход ( $mRS \leq 3$ ) от проведеното оперативно лечение на доказани аневризми е постигнат при 109 пациента (62.3%), а лош изход ( $mRS > 3$ ) се наблюдава при 66 (37.7%) (фиг.19).

**Фиг.19.** Добър и лош изход по mRS след проведено хирургично лечение



На фиг. 20 е представено разпределение по отделни степени на mRS при дехоспитализация на пациентите.

**Фиг.20.** Разпределение на пациентите с доказана аневризма, подложени на оперативно лечение по степени на mRS при дехоспитализация





След проведеното оперативно лечение подобрене в състоянието се наблюдава при 51 пациента (29.2%). Без промяна в състоянието в края на оперативния период са 55 пациента (31.4%). Общо при 106 (60.6%) от пациентите подложени на клипсиране на руптурирала аневризма се регистрира подобрене или липса на промяна спрямо предоперативното състояние при дехоспитализацията им.

Влошаване на състоянието след проведена оперативна интервенция се наблюдава при 69 пациента (39.4%), като при 37 от тях се наблюдава летален изход.

След проведено оперативно лечение развитие на исхемичен неврологичен дефицит се наблюдава при 34 пациента (19.4%).

#### **16. Изход след проведено оперативно и консервативно лечение според тежест на АСАК по Hunt и Hess**

Изходът е оценен при дехоспитализация от неврохирургична клиника за подложените на оперативно лечение пациенти и при дехоспитализация от неврологична клиника за пациентите, които са подложени само на консервативно лечение.

Добър изход от проведено оперативно лечение при пациенти с 0 степен по Hunt и Hess е постигнат при 86%, с I степен – при 80%, с II степен – при 61%, с III степен – 50%, с IV – при само при 7% от пациентите. Нито един пациент с крайно тежката V степен на кръвоизлив не е подложен на оперативно лечение. С повишаване на степента на АСАК се наблюдава понижаване на процента пациенти с добър изход и повишаване на броя на пациентите с настъпил лош изход, включително смърт (табл.11).

**Табл.11.** Разделение на пациентите с доказана аневризма по настъпил изход след проведено оперативно и консервативно лечение според тежестта на кръвоизлива

Степен по Hunt и Hess	брой пациенти		Добър изход, mRS $\leq$ 3		Лош изход, mRS-4-6		Смъртност (mRS-6) от пациенти с лош изход	
	Оперирани							
0 степен N=14	Оперирани	14	12	86%	2	14%	0	0%
	Неоперирани							
I степен N=52	Оперирани	49	39	80%	10	20%	5	50%
	Неоперирани	3	2	67%	1	33%	1	100%
II степен N=78	Оперирани	74	45	61%	29	39%	17	59%
	Неоперирани	4	1	25%	3	75%	2	67%
III степен N=25	Оперирани	24	12	50%	12	50%	5	42%
	Неоперирани	1	1	100%		0%		
IV степен N=16	Оперирани	14	1	7%	13	93%	10	77%
	Неоперирани	2		0%	2	100%	2	100%
V степен N=2	Оперирани	0						
	Неоперирани	2		0%	2	100%	2	100%

Забележка: в таблицата не са включени пациентите, насочени за лечение в други неврохирургични клиники.

Оперативно лечение на доказана аневризма е приложено при 137 (95.1%) от общо 144 пациента с леки степени на АСАК (Hunt и Hess $\leq$ II степен). Добър изход (mRS $\leq$ 3) от аневризмалното клипсиране се наблюдава при 96 (70.1%), а лош изход (mRS $>$ 3) – при 41 (29.9%), като фатален край имат 53.7% от пациентите с лош изход. На консервативно лечение са подложени 7 (4.9%) от пациентите с леки степени на АСАК, като добър изход имат 3, а лош изход имат 4 от тях.

На оперативно лечение са подложени 38 (88.4%) от общо 43 пациента с тежки степени на АСАК (Hunt и Hess>II степен). Добър изход е постигнат при 13 (34.2%) от пациентите, които са подложени на оперативно лечение, а лош изход – при 25 (65.8%) от тях. Консервативно са лекувани 5 пациента с тежки степени на АСАК. Добър изход е постигнат при един пациент, а лош изход при 4 от тях.

### 17. Ранна смъртност при пациентите със САК

Общо 73 (26.6%) от всички 274 пациенти със САК са имали летален изход. От подложените на оперативна интервенция пациенти 37 (21.2%) са имали фатален изход, като 22 от тях (59.5%) са били с лека степен на САК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен). При 7 от 12 пациента (58.3%) с доказана аневризма, които не са подложени на оперативна интервенция, е настъпил смъртен изход.

В групата пациенти без доказана аневризма 27 (39.7%) са имали летален изход – 24 (88.9%) от тях са били пациенти, при които не са проведени изследвания за доказване на съдова патология, а 3 (11.1%) са били от групата без данни за съдова патология от образните изследвания.

Двама пациенти със САК и доказана АВ малформация са имали фатален край (табл.12).

**Табл.12.** Смъртност при проведено консервативно и оперативно лечение и разделение на пациентите според изхода, оценен с mRS.

	Всички пациенти	Оперативно лечение	Консервативно лечение
Брой пациенти	274	178	83
Вътреболнична смъртност	73	37	36
Пациенти с добър изход (mRS $\leq$ 3)	165	112	40
Пациенти с лош изход (mRS>3)	109	66	43

Липсват данните за 13 пациента, изпратени за интервениране в други центрове. При изписването 11 пациента са с  $mRS \leq 3$  и 2 пациента са с  $mRS > 3$ .

На фиг.21 е представен броя на пациентите с фатален изход по години, а в табл.13 са представени евентуалните причини за смърт.

**Фиг.21.** Разпределение на броя починали пациенти по години след проведено консервативно и оперативно лечение

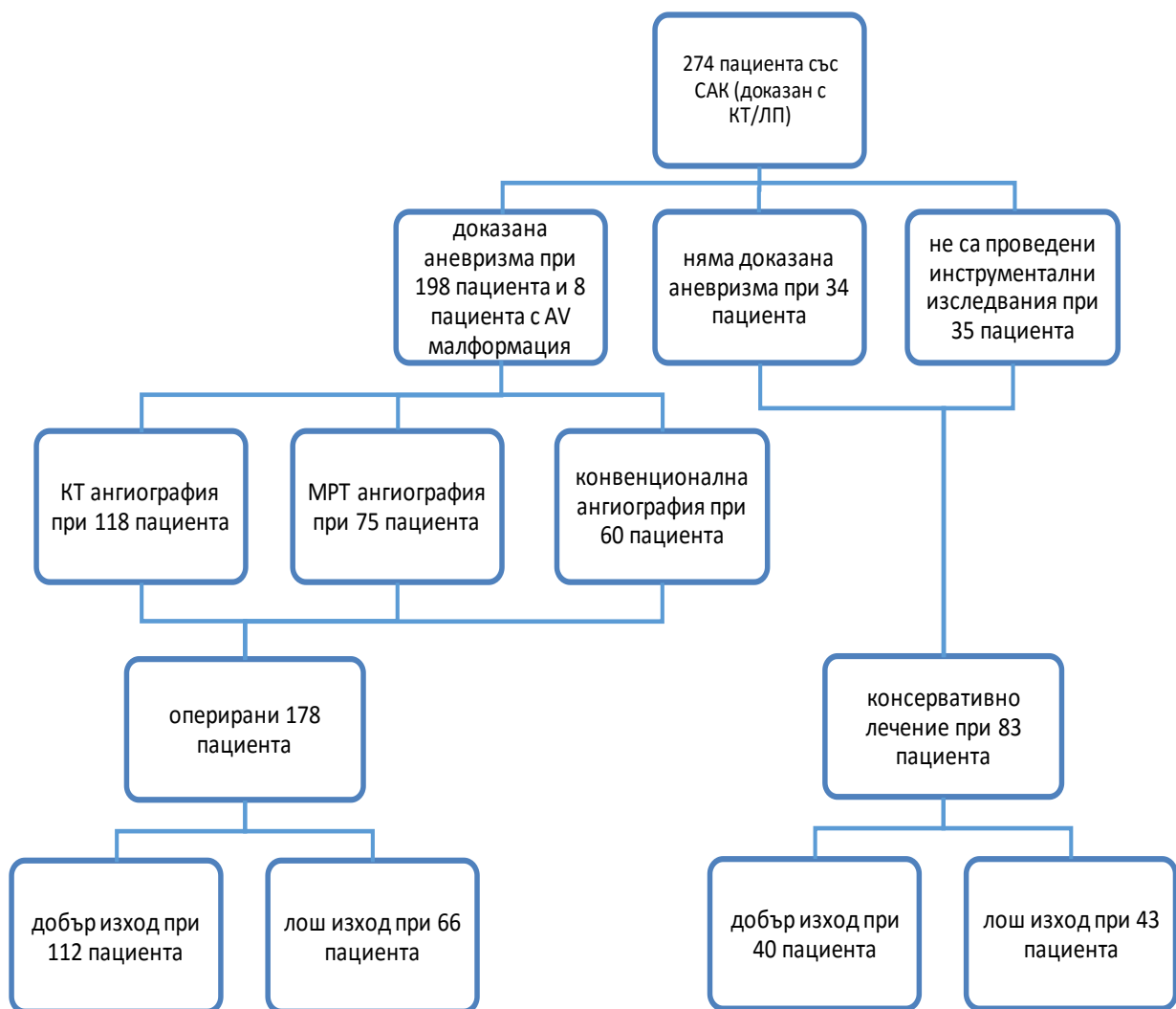


**Табл.13.** Разделение на пациентите по причини за смърт след проведено консервативно и оперативно лечение

Причина за смърт	Неоперирани пациенти N=83	% от неоперираните пациенти	Оперирани пациенти N=178	% от оперирани пациенти	Общ брой пациенти N = 274	% от общия брой пациенти
Рецидив на САК	9	10.8%	2	1.1%	11	4%
Мозъчен оток	21	25.3%	27	15.2%	48	17.5%
Исхемичен дефицит	2	2.4%	2	1.1%	4	1.5%
БТЕ	2	2.4%	4	2.2%	6	2.2%
Други (ритъмна смърт, инфекция)	3	3.6%	2	1.1%	5	1.8%

На графика 2 са представени проведените изследвания при пациентите със САК за доказване на кръвоизлив и неговата етиология, проведеното лечение и изход.

**Графика 2.** Проведени изследвания, лечение и изход от САК



## **18.Зависимости**

Бяха потърсени зависимости между отделните рискови фактори и настъпилите усложнения след САК и изхода от проведеното консервативно и оперативно лечение за цялата група пациенти и отделно за групата пациенти с доказана аневризмална патология и групата пациенти без съдова патология и недоказана такава в края на консервативното лечение. За групата пациенти, подложени на оперативно лечение на доказани аневризми, бяха потърсени рискови фактори, влияещи върху лошия изход в края на оперативния период.

### **18.1Корелации между рискови фактори и настъпилите усложнения след САК**

Изследваните рискови фактори са: възраст, пол, налични съпътстващи заболявания АХ, ИБС, ЗД, ПМ и прием на индиректен антикоагулант, хипергликемия, преживяна ЧМТ, състояние след САК, наличие на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането, тежест на клинично състояние по скалата на GLCS, тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess, систолно и диастолно налягане при приемането и обичайни стойности в клиниката, пробив на кръвоизлива във вентрикулната система, комбиниран САК с интрацеребрален хематом, наличие на мозъчен оток на нативния КТ, развитие на вазоспазъм и исхемичен дефицит, развитие на хидроцефалия, провеждана апаратна вентилация, проведено оперативно лечение и брой дни до хирургично интервениране. Изследваните усложнения след САК са рецидив на кръвоизлива, хидроцефалия, развитие на вазоспазъм и КИД.

## **18.1.1 Фактори, оказващи влияние върху настъпването на рецидив на САК**

### **18.1.1.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и настъпването на рецидив като усложнение на САК**

От изследваните фактори статистическа значимост на връзката за настъпване на рецидив на САК се наблюдава по отношение на наличието на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането –  $p < 0.001$ . Тежък моторен дефицит-плегия се регистрира при 27.8% от пациентите с рецидивно кървене.

Комбинираните САК с интрацеребрален хематом показват значима връзка с настъпването на рецидив –  $p = 0.011$ , като 22% от рецидивите са били при пациенти с комбинирани кръвоизливи.

Наличието на мозъчен оток на нативния КТ на главен мозък корелира с настъпването на рецидив ( $p = 0.005$ ).

Развитието на мозъчен вазоспазъм показва статистически значима връзка с настъпването на рецидив на САК ( $p = 0.016$ ). При 17% от пациентите с настъпил рецидив има данни за развитие на вазоспазъм.

Проведеното оперативно лечение има значима връзка с настъпването на рецидив ( $p < 0.001$ ). При 77.8% от пациентите, при които не е проведено хирургично лечение, е настъпил рецидив на САК.

Статистическа значимост ( $p < 0.001$ ) се наблюдава при корелиране между показател провеждана апаратна вентилация и рецидив, тъй като на командно дишане, поради настъпило повторно кървене, са били 72.2% от пациентите (табл.14).



**Табл.14.** Показатели със статистическа значимост за настъпване на рецидив на САК

Показател		Рецидив на САК		Общо (%)	p
		Без рецидив на САК (%)	С рецидив на САК (%)		
Моторен дефицит	0	200 (78,1)	6 (33,3)	206 (75,2)	<0,001
	1	30 (11,7)	4 (22,2)	34 (12,4)	
	2	10 (3,9)	3 (16,7)	13 (4,7)	
	3	16 (6,3)	5 (27,8)	21 (7,7)	
Комбиниран САК с интрацеребрален кръвоизлив	не	245 (95,7)	14 (77,8)	259 (94,5)	0,011
	да	11 (4,3)	4 (22,2)	15 (5,5)	
Мозъчен оток	не	206 (80,5)	9 (50)	215 (78,5)	0,005
	да	50 (19,5)	9 (50)	59 (21,5)	
вазоспазъм	не	250 (97,7)	15 (83,3)	265 (96,7)	0,016
	да	6 (2,3)	3 (16,7)	9 (3,3)	
Оперативно лечение	не	77 (30,1)	14 (77,8)	91 (33,2)	<0,001
	да	179 (69,9)	4 (22,2)	183 (66,8)	
ИБВ	не	231 (90,2)	5 (27,8)	236 (86,1)	<0,001
	да	25 (9,8)	13 (72,2)	38 (13,9)	

В табл.15 са представени характеристиките на групите пациенти без рецидив и с настъпил в клиниката рецидив на САК.

**Табл.15.** Разлики между групите с и без настъпил рецидив по отношение на изследваните показатели

	Показател	Mean	SD
Без рецидив на САК, N=256	възраст	53,05	14,07
	GLCS	18,15	3,47
	Hunt и Hess	2,06	1,19
	АН-с1	146,59	31,27
	АН-д1	89,92	41,40
	АН-с2	138,75	21,07
	АН-д2	84,63	10,44
	Дни-Н	4,98	5,61
	Дни до ОЛ	5,11	7,77
	Дни-НХ	8,59	7,61
	Общо дни престой	13,54	7,73
	С рецидив на САК, N=18	Възраст	55,28
GLCS		15,39	4,38
Hunt и Hess		3,61	1,19
АН-с1		158,33	36,90
АН-д1		89,89	25,06
АН-с2		144,44	34,51
АН-д2		82,78	8,26
Дни-Н		17,28	19,09
Дни до ОЛ		4,28	8,37
Дни-НХ		2,78	5,89
Общо дни престой		20,06	20,09

От представената таблица прави впечатление по-тежкото клинично състояние при приемането по GLCS при пациентите с настъпил рецидив, също така и по-тежка степен на САК, оценен със скалата на Hunt и Hess. Наблюдават се по-високи стойности на систолното артериално налягане при приемането в

болницата в групата пациенти с настъпил рецидив, но от табл. 16 се вижда, че посочените разлики не достигат статистическа значимост.

Дните престой в неврологична клиника са значително повече при пациентите с настъпило повторно кървене, отколкото при пациентите без настъпил рецидив.

При сравнение между групите пациенти с и без рецидив на САК с тест на Ман-Уитни става видно, че статистически значима разлика се наблюдава по отношение на GLCS, като показател за тежест на състоянието на пациента и ниво на съзнание ( $p=0.002$ ), тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess ( $p<0.001$ ) и пролежани дни в неврологична клиника ( $p<0.001$ ). Пациентите с настъпил рецидив на САК са били в по-тежко състояние по GLCS, имали са по-тежък кръвоизлив по Hunt и Hess и са имали по-дълъг престой в неврологична клиника. В табл.16 са представени съответните показатели и ниво на статистическа значимост.

**Табл.16.** Сравнение между групите с и без рецидив на САК с тест на Ман-Уитни

Показател	Mann-Whitney U	p
GLCS	1362,00	0,002
Hunt и Hess	877,50	<0,001
Дни-Н	1043,00	<0,001
АН-с1	1689,50	0,057

С помощта на логистична регресия за изследване на факторна зависимост се определиха тежестта на клиничното състояние по GLCS, тежестта на кръвоизлива по скалата Hunt и Hess и дните до провеждане на

оперативно лечение като значими рискови фактори за настъпване на рецидив на САК. Състоянието на пациента по GLCS е значим рисков фактор за рецидив ( $p=0.005$ ), като с всяка точка на GLCS по-малко се увеличава риска за рецидив с 1.4 (OR 1.39). Тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess е със статистическа значимост ( $p=0.013$ ) и с всяка по-тежка степен на кръвоизлива риска за настъпване на рецидив се увеличава 3 пъти (OR 3.04). Дните до провеждане на оперативно лечение са със значимост  $p=0.028$  за настъпването на рецидив и с всеки отложен ден за провеждане на оперативна интервенция риска за настъпване на рецидив се увеличава с повече от 1 път (OR 1.095). Комбинирането на САК с интрацеребрален хематом показва тенденция ( $p=0.09$ ), но не достига статистическа значимост за рисков фактор, влияещ върху настъпването на рецидив. В табл.17 са представени съответните рискови фактори и отношение на шансовете (OR), което показва с колко се увеличава риска за настъпване на рецидив.

**Табл.17.** Рискови фактори за настъпване на рецидив на САК

Фактори	OR	p	95% C.I. for OR	
GLCS	1,396	0,005	1,105	1,765
Hunt и Hess	3,048	0,013	1,264	7,347
Дни до ОЛ	1,095	0,028	1,010	1,187
Комбиниран САК с интрацеребрален хематом	4,413	0,090	0,795	24,512

### **18.1.1.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и настъпването на рецидив като усложнение на САК**

Наличието на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането е фактор, който показва статистически значима връзка с настъпването на

рецидив на САК за групата пациенти с доказана аневризма ( $p=0.002$ ), като 44.4% от пациентите с рецидив са имали тежка пареза или плегия като моторен дефицит от първоначално снетия неврологичен статус.

Провеждането на апаратна вентилация е показател, който корелира с настъпилния рецидив ( $p<0.001$ ). На асистирана вентилация са били подложени 55.6% от пациентите с рецидив, поради влошаване на състоянието след настъпило повторно кървене. Данните са представени в табл.18.

**Табл.18.** Показатели със статистическа значимост на връзката с настъпилния рецидив на САК

Показател		Рецидив на САК за групата пациенти с доказана аневризма		Общо n(%)	p
		Без рецидив на АСАК n(%)	С рецидив на АСАК n(%)		
Моторен дефицит	0	161 (85,2)	4 (44,4)	165 (83,3)	0,002
	1	18 (9,5)	1 (11,1)	19 (9,6)	
	2	3 (1,6)	2 (22,2)	5 (2,5)	
	3	7 (3,7)	2 (22,2)	9 (4,5)	
ИБВ	не	180 (95,2)	4 (44,4)	184 (92,9)	<0,001
	да	9 (4,8)	5 (55,6)	14 (7,1)	

### 18.1.1.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на рецидив като усложнение на САК

Провеждането на апаратна вентилация показва статистически значима връзка с настъпилния рецидив на САК при групата пациенти без доказана аневризма ( $p=0.001$ ). При 87.5% от пациентите с рецидив е проведена асистирана вентилация. Пробивът на кръвоизлива във венрикулната система показва тенденция, но не достига статистическа значимост на връзката, за оказване на влияние върху настъпването на рецидив ( $p=0.08$ ) (табл.19).

**Табл.19.** Показатели, свързани с настъпването на рецидив на САК

Показател		Рецидив на САК за групата пациенти без доказана аневризма		Общо n(%)	p
		Без рецидив на САК n(%)	С рецидив на САК n(%)		
Пробив във венрикулната система	не	48 (80)	4 (50)	52 (76,5)	0,081
	да	12 (20)	4 (50)	16 (23,5)	
ИБВ	не	45 (75)	1 (12,5)	46 (67,6)	0,001
	да	15 (25)	7 (87,5)	22 (32,4)	

## **18.1.2 Рискови фактори за настъпване на остра хидроцефалия след САК**

### **18.1.2.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и настъпването на хидроцефалия като усложнение след САК**

При изследване на връзката на предполагаемите рискови фактори за развитие на хидроцефалия се откри статистически значима връзка на ЗД като придружаващо заболяване ( $p=0.024$ ). Анамнестични данни за ЗД има при 14.3% от пациентите с хидроцефалия.

От друга страна наличието на хипергликемия от лабораторните показатели при приемането не достига статистическа значимост като фактор за развитие на хидроцефалия ( $p=0.175$ ) и може да се приеме като вероятно инцидентно.

ПМ като съпътстващо заболяване оказва значимо влияние върху развитието на хидроцефалия ( $p=0.001$ ). ПМ има при 18% от пациентите с хидроцефалия. Съпътстващото заболяване ИБС показва тенденция, но не достига статистическа значимост ( $p=0.061$ ). Посочените показатели вероятно са израз на общ съдов риск, от където е и значителния им ефект върху развитието на усложнения.

Количеството изляла се кръв в субарахноидното пространство (масивни кръвоизливи) ( $p=0.040$ ) и развитието на мозъчен оток ( $p=0.004$ ) показват значима връзка с настъпването на хидроцефалия. При 28.6% от пациентите с хидроцефалия са регистрирани масивни кръвоизливи, а 42.9 % от пациентите с посоченото усложнение са имали мозъчен оток на нативния КТ на главен мозък. Пробивът на кръвоизлива във вентрикулната система е фактор, който не достига статистическа значимост на връзката с настъпването на посоченото усложнение ( $p=0.09$ ).

Наличието на моторен дефицит от неврологичния статус показва тенденция за корелиране с развитието на хидроцефалия, но не достига нужното ниво на статистическа значимост ( $p=0.08$ ).

Статистически значима корелация се наблюдава по отношение на проведеното оперативно лечение и настъпването на хидроцефалия ( $p=0.047$ ). При 68.7% от болните не се развива хидроцефалия при проведено оперативно лечение. В табл.20. са представени съответните зависимости.

**Табл.20.** Зависимости между рискови фактори и развитие на хидроцефалия

Показател		хидроцефалия		Общо (%)	p
		Без хидроцефалия (%)	С хидроцефалия (%)		
ЗД	не	238 (96,7)	24 (85,7)	262 (95,6)	0,024
	да	8 (3,3)	4 (14,3)		
ПМ	не	242 (98,4)	23 (82,1)	265 (96,7)	0,001
	да	4 (1,6)	5 (17,9)		
Масивен кръвоизлив	не	215 (87,4)	20 (71,4)	235 (85,8)	0,040
	да	31 (12,6)	8 (28,6)		
Мозъчен оток	не	199 (80,9)	16 (57,1)	215 (78,5)	0,004
	да	47 (19,1)	12 (42,9)		
Оперативно лечение	не	77 (31,3)	14 (50)	91 (33,2)	0,047
	да	169 (68,7)	14 (50)		
хипергликемия	не	84 (34,1)	6 (21,4)	90 (32,8)	0,175
	да	162 (65,9)	22 (78,6)		
ИБС	не	219 (89)	21 (75)	240 (87,6)	0,061
	да	27 (11)	7 (25)		
Моторен дефицит	0	188 (76,4)	18 (64,3)	206 (75,2)	0,081
	1	31 (12,6)	3 (10,7)		
	2	9 (3,7)	4 (14,3)		
	3	18 (7,3)	3 (10,7)		
Пробив вентрикулната система	не	214 (87)	21 (75)	235 (85,8)	0,092
	да	32 (13)	7 (25)		



В табл.21 са представени характеристиките на двете групи пациенти – с хидроцефалия и без хидроцефалия.

**Табл.21.** Сравнителни характеристики на групите пациенти с и без хидроцефалия

	Показател	Mean	SD
Без хидроцефалия N=246	Възраст	52,41	13,69
	GLCS	18,12	3,52
	Hunt и Hess	2,08	1,23
	АН-с1	147,16	31,94
	АН-д1	87,51	15,28
	АН-с2	138,68	21,92
	АН-д2	84,59	9,95
	Дни-Н	5,65	7,28
	Дни до ОЛ	4,98	7,33
	Дни-НХ	8,37	7,58
	Общо дни престой	14,00	8,67
С хидроцефалия N=28	Възраст	60,14	14,69
	GLCS	16,64	4,07
	Hunt и Hess	2,89	1,13
	АН-с1	149,11	30,34
	АН-д1	111,04	118,11
	АН-с2	143,04	24,24
	АН-д2	83,75	13,24
	Дни-Н	7,00	11,72
	Дни до ОЛ	5,75	11,23
	Дни-НХ	6,79	8,17
	Общо дни престой	13,68	12,76

При сравняване на групите с и без хидроцефалия с теста на Ман-Уитни статистически значима разлика се наблюдава по отношение на възрастта ( $p=0.010$ ), тежестта на клиничното състояние по GLCS ( $p=0.001$ ) и тежестта на САК по Hunt и Hess ( $p<0.001$ ). Пациентите с развитие на хидроцефалия са по-възрастни, в по-тежко клинично състояние при приемането и с по-тежки степени на САК. Данните са показани в табл.22.

**Табл.22.** Сравнение между групите с и без хидроцефалия

Показател	Mann-Whitney U	p
възраст	2414,0	0,010
GLCS	2273,5	0,001
Hunt и Hess	2107,5	<0,001

При провеждане на логистично-регресионен анализ за изследване на факторна зависимост данните показват, че ЗД е значим рисков фактор за развитие на хидроцефалия ( $p=0.035$ ), като увеличава риска повече от 5 пъти (OR 5.5). Статистически значим рисков фактор е ПМ като придружаващо заболяване ( $p=0.028$ ), с увеличаване на риска повече от 8 пъти (OR 8.5). Наличието на мозъчен оток не успява да достигне статистическа значимост като рисков фактор за развитие на хидроцефалия, но показва тенденция за оказване на влияние ( $p=0.08$ ). В табл.23 е посочена факторната зависимост.

**Табл.23.** Значими рискови фактори за развитие на хидроцефалия

Фактори	OR	p	95% C.I.for OR	
ЗД	5,461	0,035	1,128	26,433
ПМ	8,521	0,028	1,264	57,433
Мозъчен оток	2,533	0,084	0,882	7,269

### 18.1.2.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на хидроцефалия като усложнение след САК

Комбинирането на САК с интрацеребрален хематом показва статистически значима връзка ( $p=0.037$ ) с развитието на хидроцефалия за групата пациенти с доказана аневризма. Комбинирани кръвоизливи са били регистрирани при 18.8% от пациентите с настъпила хидроцефалия (табл.24).

**Табл.24.** Показатели, свързани с развитието на хидроцефалия

Показател	Хидроцефалия при пациенти с доказана аневризма		Общо n(%)	p	
	Без хидроцефалия n(%)	С хидроцефалия n(%)			
Комбиран САК с интрацеребрален хематом	не	175 (96,2)	13 (81,3)	188 (94,9)	0,037
	да	7 (3,8)	3 (18,8)	10 (5,1)	

### 18.1.2.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на хидроцефалия като усложнение на САК

Възрастта над 65 години е фактор, който има връзка с настъпването на хидроцефалия, въпреки че не успява да достигне статистическа значимост ( $p=0.06$ ). Над 65 годишна възраст са били 66% от пациентите с хидроцефалия.

Наличието на ПМ като придружаващо заболяване е фактор, който показва статистически значима връзка ( $p=0.001$ ) с развитието на хидроцефалия за групата пациенти без доказана аневризма. Анамнестични данни за ПМ има при 41% от пациентите с хидроцефалия.

Друго съпътстващо заболяване от страна на сърдечно-съдовата система – ИБС, показва тенденция, но не достига статистическа значимост на връзката ( $p=0.068$ ). Наличието на хипергликемия при приемането също показва тенденция, но не успява да достигне статистически значимо ниво ( $p=0.053$ ).

Количеството кръв в субарахноидното пространство (масивни кръвоизливи) оказва значително влияние върху развитието на хидроцефалия ( $p=0.044$ ). Кръвоизливите са масивни при 41% от пациентите с развита хидроцефалия.

Пробивът на кръвоизлива във вентрикулната система статистически значимо влияе върху настъпването на хидроцефалия ( $p=0.027$ ). Наличието на мозъчен оток на КТ на главен мозък има значима връзка с настъпването на хидроцефалия ( $p=0.046$ ). Мозъчен оток се регистрира при 66.7% от пациентите с хидроцефалия. Корелациите са посочени в табл.25.

**Табл.25.** Фактори, корелиращи с развитието на остра хидроцефалия след САК за групата пациенти без доказана аневризма

Показател		Хидроцефалия при пациенти без доказана аневризма		Общо n(%)	p
		Без хидроцефалия n(%)	С хидроцефалия n(%)		
Възрастова група	≤65	36 (64,3)	4 (33,3)	40 (58,8)	0,060
	>65	20 (35,7)	8 (66,7)	28 (41,2)	
ИБС	не	44 (78,6)	6 (50)	50 (73,5)	0,068
	да	12 (21,4)	6 (50)	18 (26,5)	
ПМ	не	54 (96,4)	7 (58,3)	61 (89,7)	0,001
	да	2 (3,6)	5 (41,7)	7 (10,3)	
хипергликемия	<6,1	18 (32,1)	0 (0)	18 (26,5)	0,053
	<11,1	27 (48,2)	8 (66,7)	35 (51,5)	
	>11,1	11 (19,6)	4 (33,3)	15 (22,1)	
Масивен кръвоизлив	не	48 (85,7)	7 (58,3)	55 (80,9)	0,044
	да	8 (14,3)	5 (41,7)	13 (19,1)	
Пробив във вентрикулната система	не	46 (82,1)	6 (50)	52 (76,5)	0,027
	да	10 (17,9)	6 (50)	16 (23,5)	
Мозъчен оток	не	38 (67,9)	4 (33,3)	42 (61,8)	0,046
	да	18 (32,1)	8 (66,7)	26 (38,2)	

### 18.1.3 Рискови фактори за развитие на вазоспазъм след САК

#### 18.1.3.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и развитие на вазоспазъм като усложнение на САК

При изследване на връзката на предполагаемите рискови фактори за развитие на вазоспазъм статистически значима връзка се наблюдава по отношение на наличието на мозъчен оток ( $p=0.025$ ). Мозъчен оток на първоначално проведения КТ на главен мозък са имали 55.6% от пациентите с настъпил вазоспазъм.

Нужда от провеждане на инвазивна апаратна вентилация са имали 44% от пациентите с настъпил вазоспазъм, поради влошаване в състоянието. Значима връзка се откри по отношение на провеждането на апаратна вентилация и развитието на вазоспазъм ( $p=0.024$ ). В табл.26 са представени съответните зависимости.

**Табл.26.** Фактори, оказващи влияние върху развитието на вазоспазъм

Показател		вазоспазъм		Общо (%)	p
		Без вазоспазъм (%)	С вазоспазъм (%)		
Мозъчен оток	не	211 (79,6)	4 (44,4)	215 (78,5)	0,025
	да	54 (20,4)	5 (55,6)	59 (21,5)	
ИБВ	не	231 (87,2)	5 (55,6)	236 (86,1)	0,024
	да	34 (12,8)	4 (44,4)	38 (13,9)	

В табл.27 са представени сравнителните характеристики на групите с и без развитие на вазоспазъм

**Табл.27.** Сравнителни характеристики на пациентите с и без развитие на вазоспазъм

	Показател	Mean	SD
Без вазоспазъм N=265	Възраст	53,34	13,89
	GLCS	17,99	3,58
	Hunt и Hess	2,14	1,25
	АН-с1	147,17	31,66
	АН-д1	90,14	40,81
	АН-с2	138,79	20,80
	АН-д2	84,64	10,32
	Дни-Н	5,61	7,69
	Дни до ОЛ	5,02	7,77
	Дни-НХ	8,25	7,67
	Общо дни престой	13,83	9,09
	С вазоспазъм N=9	Възраст	48,89
GLCS		17,22	4,26
Hunt и Hess		2,78	1,09
АН-с1		152,78	35,45
АН-д1		83,22	30,72
АН-с2		148,89	48,59
АН-д2		80,56	9,50
Дни-Н		11,11	10,36
Дни до ОЛ		6,11	8,92
Дни-НХ		6,78	7,01
Общо дни престой		17,89	10,53

При използване на тест на Ман-Уитни за сравняване на показателите на двете групи се вижда, че статистически значима разлика се наблюдава по отношение на дните престой в неврологична клиника ( $p=0.023$ ). При пациентите с настъпил вазоспазъм логично се регистрира значително по-продължителен престой. Разлика се наблюдава и по отношение на тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess за сметка на пациентите с настъпил вазоспазъм, но не достига статистическа значимост (табл.28).

**Табл.28.** Значими разлики между групите пациенти с и без развитие на вазоспазъм

Показател	Mann-Whitney U	p
Дни-Н	664,50	0,023
Hunt и Hess	804,00	0,083

При провеждане на логистично-регресионен анализ за определяне на рисковите фактори за развитие на вазоспазъм нито един не достигна статистически значим резултат. Наличието на мозъчен оток показва тенденция за влияние върху настъпването на вазоспазъм, но не достига статистическа значимост ( $p=0.08$ ) (табл.29).

**Табл.29.** Рискови фактори за настъпване на вазоспазъм

Фактори	OR	p	95% C.I. for OR	
Мозъчен оток	4,334	0,082	0,830	22,641



### 18.1.3.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на вазоспазъм като усложнение след САК

Наличието на мозъчен оток показва статистически значима връзка с развитието на вазоспазъм след САК ( $p=0.017$ ). Масивните кръвоизливи показват тенденция за оказване на влияние, въпреки че не достигат статистическа значимост на връзката ( $p=0.052$ ). Провежданата апаратна вентилация е значимо свързана с развитието на вазоспазъм ( $p=0.013$ ), като 37.5 % от пациентите с данни за вазоспазъм са имали нужда от асистирана вентилация. Проведеното оперативно лечение показва силна корелация с развитието на вазоспазъм. Не са наблюдава вазоспазъм при 92% от пациентите, които са били подложени на оперативно лечение. Данните от посочените корелации са представени в табл.30.

**Табл.30.** Фактори, свързани са развитието на вазоспазъм

Показател		Вазоспазъм при пациенти с АСАК		Общо n(%)	p
		Без вазоспазъм n(%)	С вазоспазъм n(%)		
Масивен САК	не	170 (89,5)	5 (62,5)	175 (88,4)	0,052
	да	20 (10,5)	3 (37,5)	23 (11,6)	
Мозъчен оток	не	165 (86,8)	4 (50)	169 (85,4)	0,017
	да	25 (13,2)	4 (50)	29 (14,6)	
Оперативно лечение	не	14 (7,4)	4 (50)	18 (9,1)	0,003
	да	176 (92,6)	4 (50)	180 (90,9)	
ИБВ	не	179 (94,2)	5 (62,5)	184 (92,9)	0,013
	да	11 (5,8)	3 (37,5)	14 (7,1)	

### **18.1.3.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и настъпването на вазоспазъм като усложнение след САК**

При статистическа обработка на данните за факторите, свързани с развитието на вазоспазъм за групата пациенти без доказана аневризма, нито един не достигна нужното ниво на статистическа значимост, вероятно поради недостатъчния брой болни в групата и нейната разнородност.

### **18.1.4 Рискови фактори за развитие на късни исхемични нарушения след САК**

#### **18.1.4.1 Корелации за цялата група пациенти със САК (N=274) и развитие на исхемичен дефицит като усложнение след САК**

При изследване на рисковите фактори за настъпване на исхемичен дефицит статистически значима връзка се наблюдава по отношение на наличието на ПМ като придружаващо заболяване ( $p=0.031$ ). Анамнестични данни за ПМ са имали 22% от пациентите с КИД. ИБС, като друго заболяване от страна на сърдечно-съдовата система, не успява да достигне статистическа значимост ( $p=0.08$ ).

Наличието на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането е значимо свързан показател с настъпването на вторични исхемични нарушения ( $p=0.005$ ), като 66% от пациентите с КИД са имали парези при приемането.

Значим фактор за развитието на исхемичен дефицит е количеството кръв в субарахноидното пространство (масивни кръвоизливи) ( $p=0.026$ ). Масивен САК са имали 44% от пациентите с КИД.

На командно дишане са били подложени 44% от пациентите с развита исхемия, поради влошаване на неврологичното състояние. Провеждането на апаратната вентилация е свързано с развития исхемичен дефицит ( $p=0.024$ ). В табл.31 са представени съответните корелации.

**Табл.31.** Фактори, оказващи влияние върху развитието на исхемични нарушения след САК

Показател		КИД		Общо (%)	p
		Без КИД (%)	С КИД (%)		
ПМ	не	258 (97,4)	7 (77,8)	265 (96,7)	0,031
	да	7 (2,6)	2 (22,2)	9 (3,3)	
Моторен дефицит	0	203 (76,6)	3 (33,3)	206 (75,2)	0,005
	1	31 (11,7)	3 (33,3)	34 (12,4)	
	2	13 (4,9)	0 (0)	13 (4,7)	
	3	18 (6,8)	3 (33,3)	21 (7,7)	
Масивен САК	не	230 (86,8)	5 (55,6)	235 (85,8)	0,026
	да	35 (13,2)	4 (44,4)	39 (14,2)	
ИБВ	не	231 (87,2)	5 (55,6)	236 (86,1)	0,024
	да	34 (12,8)	4 (44,4)	38 (13,9)	
ИБС	не	234 (88,3)	6 (66,7)	240 (87,6)	0,087
	да	31 (11,7)	3 (33,3)	34 (12,4)	

В табл.32 са представени сравнителните характеристики на пациентите с и без развитие на КИД.

**Табл.32.** Сравнителни характеристики между пациентите с и без развитие на КИД

	Показател	Mean	SD
Без КИД N=265	Възраст	52,93	13,78
	GLCS	18,02	3,58
	Hunt и Hess	2,13	1,25
	АН-с1	147,15	32,03
	АН-д1	89,88	41,15
	АН-с2	139,19	22,33
	АН-д2	84,53	10,43
	Дни-Н	5,47	7,05
	Дни до ОЛ	5,13	7,86
	Дни-НХ	8,34	7,64
	Общо дни престой	13,78	8,70
С КИД N=9	Възраст	61,00	17,68
	GLCS	16,44	3,97
	Hunt и Hess	3,00	,87
	АН-с1	153,33	21,79
	АН-д1	91,11	9,28
	АН-с2	137,22	17,16
	АН-д2	83,89	6,01
	Дни-Н	15,22	18,73
	Дни до ОЛ	2,89	5,30
	Дни-НХ	4,33	6,96
	Общо дни престой	19,56	17,79

При сравнение между двете групи пациенти с развитие на КИД и без развитие на КИД се наблюдава статистически значима разлика по отношение на показателите за тежест на състоянието на пациента по GLCS ( $p=0.024$ ),

тежест на САК по Hunt и Hess ( $p=0.017$ ) и дни престой в неврологична клиника ( $p=0.006$ ). Резултатите показват, че пациентите с развитие на КИД са били в по-тежко клинично състояние при приемането по GLCS, с по-тежък САК по скалата на Hunt и Hess и логично са имали по-продължителен престой в неврологична клиника. Табл.33 показва статистически значимите резултати.

**Табл.33.** Статистически значими разлики между пациентите с и без развитие на късен исхемичен дефицит

Показател	Mann-Whitney U	p
GLCS	710,50	0,024
Hunt и Hess	655,50	0,017
Дни-Н	560,50	0,006

Данните от логистично-регресионният анализ показват, че ПМ като придружаващо заболяване е значим рисков фактор за развитието на КИД ( $p=0.02$ ) и увеличава риска повече от 10 пъти (OR 10.9). Количеството кръв в субарахноидното пространство показва тенденция, но не достига статистически значимо ниво за определянето му като рисков фактор за развитие на КИД (табл.34).

**Табл.34.** Рискови фактори за развитие на КИД след САК

Фактори	OR	p	95% C.I.for OR	
ПМ	10,973	0,021	1,434	83,970
Масивен САК	5,652	0,054	0,967	33,024

#### **18.1.4.2 Корелации за групата пациенти с доказана аневризма (N=198) и развитието на КИД като усложнение след САК**

Половите разлики по отношение на развитието на КИД се набелязват от посочените данни, но не достигат нужната статистическа значимост ( $p=0.09$ ). 83% от пациентите с КИД са били мъже.

Наличието на моторен дефицит от неврологичния статус е фактор, който има статистически значима връзка с настъпването на КИД при пациенти с доказана аневризма ( $p=0.023$ ). Плегия са имали 33.3% от пациентите с развитие на КИД, а 16.7% са имали пареза от неврологичния статус при приемането.

Оперативното лечение е свързано с настъпването на КИД със статистическа значимост  $p=0.011$ . При 92% от подложените на оперативно лечение пациенти не се наблюдава развитие на КИД.

Провежданата инвазивна апаратна вентилация има статистически значима връзка с настъпването на КИД ( $p=0.005$ ). Нужда от провеждане на апаратна вентилация не са имали 94% от пациентите без КИД. Данните са представени в табл.35.

**Табл.35.** Фактори, свързани с настъпването на КИД

Показател		Пациенти с доказана аневризма		Общо n(%)	p
		Без КИД n(%)	С КИД n(%)		
Моторен дефицит	0	162 (84,4)	3 (50)	165 (83,3)	0,023
	1	18 (9,4)	1 (16,7)	19 (9,6)	
	2	5 (2,6)	0 (0)	5 (2,5)	
	3	7 (3,6)	2 (33,3)	9 (4,5)	
Оперативно лечение	не	15 (7,8)	3 (50)	18 (9,1)	0,011
	да	177 (92,2)	3 (50)	180 (90,9)	
ИБВ	не	181 (94,3)	3 (50)	184 (92,9)	0,005
	да	11 (5,7)	3 (50)	14 (7,1)	
Пол	Жени	105 (54,7)	1 (16,7)	106 (53,5)	0,098
	Мъже	87 (45,3)	5 (83,3)	92 (46,5)	

#### **18.1.4.3 Корелации за групата пациенти без доказана съдова патология (N=68) и развитието на КИД като усложнение след САК**

За групата пациенти без доказана аневризма ПМ е фактор, който има статистически значима връзка за развитие на КИД след САК ( $p=0.026$ ). ПМ като придружаващо заболяване са имали 66.7% от пациентите с данни за КИД. Масивните кръвоизливи са свързани с настъпването на КИД, като 66% от пациентите с КИД са имали масивни САК. Връзката не успява да достигне статистическа значимост ( $p=0.09$ ). Възрастта оказва влияние, но не успява да достигне статистическа значимост ( $p=0.065$ ). Данните обаче сочат, че 100 % от пациентите с КИД са били на възраст над 65 години. Данните от корелациите са представени в табл.36.

**Табл.36.** Фактори, свързани с развитие на КИД за пациентите без доказана аневризма

Показател		Пациенти без доказана аневризма		Общо n(%)	p
		Без КИД n(%)	С КИД n(%)		
Възрастова група	≤65	40 (61,5)	0 (0)	40 (58,8)	0,065
	>65	25 (38,5)	3 (100)	28 (41,2)	
ПМ	не	60 (92,3)	1 (33,3)	61 (89,7)	0,026
	да	5 (7,7)	2 (66,7)	7 (10,3)	
Масивен САК	не	54 (83,1)	1 (33,3)	55 (80,9)	0,091
	да	11 (16,9)	2 (66,7)	13 (19,1)	

### **18.2 Сравнение на групите пациенти с доказана аневризма и без доказана съдова патология по настъпили усложнения след САК**

При сравняване на групите пациенти с и без доказана аневризма по настъпили усложнения след САК се наблюдава статистически значима разлика по отношение настъпването на рецидив ( $p=0.046$ ) и развитието на хидроцефалия ( $p=0.027$ ). При 4.5% от пациентите с доказана аневризма се регистрира рецидив по време на консервативния период спрямо 11.8% от пациентите без доказана аневризма, при които е настъпил рецидив по време на този период. При 8.1% от пациентите с доказана аневризма се наблюдава остра хидроцефалия спрямо 17.6% от пациентите без доказана аневризма. По отношение на развитието на вазоспазъм и исхемични нарушения не се достига значима разлика между пациентите с доказана аневризма и тези без доказана съдова патология. Сравнителният анализ е показан в табл.37.



**Табл.37.** Сравнителен анализ между групите пациенти с доказана аневризма и без доказана съдова патология по отношение на развитието на усложнения след САК

Усложнение		Доказана аневризма		Общо	p
		Не	Да		
Рецидив на САК	Не	60 (88,2)	189 (95,5)	249 (93,6)	0,046
	Да	8 (11,8)	9 (4,5)	17 (6,4)	
хидроцефалия	Не	56 (82,4)	182 (91,9)	238 (89,5)	0,027
	Да	12 (17,6)	16 (8,1)	28 (10,5)	
вазоспазъм	Не	67 (98,5)	190 (96)	257 (96,6)	0,455
	Да	1 (1,5)	8 (4)	9 (3,4)	
КИД	Не	65 (95,6)	192 (97)	257 (96,6)	0,698
	Да	3 (4,4)	6 (3)	9 (3,4)	

### 18.3 Оценка на факторите, влияещи върху изхода от САК

Изходът е оценен с mRS при дехоспитализация на пациентите след проведено консервативно лечение при пациентите без доказана съдова патология и след проведено оперативно лечение при пациентите с доказана мозъчна аневризма (mRS-ОЛ).

### **18.3.1 Фактори, оказващи влияние върху изхода след проведено консервативно лечение при пациентите без доказана съдова патология.**

Възрастта над 65 години оказва статистически значимо влияние върху изхода след САК за пациентите без доказана съдова патология ( $p=0.033$ ). Придружаващи заболявания от страна на сърдечно-съдовата система оказват значимо влияние върху крайния изход от проведеното лечение. АХ ( $p=0.023$ ) и ИБС ( $p=0.008$ ) са фактори, които значително повлияват изхода. Хипергликемията при приемането има силно статистически значимо влияние върху изхода от САК ( $p<0.001$ ).

Наличието на моторен дефицит от неврологичния статус при приемането оказва силно влияние върху състоянието на пациента при дехоспитализацията ( $p<0.001$ ). Количеството кръв в субарахноидното пространство ( $p<0.001$ ) и пробива във вентрикулната система ( $p=0.001$ ) също са фактори, повлияващи изхода в значителна степен. Наличието на мозъчен оток ( $p=0.004$ ) и нуждата от провеждане на апаратна вентилация ( $p<0.001$ ) оказват статистически значимо влияние върху изхода в края на консервативното лечение при пациенти с недоказана съдова патология. Данните от посочения анализ са представени в табл.38.

**Табл.38.** Фактори, оказващи влияние върху изхода след консервативно лечение при пациенти с недоказана съдова патология

Пациенти без доказана аневризма		N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
Възрастова група	≤ 65год	40	2,78	1,50	2,59	0,00	6,00	395,5	0,033
	>65 год	28	4,14	5,00	2,19	0,00	6,00		
АХ	не	20	2,20	1,00	2,26	0,00	6,00	318,0	0,023
	да	48	3,81	5,00	2,47	0,00	6,00		
ИБС	не	50	2,90	2,00	2,53	0,00	6,00	265,5	0,008
	да	18	4,56	6,00	2,04	1,00	6,00		
Хипергликемия	<6,1	18	1,22	1,00	1,22	0,00	5,00	19,86*	<0,001
	<11,1	35	3,54	4,00	2,52	0,00	6,00		
	>11,1	15	5,40	6,00	1,55	0,00	6,00		
Моторен дефицит	0	36	1,86	1,00	2,18	0,00	6,00	29,32*	<0,001
	1	15	4,07	5,00	2,09	1,00	6,00		
	2	7	6,00	6,00	0,00	6,00	6,00		
	3	10	5,70	6,00	0,48	5,00	6,00		
Масивен САК	не	55	2,78	2,00	2,46	0,00	6,00	142,0	<0,001
	да	13	5,69	6,00	0,63	4,00	6,00		
Пробив във вентрикулите	не	52	2,73	1,50	2,47	0,00	6,00	187,0	0,001
	да	16	5,31	6,00	1,35	2,00	6,00		
Мозъчен оток	не	42	2,62	1,50	2,46	0,00	6,00	324,0	0,004
	да	26	4,50	6,00	2,16	0,00	6,00		
ИБВ	не	46	2,15	1,00	2,20	0,00	6,00	119,0	<0,001
	да	22	5,82	6,00	0,39	5,00	6,00		

\*Хи-квадрат статистика (тест на Кръскал-Уолис)

Данните от проведения корелационен анализ на количествените показатели, влияещи върху изхода от САК за групата пациенти без доказани

аневризми и подложени на консервативно лечение са представени в табл.39. Статистически значими фактори, оказващи влияние върху изхода от САК за тази група пациенти, са възрастта ( $p=0.002$ ), клиничното състояние при приемането по GLCS ( $p<0.001$ ), тежестта на кръвоизлива по скалата на Hunt and Hess ( $p<0.001$ ) и диастолното артериално налягане при приемането ( $p=0.045$ ). Систолното артериално налягане при приемането не достига статистически значим резултат ( $p=0.29$ ).

**Табл.39.** Корелационен анализ (коефициент на Spearman) на количествените показатели по отношение на изхода от САК за групата пациенти без доказана аневризма.

	mRS	Възраст	GLCS	Hunt и Hess	АН-с1	АН-д1
Без доказана аневризма	R	0,367	-0,716	0,771	0,130	0,244
	p	0,002	<0,001	<0,001	0,291	0,045
	N	68	68	68	68	68

### 18.3.2 Оценка на факторите, оказващи влияние върху изхода след оперативно лечение.

Изходът е оценен с mRS при изписване от неврохирургична клиника след проведено хирургично лечение (mRS-ОЛ). При 178 пациента е проведено хирургично лечение на доказана съдова патология - 175 аневризми на мозъчни съдове и 3 AV малформации.

Факторите, оказващи влияние върху изхода след проведено оперативно лечение, са количеството кръв в субарахноидното пространство ( $p=0.034$ ), пробив на кръвоизлива във вентрикулната система ( $p=0.002$ ), комбинираните САК с интрацеребрален кръвоизлив ( $p=0.019$ ), мозъчен оток от нативен КТ ( $p=0.028$ ) и развитието на исхемичен дефицит след хирургичната манипулация ( $p<0.001$ ), като с най-голяма прогностична стойност е появата на исхемичен

дефицит след оперативната интервенция. На табл.40 са представени съответните данни.

**Табл.40.** Фактори, оказващи влияние върху изхода след проведено оперативно лечение

Показател		N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
Пробив във вентрикулната система	не	161	2,49	2,22	2,00	0,00	6,00	765,00	0,002
	да	17	4,18	1,94	5,00	1,00	6,00		
Комбиниран САК с интрацеребрален хематом	не	169	2,56	2,24	2,00	0,00	6,00	414,00	0,019
	да	9	4,33	1,80	4,00	1,00	6,00		
Мозъчен оток	не	158	2,53	2,22	2,00	0,00	6,00	1111,00	0,028
	да	20	3,65	2,28	4,00	1,00	6,00		
Исхемичен дефицит след ОЛ	не	144	2,21	2,14	1,00	0,00	6,00	1118,50	<0,001
	да	34	4,53	1,64	5,00	0,00	6,00		
Масивен САК	не	160	2,51	2,19	2,00	0,00	6,00	1008,50	0,034
	да	18	3,89	2,40	5,00	0,00	6,00		

При изследване на количествените показатели статистическа значимост на влиянието върху изхода от оперативното лечение се наблюдава при GLCS ( $p < 0.001$ ), тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess ( $p < 0.001$ ), систолно артериално кръвно налягане при приемането в болницата ( $p = 0.003$ ) и обичайни стойности на систолно артериално налягане по време на престоя в болницата ( $p = 0.028$ ) (табл.41).

**Табл.41.** Фактори, оказващи влияние върху изхода след проведено оперативно лечение

mRS-ОЛ	Възраст	GLCS	Hunt и Hess	АН-с1	АН-д1	АН-с2	АН-д2	Дни до ОЛ
R	0,111	-0,390	0,481	0,224	0,131	0,164	0,077	-0,034
p	0,139	<0,001	<0,001	0,003	0,082	0,028	0,310	0,648
N	178	178	178	178	178	178	178	178

За да се провери влиянието на дните до провеждане на дефинитивно оперативно лечение върху изхода от САК, пациентите бяха разделени на две групи – проведено оперативно лечение до 3 ден включително (дни до ОЛ $\leq$ 3) и проведено оперативно лечение след 3 ден (дни до ОЛ $>$ 3). От проведения анализ не се наблюдава статистически значима разлика за изхода при провеждане на оперативна интервенция до 3 и след 3 постиктален ден ( $p=0.975$ ) (табл.42).

**Табл.42.** Сравнение между изхода от проведеното оперативно лечение до 3 и след 3 ден

Показател	Дни до ОЛ	N	Mean	SD	Median	Min	Max	U	p
mRS-ОЛ	$\leq$ 3 дни	79	2,70	2,361	2,00	0	6	3900,00	0,975
	$>$ 3 дни	99	2,62	2,165	2,00	0	6		

### **18.3.3 Фактори, оказващи влияние върху настъпване на добър и лош изход след проведено оперативно интервениране при пациенти с доказани аневризми**

При анализ на факторите, влияещи върху настъпването на добър или лош изход след клипсиране на пациенти с доказана аневризма статистическа значимост се наблюдава по отношение на показателя възраст ( $p=0.029$ ), наличие на моторен дефицит от първоначалния неврологичен статус ( $p=0.044$ ), количеството кръв в субарахноидното пространство (масивен САК) ( $p=0.029$ ), пробив на кръвоизлива във вентрикулната система ( $p=0,030$ ) и развитие на исхемичен дефицит след проведената интервенция ( $p<0.001$ ), като най-силна прогностична стойност има настъпилия следоперативен исхемичен неврологичен дефицит.

По отношение на възрастта пациентите са разделени на възрастови групи под и над 65 години. Под 65 годишна възраст са били 94.4% от пациентите, при които е настъпил добър изход от заболяването и само 5.6% от пациентите с  $mRS \leq 3$  са били над 65 години. При пациентите с настъпил лош изход от САК 84.4 % са били на възраст под 65 години и 15.6% са били във възрастовата категория над 65 години.

Без отпадна двигателна симптоматика от първоначалния неврологичен статус са били 88.8% от пациентите с добър изход след САК, а 9.3% са били с данни за лека пареза. От пациентите с настъпил лош изход 81.3% от пациентите са били без двигателен дефицит, но 9.4% от пациентите са имали тежък двигателен дефицит – пареза при приемането в болницата.

КТ данни за масивни кръвоизливи има при 15.6% от пациентите с  $mRS > 3$  и при 5.6% от пациентите с добър изход след оперативното лечение. Немасивни кръвоизливи се регистрират при 94.4% от пациентите с добър изход и 84.4% от пациентите с лош изход. Това прави количеството кръв в

субарахноидното пространство фактор, оказващ статистически значимо влияние върху изхода при клипсирани пациенти.

Пробив във вентрикулната система на кръвоизлива се наблюдава при 14.1% от пациентите с настъпил лош изход, спрямо 4.7% от пациентите с добър изход. САК без пробив във вентрикулната се регистрира при 95.3% от пациентите с добър изход и при 85.9% от пациентите с лош изход.

Наличието на мозъчен оток на нативния КТ на главен мозък показва тенденция, но не достига статистическа значимост на връзката с изхода след проведено оперативно лечение ( $p=0.084$ ).

Развитието на исхемичен дефицит след оперативната интервенция показва силна връзка с изхода от САК, като 43.8% от пациентите с настъпил лош изход са имали данни за исхемия след клипсиране на аневризмата, спрямо 5.6% от пациентите с добър изход. При 94.4% от пациентите с добър изход и 56.3% от пациентите с лош изход са липсвали данни за постоперативна исхемия.

От представените данни се вижда, че добър изход от оперативното лечение на пациенти с доказана аневризма се наблюдава при пациенти под 65 годишна възраст, без двигателен дефицит от неврологичния статус при приемането, при немасивни кръвоизливи с малко количество кръв в субарахноидното пространство, без пробив на САК във вентрикулната система и без данни за развитие на постоперативен исхемичен дефицит.

От групата пациенти с настъпил лош изход след проведеното интервениране на доказана аневризма впечатление прави по-високия процент пациенти над 65 годишна възраст (спрямо същата възрастова категория пациенти с добър изход), по-високия процент болни с тежък двигателен дефицит при приемането, по-голямата честота на масивни кръвоизливи и САК с пробив във вентрикулната система и високия процент пациенти с



постоперативен исхемичен дефицит спрямо групата пациенти с настъпил добър изход от САК. В табл.43 е представен съответния анализ на данните.

**Табл.43.** Фактори, оказващи влияние върху изхода след проведено оперативно лечение при пациенти с доказана аневризма.

Показател		mRS-ОЛ		Общо n (%)	p
		>3 n (%)	≤3 n (%)		
Възрастови групи	≤65	54 (84,4)	101 (94,4)	155 (90,6)	0,029
	>65	10 (15,6)	6 (5,6)	16 (9,4)	
Моторен дефицит	0	52 (81,3)	95 (88,8)	147 (86)	0,044
	1	5 (7,8)	10 (9,3)	15 (8,8)	
	2	1 (1,6)	1 (0,9)	2 (1,2)	
	3	6 (9,4)	1 (0,9)	7 (4,1)	
Масивен САК	Не	54 (84,4)	101 (94,4)	155 (90,6)	0,029
	Да	10 (15,6)	6 (5,6)	16 (9,4)	
Пробив във вентрикулната система	Не	55 (85,9)	102 (95,3)	157 (91,8)	0,030
	Да	9 (14,1)	5 (4,7)	14 (8,2)	
Мозъчен оток	Не	53 (82,8)	98 (91,6)	151 (88,3)	0,084
	Да	11 (17,2)	9 (8,4)	20 (11,7)	
Исхемичен дефицит след ОЛ	Не	36 (56,3)	101 (94,4)	137 (80,1)	<0,001
	Да	28 (43,8)	6 (5,6)	34 (19,9)	

При сравняване на пациентите с добър и лош изход след оперативно лечение по количествените показатели статистически значима разлика се наблюдава по отношение на тежест на клинично състояние при приемането по GLCS ( $p<0.001$ ), тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess ( $p<0.001$ ), систолно артериално налягане при приемането ( $p<0.001$ ), диастолно артериално налягане при приемането ( $p=0.005$ ) и обичайни стойности на артериално налягане в клиниката ( $p=0.027$ ). Анализът по отношение на обичайни

стойности на диастолното артериално налягане в клиниката се доближава до статистическата значимост –  $p=0.051$ . При съпоставяне на изхода от САК спрямо дните до провеждане на оперативно лечение – до 3 ден и след 3 ден, не се наблюдава статистически значима разлика –  $p=0.36$ .

Пациентите с настъпил добър изход след САК ( $mRS \leq 3$ ) са били с по-добро ниво на съзнание, оценено с по-висок брой точки по GLCS, и са имали по-леки степени на САК по скалата на Hunt и Hess спрямо пациентите с  $mRS > 3$ . По отношение на артериалното налягане пациентите с добър изход са имали по-ниски стойности на систолното и диастолното артериално кръвно налягане при приемането в болницата и по-ниски обичайни стойности на систолно и диастолно артериално налягане по време на престоя спрямо пациентите с настъпил лош изход от САК (табл.44).

**Табл.44.** Количествени показатели, оказващи влияние върху изхода след проведено оперативно лечение при пациенти с доказана аневризма

Показател	mRS-ОЛ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
GLCS	>3	64	18,05	19,00	2,49	6,00	20,00	2049,0	<0,001
	≤3	107	19,40	20,00	1,31	12,00	20,00		
Hunt и Hess	>3	64	2,33	2,00	1,05	0,00	4,00	2040,5	<0,001
	≤3	107	1,54	2,00	0,87	0,00	4,00		
АН-с1	>3	64	157,97	150,00	35,15	110,00	300,00	2299,0	<0,001
	≤3	107	140,42	130,00	25,10	100,00	220,00		
АН-д1	>3	64	92,27	90,00	15,04	70,00	150,00	2566,5	0,005
	≤3	107	85,42	80,00	13,48	60,00	130,00		
АН-с2	>3	64	144,30	140,00	21,56	110,00	220,00	2740,0	0,027
	≤3	107	136,59	130,00	16,10	100,00	170,00		
АН-д2	>3	64	87,81	90,00	9,17	60,00	120,00	2863,0	0,051
	≤3	107	84,91	90,00	8,98	50,00	110,00		
Дни до ОЛ	>3	64	6,09	4,00	6,02	0,00	28,00	3138,5	0,360
	≤3	107	8,71	5,00	9,61	0,00	50,00		

С помощта на логистично-регресионен анализ бяха определени факторите, които оказват влияние върху риска за настъпване на лош изход след проведено оперативно лечение при пациентите с доказана аневризма. Възрастта над 65 години е фактор, който увеличава риска за настъпване на лош изход над 3 пъти ( $p=0.036$ , OR 3.11). Наличието на тежък моторен дефицит – плегия от неврологичния статус при приемането е фактор, който оказва статистически значимо влияние върху настъпването на лош изход от САК и увеличава риска за такъв над 10 пъти ( $p=0.029$ , OR 10.96). Рискът за настъпване на лош изход е по-голям повече от 3 пъти при наличието на масивен кръвоизлив ( $p=0.036$ ). Пробивът на кръвоизлива във вентрикулната система също увеличава риска за лош изход над 3 пъти ( $p=0.038$ , OR 3.33). Показатели, които оказват много силно влияние върху риска за настъпване на лош изход са тежестта на клиничното състояние по GLCS и тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess. Състоянието при приемането има статистическа значимост  $p<0.001$  и OR 0.63, което показва, че с всяка точка по GLCS по-малко рискът за настъпване на лош изход се увеличава с 0.6 пъти. Тежестта на САК по Hunt и Hess има  $p<0.001$  и с всяка по-тежка степен на САК рискът за лош изход се увеличава с 2.4 пъти (OR 2.37). Показателите на кръвното налягане статистически значимо влияят върху риска за настъпване на лош изход. Систолното артериално налягане при приемането на пациента оказва влияние върху настъпване на лош изход със статистическа значимост  $p=0.001$ , диастолното налягане при приемането също оказва влияние върху изхода с  $p=0.004$ . Обичайни стойности на систолното артериално налягане по време на престоя на пациента са фактор, оказващ силно съдействие върху неблагоприятния изход с  $p=0.011$ .

Развитието на постоперативен исхемичен неврологичен дефицит е фактор, който силно увеличава риска за настъпване на лош изход в края на

оперативния период ( $p < 0.001$ ). Развитието на такъв дефицит увеличава риска за лош изход с повече от 13 пъти (OR 13.09) (табл.45).

**Табл.45.** Рискови фактори за настъпване на лош изход ( $mRS > 3$ ) след проведено оперативно лечение при пациенти с доказани аневризми

Фактор	OR	95% CI		p
Възраст > 65 години	3,117	1,075	9,040	0,036
Плегия	10,962	1,285	93,525	0,029
Масивен САК	3,117	1,075	9,040	0,036
Пробив във вентрикулната система	3,338	1,066	10,452	0,038
Ишемичен дефицит след ОЛ	13,093	5,012	34,204	<0,001
GLCS	0,630	0,498	0,797	<0,001
Hunt и Hess	2,377	1,637	3,451	<0,001
АН-с1	1,021	1,009	1,033	0,001
АН-д1	1,035	1,011	1,059	0,004
АН-с2	1,023	1,005	1,041	0,011

#### **18.4 Сравнение между изхода за групата пациенти без доказана аневризма и пациентите с доказани аневризми, които са оперативно интервенирани.**

При сравняване на изхода след САК за групите пациенти без доказана аневризма и подложените на оперативно лечение аневризми се наблюдава статистически значима разлика ( $p = 0.031$ ), като 63.7% от пациентите подложени на клипсиране са имали добър изход спрямо 48.5% от пациентите

без доказана аневризма. Лош изход (вкл. смърт) е настъпил при 36.3% от оперираните спрямо 51.5% от групата пациенти без доказана аневризма (табл.46).

Табл.46. Сравнение на изхода за пациентите с АСАК и без доказана аневризма

mRS				Общо	p
		Без доказана аневризма	Оперирани пациенти с аневризми		
>3	N	35	62	97	0,031
	%	51,5%	36,3%	40,6%	
≤3	N	33	109	142	
	%	48,5%	63,7%	59,4%	
Общо	N	68	171	239	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

### 18.5 Въпросник за оценка на пациент със САК

Обстойният преглед и обработка на данните от цялата документация на пациентите със САК и последващата оценка на факторите, оказващи влияние върху настъпването на усложнения и изхода след САК, ни дава възможност за предлагане на въпросник за бързо и акуратно събиране на информация при пациент със САК и определяне на прогнозата. Въпросникът е представен в Приложение 1.

## VI. Обсъждане

САК допринася в значителна степен за заболяемостта и смъртността от мозъчно-съдови заболявания в световен мащаб. Въпреки значителния напредък по отношение на диагностичните и терапевтичните мероприятия САК завършва фатално в около една четвърт от случаите, а приблизително половината от оцелелите остават с траен неврологичен дефицит (57). Съвременните стратегии за лечение на САК - ранно облитериране на руптурирала аневризма и агресивна интензивна терапия водят до подобряване на изхода според някои проучвания, но смъртността остава висока и достига до 67% според други (241, 318).

В литературата около 85% от случаите на САК се дължат на руптура на интракраниална аневризма (241). В нашето проучване честотата на доказани аневризми е по-ниска (72.3%), най-вероятно поради липса на данни за налична съдова патология при пациенти в тежко състояние, при които не са проведени допълнителни образни изследвания. Нашите данни за честота на САК, при който не се доказва аневризма (12%) или се открива АВ малформация (2.9%) съответстват на посочените в литературата (140). Също така се потвърждава и значително по-голямата честота на аневризми (единични или множествени), засягащи каротидната система – 87.8% (1). Диагностицираните аневризми, засягащи *a.cerebri anterior*, са в най-висок процент – 35.9% и отговарят на литературната справка (1).

Според проучване на Niewkamp et al. през последните години се наблюдава повишаване на средната възраст на пациентите със САК от 52 до 62 години (241). В нашето проучване средната възраст на пациентите със САК е 53.2 години. Разликите в честотата между половете според по-нови проучвания е 1.24 пъти по-голяма при жените, в сравнение с по-стари проучвания за 1.6

пъти по-голяма честота при женския пол (68). В нашето проучване 55.8% от пациентите със САК са жени, а 44.2% са мъже, което съответства на 1.26 пъти по-голяма честота при жените.

Според редица проучвания някои херeditарни заболявания на съединителната тъкан, като автозомна-доминантна бъбречна поликистоза, се асоциират с по-голяма честота на интракраниални аневризми и САК (284). Данни за кисти на вътрешни органи имат 1.8% от пациентите в нашето проучване.

Множество проучвания са проведени за определяне на модифицируемите рискови фактори за настъпване на САК, развитие на усложнения след САК и изход след САК. От всички изследвани фактори само АХ, тютюнопушене и хроничната алкохолна злоупотреба са доказани като независими рискови фактори за настъпване на САК (98, 261). Анамнестичните данни на пациентите от нашия анализ потвърждават голямата честота на съпътстваща АХ (55.1%). Честотата на вредните навици е относително ниска в нашата група пациенти (6.9%), което вероятно се дължи на липсваща информация, особено при пациенти в тежко клинично състояние.

Според някои проучвания САК има сезонност, като по-голяма честота се наблюдава през по-студените есенно-зимни месеци (108). Ние установихме сравнително равномерно разпределение през месеците, с изключение на пик на честотата на САК през месец март.

Стресов момент преди иктуса на САК се регистрира при 6.9% от включените в проучването пациенти, което се различава от литературните данни (37). По-ниският процент вероятно се дължи на липсата на информация, особено при тежките случаи на САК.

## **1. Сравнителни характеристики между групата пациенти с АСАК и групата пациенти без доказана съдова патология**

Групата пациенти с АСАК включва всички пациенти, при които проведените образни изследвания са доказали наличието на аневризма на някоя от мозъчните артерии. Групата пациенти без доказана аневризма е хетерогенна и включва пациенти със САК, при които проведените образни изследвания не са доказали мозъчно-съдова патология и пациенти, при които не са проведени изследвания, поради тежкото състояние.

При сравняване на двете групи пациенти с и без доказана аневризма се наблюдава значителна разлика между средната възраст на пациентите. Средната възраст на АСАК пациентите е 51.4 години, спрямо 59.9 години средна възраст при пациентите без доказани аневризми, като тази разлика се дължи най-вероятно на двете подгрупи болни във втората група пациенти – от една страна неаневризмални, а от друга страна – неизследвани за съдова патология пациенти.

Редица придружаващи заболявания оказват влияние върху протичането и изхода след САК (17). АХ е съпътстващо заболяване при 55.1% от всички пациенти със САК. При сравнение на групите пациенти с и без доказана аневризма се наблюдава значителна разлика, като за първата група честотата на АХ е 51%, а за втората група достига 70.6%. АХ е фактор, статистически значимо свързан с изхода след консервативно лечение за групата пациенти без доказана аневризма, докато за групата пациенти с АСАК този показател не достига нужното ниво на значимост според нашето проучване.

ИБС е друго придружаващо заболяване, което се регистрира при 12.4% от нашите пациенти със САК. Отново се наблюдава значителна разлика в честотата му при отделните групи пациенти – 7.6% от пациентите АСАК имат ИБС, докато за групата пациенти без доказана аневризма честотата е 26.5%.



Съпътстващото заболяване ИБС е показател, който е значимо свързан с изхода след САК за втората група пациенти.

Данни за ПМ има при 3.3% от пациентите със САК. От групата пациенти с доказана аневризма 1% имат ПМ, а от групата без доказана аневризма този процент е 10.3%. Броят пациенти с ПМ е малък, но при статистическия анализ на данните това съпътстващо заболяване оказва влияние върху настъпването на усложнения след САК.

АХ, ИБС и ПМ са заболявания, които покачват значимо сърдечно-съдовия риск и в този смисъл се очертава тяхната роля за лошия изход при САК в напреднала възраст и с по-голяма тежест, както е за групата пациенти без доказана аневризма.

Анамнестични данни за ЗД има при 4.4% от пациентите със САК, като от групата АСАК само 1% имат ЗД, а от групата пациенти без доказана аневризма ЗД е придружаващо заболяване при 14.7% от пациентите. Статистическият анализ не успява да докаже връзка между ЗД и изхода след САК.

Хипергликемията при приемането е рисков фактор за настъпване на усложнения и повлиява изхода след САК според редица проучвания (22, 169). Хипергликемия при приемането се регистрира при 67% от пациентите със САК, като 13.6% от тях имат кръвна захар  $>11.1$  mmol/l. От групата АСАК пациенти хипергликемия имат 65.7% от пациентите, като 7.7% от тях са с кръвна захар  $>11.1$  mmol/l. В групата пациенти без доказана аневризма 75% имат кръвна захар  $>6.1$  mmol/l, а 29.4% имат кръвна захар  $>11.1$  mmol/l. Отново се наблюдава по-висок процент хипергликемия за групата аневризми без доказана съдова патология, както и значително по-висок процент на пациентите с кръвна захар над 11.1 mmol/l. От проведеня анализ на нашите

данни хипергликемията е фактор, статистически значимо свързан с изхода след САК за групата пациенти без доказана аневризма.

Редица други съпътстващи заболявания се регистрират при пациентите със САК, като честотата им е представена в табл.6. Най-голяма е честотата на пациентите с преживян в миналото САК – 5.8%, което приблизително отговаря на кумулативната честота на настъпване на рецидив на САК (1).

Съществени разлики се наблюдават и при съпоставяне на двете групи пациенти – с АСАК и без доказана аневризма, по клинично състояние и ниво на съзнание при приемането и тежест на кръвоизлива. Мнозинството от пациентите със САК са били в добро клинично състояние при приемането. От групата пациенти с АСАК 94.4% са били с оценка  $\geq 15$ т. по GLCS, докато за групата пациенти без доказана аневризма само 67.6% от пациентите са били с  $GLCS \geq 15$ т., следователно и процентът на пациенти в тежко клинично състояние от групата пациенти без доказана аневризма е по-голям.

При 14.2% от пациентите САК е оценен като масивен по данни от КТ на главен мозък. Разлика между групите пациенти се наблюдава и по този показател, като 11.6% от пациентите с доказана аневризма са имали масивен САК спрямо 19.1% от пациентите без доказана аневризма. Тежестта на кръвоизлива играе по-малка роля за настъпването на усложнения и изхода от САК във втората група пациенти за сметка на сърдечно-съдовите заболявания.

Пробив във вентрикулната система се регистрира при 14.2% от пациентите по данни от КТ. Значима разлика се наблюдава между двете групи – 9.6% от пациентите с АСАК имат пробив във вентрикулната система, докато 23.5% от пациентите без доказана аневризма имат интравентрикуларен кръвоизлив.

Комбиниран САК с интрацеребрален хематом има при 5.5% от проведените КТ изследвания при САК пациентите. По този показател не се

наблюдава значителна разлика между групите пациенти с и без доказана аневризма.

Тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess има силно прогностично значение за изхода след САК и настъпването на усложнения (56, 234). Мнозинството от пациентите със САК са били с леки степени на кръвоизлив (Hunt и Hess  $\leq$  II ст.) – 70%, а 30% са били с тежки степени на САК (Hunt и Hess  $>$  II ст.). За групата АСАК пациенти 77.8% са били с леки степени на кръвоизлив, от които 14 пациента са били в хроничния стадий на кръвоизлива и са оценени с 0 степен по модифицираната скала на Hunt и Kosnik. Последното най-вероятно влияе на всички демографски и клинични показатели в групата с АСАК. В групата пациенти без доказана аневризма 48.5% са били с леки степени на САК. Тежки кръвоизливи за АСАК пациентите се регистрират при 22.2%, а за групата пациенти без доказана аневризма този процент е 51.5%. Прави впечатление по-голямата честота на леки кръвоизливи за пациентите с АСАК, докато в групата пациенти без доказана аневризма се наблюдава значително по-висок процент тежки степени на кръвоизлив. Във втората група пациенти се забелязва почти равномерно разпределение между леките и тежките степени на САК, но леките степени се дължат повече на пациентите с отрицателни образни изследвания, докато тежките степени се регистрират при пациенти, при които не са проведени изследвания за доказване на съдова патология. В този смисъл групата пациенти с недоказана съдова патология е хетерогенна и с малък брой болни, поради което сравнението с групата пациенти с АСАК е спекулативно.

Мозъчен оток се наблюдава при 21.5% от пациентите със САК на проведения КТ на главен мозък. АСАК пациентите имат мозъчен оток в 14.6% от случаите, а в групата пациенти без доказана аневризма мозъчен оток има в 38.2% от случаите. Мозъчният оток е фактор, статистически свързан с

настъпването на усложнения след САК и повлиява изхода за групата пациенти без доказана аневризма.

Моторен дефицит от неврологичния статус при приемането има при 23.7% от всички пациенти със САК. От пациентите с АСАК 16.7% имат двигателен дефицит при приемането, а от групата без доказана аневризма 47% имат различна степен на дефицит. Двигателният дефицит е израз на тежестта на САК и е фактор, който е статистически значимо свързан с изхода след САК за двете групи пациенти, според нашия анализ.

Според литературната справка тежестта на клиничното състояние и ниво на съзнание при приемането, голямото количество кръв при масивните кръвоизливи, пробив във вентрикулната система, интрацеребрален хематом, тежестта на САК по скалата Hunt и Hess са фактори, които повлияват настъпването на усложнения и крайния изход след САК (139, 234). Според данните от нашето проучване се наблюдава значителна разлика между групите пациенти с и без доказана аневризма по отношение на съпътстващите заболявания, тежестта на кръвоизлива, клинично състояние при приемането, количество кръв в субарахноидното пространство, пробив във вентрикулната система, наличен двигателен дефицит и хипергликемия. Честотата на посочените показатели е значително по-висока в групата пациенти без доказана аневризма, което се дължи до голяма степен на нейната хетерогенност, с включени в групата пациенти с по-тежки степени на кръвоизлив и с повече съпътстващи заболявания. Това обяснява до голяма степен настъпилия по-лош изход за тази група пациенти, следователно е оправдано покачването на степента по Hunt и Hess при съпътстваща системна коморбидност, тъй като тежките системни заболявания са толкова важни колкото и тежестта на САК.

## **2. Усложнения след САК и рискови фактори**

Усложненията, които се развиват след САК - хидроцефалия, рецидив на САК, вазоспазъм и КИД, са фактори, които значително допринасят за по-лошия изход от заболяването (130). Проучванията за определяне на факторите, оказващи влияние върху развитието на усложнения, целят ранното им диагностициране и терапевтично повлияване. Усложнения по време на консервативния период се регистрират при 23.4% от всички пациенти със САК според нашето проучване. В групата пациенти без доказана аневризма процентът на усложнения е значително по-висок - 35.5%, отколкото в групата с доказана аневризма, където само 19.7% от пациентите развиват усложнения. Разликата се дължи на тежките кръвоизливи, включени в първата група, при които и риска за настъпване на потенциално фатални усложнения е по-голям. При сравняване на групите пациенти с и без доказана аневризма по посочените усложнения статистически значима разлика се наблюдава по отношение на настъпването на рецидив на САК ( $p=0.046$ ) и хидроцефалия ( $p=0.027$ ), като при 95.5% от пациентите с доказана аневризма не настъпва повторно кървене и при 91.9% от пациентите с тази съдова патология нямат данни за хидроцефалия, поради краткия консервативен период. По отношение на вазоспазъм и КИД не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи пациенти, което по-скоро показва, че вазоспазмът и КИД не се влияят от хирургичната интервенция.

### **Рецидив**

Според литературните данни настъпване на рецидив на САК в рамките на първите 24 часа достига до 13.6%, а във всеки следващ ден от първите 4 седмици риска е 1.5-2% (234, 244). След това честотата остава около 3% на година (1). Според нашите данни рецидив на САК при пациентите с доказана

аневризма настъпва в 4.5% от случаите, а в групата пациенти без доказана аневризма в 11.8% от случаите. Наблюдава се значителна разлика по отношение на посоченото усложнение за двете групи пациенти, което се дължи на ранно диагностициране на руптуриралата аневризма и последващо дефинитивно облитериране за първата група пациенти. Общата честота на настъпване на рецидив на САК за цялата група пациенти в нашето проучване е 6.6% и отразява броя на настъпилите рецидиви по време на консервативното вътреболнично лечение на пациентите и е по-ниска от съобщаваната кумулативна честота за настъпване на рецидивно кървене. Това от една страна вероятно се дължи на непълното диагностично уточняване на пациенти в тежко клинично състояние, при които не се наблюдава типичното рязко влошаване на клиничната картина. Друга причина е бързото провеждане на оперативно клипсиране при пациентите с АСАК, половината от които са оперирани до 3 ден, както и спазване на терапевтичния алгоритъм за контрол на артериалното налягане по време на консервативното лечение.

Според литературната справка редица фактори увеличават риска за настъпване на рецидивно кървене - по-дълъг период до провеждане на дефинитивно лечение на доказана руптурирала аневризма, тежко клинично и неврологично състояние при приемането, първоначална загуба на съзнание, предхождащо главоболие, по-голям размер на аневризмата и систолно артериално налягане  $>160$  mmHg (234, 244). Тежестта на кръвоизлива по скалата на Hunt и Hess оказва значително влияние върху риска от рецидив на САК (48, 56, 234). Интрацеребралният хематом и интравентрикуларният кръвоизлив също са рискови фактори за настъпването на рецидив (56). Тежкото клинично състояние при приемането, високото артериално налягане, развитието на хидроцефалия и поставен външен вентрикулен дрен, според друго проучване, повлияват риска от повторно кървене (234).

Резултатите от нашето проучване потвърждават литературните данни за влиянието на тежестта на неврологичната симптоматика при приемането върху развитието на рецидив на САК, като показателят наличие на моторен дефицит има статистическа значимост ( $p < 0.001$ ). Комбинираните с интрацеребрален хематом кръвоизливи също показват по-голям риск от рецидивно кървене ( $p = 0.011$ ), но за интравентрикуларните кръвоизливи не достига статистически значима корелация с настъпването на рецидив според нашия анализ. Нашите данни показват, че наличието на мозъчен оток и развитието на вазоспазъм имат статистически значима връзка с настъпването на повторно кървене, факт, който не е описан в литературата. Посочените показатели отразяват косвено тежестта на кръвоизлива и неговата вероятна връзка с настъпването на повторно кървене.

За групата пациенти с доказана аневризма, фактори, които имат връзка с настъпването на рецидив на АСАК, са тежестта на неврологичната симптоматика и наличния двигателен дефицит от неврологичния статус, които са израз на тежестта на САК ( $p = 0.002$ ). Проведеният анализ на рисковите фактори за настъпване на повторно кървене в групата пациенти без доказана аневризма показва, че кръвоизливите с пробив във вентрикуларната система имат тенденция, но не достигат до статистическа значимост на връзката с настъпването на рецидив ( $p = 0.081$ ). Нуждата от провеждане на апаратна вентилация, като част от интензивното лечение по време на консервативния период, е показател, статистически значимо свързан с настъпилите рецидивни кръвоизливи ( $p < 0.001$ ) за цялата група пациенти със САК и по отделно за пациентите с и без доказана аневризма. Рецидивът на САК води до влошаване на неврологичното състояние и подтискане на съзнанието, откъдето идва и необходимостта от провеждане на асистирана вентилация при тези пациенти.

При сравнение между групите пациенти с и без рецидив на САК се вижда, че пациентите с настъпил рецидив са били в по-тежко състояние по GLCS при приемането, имали са по-тежък кръвоизлив по Hunt and Hess и съответно са имали по-дълъг престой в неврологична клиника. От логистично-регресионният анализ на рисковите фактори за настъпване на рецидив, статистическа значимост се наблюдава по отношение на показател клинично състояние и ниво на съзнание при приемането, оценено с GLCS ( $p=0.001$ ), тежест на кръвоизлива, оценен със скалата на Hunt and Hess ( $p=0.005$ ) и дни до провеждане на оперативно лечение ( $p=0.028$ ), което отразява в голяма степен съобщаваните в литературата корелации.

В заключение, от проведения анализ на данните в нашето проучване се наблюдава значима разлика по отношение на честотата на настъпили рецидиви при пациенти с АСАК спрямо пациенти от групата без доказана аневризма ( $p=0.046$ ), като честотата на повторно кървене е по-висока за втората група. Рисковите фактори за настъпване на рецидив на САК са тежест на клиничното състояние при приемането, тежест на кръвоизлива и дни до провеждане на оперативно лечение.

### **Хидроцефалия**

Честотата на хидроцефалия след САК варира в широки граници - между 15-87%, в зависимост от диагностичните критерии, които се използват (67, 177, 201, 272). Хидроцефалия в нашата група пациенти с доказана аневризма се регистрира при 8.1%, а в групата без доказана аневризма при 17.6%, като голямата разлика вероятно се дължи на крайно тежките степени на кръвоизливи, както и липсата на хирургично лечение за втората група пациенти без доказана съдова патология. Общата честота на остра хидроцефалия в нашето проучване 10.8% е по-ниска от тази в литературата и



вероятно се дължи на факта, че данните за наличие на хидроцефалия се регистрират от първоначално проведения КТ на главен мозък за доказване на кръвоизлив и в някои случаи не са провеждани допълнителни образни изследвания за верифициране на тази компликация.

Развитието на хидроцефалия е мултифакторно обусловено (304). Тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess, количеството кръв в субарахноидното пространство, интравентрикуларен кръвоизлив, ЗД като съпътстващо заболяване са фактори, които увеличават риска за развитие на хидроцефалия (64). В друго проучване допълнителни фактори, които увеличават риска за развитие на хидроцефалия са съпътстваща АХ и аневризми, засягащи задната циркулация (221). Няколко проучвания откриват силни корелации между количеството вентрикулна кръв и вероятността за развитие на остра хидроцефалия след АСАК (114). В друго проучване допълнителни фактори, които оказват влияние върху развитието на хидроцефалия са тежестта на неврологичната симптоматика, женския пол и хроничната алкохолна злоупотреба (304).

В нашето проучване се потвърждават литературните данни за статистически значима връзка между голямото количество кръв в субарахноидното пространство при масивните кръвоизливи ( $p=0.040$ ) и ЗД като съпътстващо заболяване ( $p=0.024$ ) с развитието на хидроцефалия. Пробивът на кръвоизлива във вентрикулната система показва тенденция за влияние, но не достига до статистически значимо ниво. Друго придружаващо заболяване - ПМ, за разлика от данните в литературата, според нашия анализ показва значима връзка с настъпилата остра хидроцефалия ( $p=0.001$ ), като израз на обща съдова болест. Значима корелация се наблюдава между наличието на мозъчен оток и развитието на хидроцефалия след САК. Двигателният дефицит при приемането показва тенденция, но не достига

нужното ниво на значимост ( $p=0.081$ ). Проведеното оперативно лечение е свързано с настъпилната хидроцефалия ( $p=0.047$ ), като 68.7% от пациентите, при които не се регистрира хидроцефалия са били подложени на оперативна интервенция (на оперативна интервенция са подложени пациенти с по-ниски степени по Hunt и Hess). В нашето проучване полът и съпътстващата АХ не успяват да достигнат статистическа значимост на връзката с наличие на хидроцефалия.

При анализ на факторите, свързани с развитие на хидроцефалия в групата АСАК пациенти, единствено комбинирани с интрацеребрален хематом кръвоизливи оказват статистически значимо влияние, което може да се дължи на мас-ефект на хематома и допълнително блокиране на ликворния дренаж. В групата пациенти без доказана аневризма показатели, които показват статистическа връзка с настъпването на хидроцефалия са голямото количество кръв в субарахноидното пространство при масивните кръвоизливи и интравентрикуларния кръвоизлив, което потвърждава литературните данни. Допълнително влияние в тази група пациенти за настъпване на посоченото усложнение показват наличието на мозъчен оток и ПМ от придружаващите заболявания.

При сравнение на групите пациенти с и без хидроцефалия се вижда, че пациентите с данни за хидроцефалия са в по-напреднала възраст, имат по-ниска оценка по GLCS и имат по-тежки степени на САК по скалата на Hunt и Hess.

От проведения логистично-регресионен анализ значими рискови фактори за развитието на хидроцефалия са ЗД ( $p=0.035$ ) и ПМ ( $p=0.028$ ) като съпътстващи заболявания. Корелацията на ПМ с развитието на хидроцефалия може би в известна степен се дължи на настъпилите по-тежки кръвоизливи с пробив на някои от тях във вентрикулната система при пациенти на

антикоагулантна терапия по повод ПМ. Но това не може да обясни изцяло влиянието на ПМ. Допълнителен ефект има връзката на ПМ със сърдечно-съдовия риск и общо със съдовата болест, фактор, който вероятно довежда по-лоша резорбция на разпадни кръвни продукти и ликвор.

В заключение, наблюдава се статистически значима разлика в честотата на хидроцефалия между групата пациенти с АСАК и групата пациенти без доказана аневризма ( $p=0.027$ ). Резултатите от нашето проучване отразяват в голяма степен данните, посочени в научната литература за факторите, свързани с развитие на хидроцефалия, но нашият анализ разкрива значително влияние на наличния мозъчен оток и съпътстващото ПМ върху развитието на посоченото усложнение. Мозъчният оток от първоначално проведения КТ на главен мозък, като израз на настъпила ранна мозъчна увреда (РМУ), се явява важен фактор за прогнозиране на усложненията и изхода след САК, като може да се каже, че влияние в по-голяма степен от количеството изляла се кръв.

## **Вазоспазъм**

Ангиографски видим вазоспазъм се наблюдава при 30-70% от пациентите със САК (128). Само около 50% от ангиографски видимия тежък спазъм води до неврологична симптоматика, която може да претърпи обратно развитие или да прогресира до мозъчен инфаркт. Най-мощни предиктори за развитието на вазоспазъм са обема на кръвта и продължителността на нейното присъствие около артериалните съдове (203, 271). Редица други фактори като възраст, клинично състояние при приемането, рецидив, интравентрикуларен кръвоизлив, интрацеребрален хематом, хидроцефалия, големина и местоположение на аневризмата, отклонения в сърдечния статус, имат отношение към тежестта на кръвоизлива повече, отколкото имат директен ефект върху развитието на вазоспазъм. Тютюнопушенето, АХ и

хипертрофията на лява камера доказано имат отношение към вазоспазъма (139). По-младата възраст на пациентите и ранното развитие на вазоспазъм са важни предиктори за тежестта на вазоспазъма (146).

Нашите данни показват развитие на вазоспазъм при 4% от пациентите с АСАК и 1.5% от пациентите без доказана аневризма. По-ниският процент на регистриране на това усложнение в групата пациенти без доказана аневризма се дължи основно на нейната хетерогенност. В групата са включени пациенти с леки кръвоизливи, при които образните изследвания не са показали съдова патология (най-вероятно перимезенцефални кръвоизливи, които имат нисък риск за развитие на вазоспазъм), като от друга страна са включени и такива, при които не са проведени допълнителни образни изследвания, поради тежкото състояние. Регистрирането на вазоспазъм при пациенти в крайно тежко състояние може да бъде трудно при липса на типична картина (55). Общата честота на вазоспазъм доказан с ДСГ за цялата изследвана група пациенти със САК е 3.3%. ДСГ е провеждан само при пациенти, клинично суспектни за развитие на вазоспазъм, което вероятно е причина за ниския процент регистриране на това усложнение след САК. При 50% от пациентите с ДСГ данни за вазоспазъм се регистрират исхемични промени, което съответства на съобщаваната в литературата честота. В друго проучване от нашата литература вазоспазъм се регистрира при 32% от пациентите със САК. Вазоспазъм имат 68% от пациентите с КИД, а 11% от пациентите без данни за КИД също имат вазоспазъм (4).

Анализът на факторите, имащи отношение към развитието на вазоспазъм при пациентите със САК в нашето проучване, показва статистически значима връзка с наличието на мозъчен оток ( $p=0.025$ ), което отново вероятно има отношение по-скоро към тежестта на кръвоизлива, но би могло да се спекулира, че мозъчният оток е израз на по-лоша съдова реактивност и развитие на РМУ.

Значима връзка се наблюдава и между показателя провеждане на апаратна вентилация и наличие на вазоспазъм ( $p=0.024$ ), като 44.4% от пациентите с вазоспазъм са имали нужда от провеждане на апаратна вентилация по време на консервативното лечение, което отразява влошеното състояние на пациентите в резултат на това тежко усложнение.

За групата пациенти с АСАК наличието на мозъчен оток показва статистически значима връзка с развитието на вазоспазъм ( $p=0.017$ ). Провежданата ИБВ е статистически значимо свързана ( $p=0.013$ ) с това усложнение във връзка с влошеното неврологично състояние на пациентите. За тази група пациенти връзката между голямото количество кръв в субарахноидното пространство и развитието на вазоспазъм показва тенденция, но не достига статистически значимо ниво ( $p=0.052$ ). Проведеното оперативно лечение при тези пациенти с АСАК е показател, свързан с вазоспазъма, като 92.6% от пациентите без данни за вазоспазъм са били подложени на оперативно лечение, т.е. хирургичното лечение има протективен ефект по отношение на съдовия спазъм.

В групата пациенти без доказана аневризма проведеният анализ не показва наличие на значими корелации между изследваните рискови фактори и настъпването на вазоспазъм, вероятно поради недостатъчния брой болни.

При сравняване на групите пациенти с и без развитие на вазоспазъм се наблюдава статистическа разлика по показател дни престой в неврологична клиника ( $p=0.023$ ), което отразява тежестта на усложнението и влиянието, което оказва върху клиничния ход и изход от САК. Тежестта на САК по Hunt и Hess, показва тенденция, но не достига статистическа значимост за оказване на влияние върху развитието на вазоспазъм ( $p=0.083$ ).

От логистично-регресионният анализ за изследване на факторна зависимост наличието на мозъчен оток от КТ на главен мозък показва

тенденция, но не достига нужното ниво за определянето му като рисков фактор за развитие на вазоспазъм ( $p=0.082$ ).

В заключение, мозъчният вазоспазъм е усложнение, което се регистрира при много малък процент от болните със САК в нашата група, което вероятно се дължи на факта, че оценката е направена по време само на консервативния период на лечение. По-голямата част от пациентите с АСАК имат относително кратък период на консервативно лечение преди да бъдат подложени на оперативна интервенция, а в групата пациенти без доказана аневризма честотата е малка, поради хетерогенността на пациентите в групата, включваща болни с леки степени на САК и болни с много тежки степени на САК, при които регистрирането на посоченото усложнение е трудно. Нито един от изследваните фактори не достига нужното ниво на значимост за определянето му като рисков за развитие на вазоспазъм според данните от нашето проучване.

### **Исхемичен дефицит**

КИД се развива в около 30% от пациентите в рамките на първите 2 седмици след иктуса и допринася в значителна степен за инвалидизацията и смъртността след САК (350).

В нашето проучване 3.3% от всички пациенти развиват исхемичен дефицит по време на периода на консервативно лечение, като 50% от тях са с доказан с ДСГ вазоспазъм. В групата с доказана аневризма КИД се наблюдава при 3% от пациентите, а в групата без доказана аневризма при 4.4% от пациентите. При 19.1% от пациентите подложени на оперативна интервенция се развиват исхемични промени след проведено аневризмално клипсиране. Общо 15.7% от всички пациенти със САК в нашето проучване са развили КИД, което презентира по-ниска от съобщаваната в литературата честота.

Много са изучаваните фактори, които водят до исхемия и мозъчен инфаркт при САК (330, 369). В литературата се откриват доказателства за връзка между тютюнопушенето и развитието на исхемичен дефицит (176). Други фактори, оказващи влияние върху развитието на КИД са ЗД (81), хипергликемия при приемането (22, 169), хидроцефалия (23) и ранна системна възпалителна реакция (69, 155).

Според нашият анализ фактори, показващи статистически значима връзка с КИД след САК са наличие на двигателен дефицит при приемането ( $p=0.005$ ), наличие на голямо количество кръв в субарахноидното пространство при масивните кръвоизливи ( $p=0.026$ ) и съпътстващо ПМ ( $p=0.031$ ). Посочените фактори отразяват в голяма степен тежестта на клиничното състояние и тежестта на кръвоизлива, които според литературни данни са фактори, оказващи влияние върху развитието на КИД. Провеждането на апаратна вентилация е показател ( $p=0.024$ ), свързан с тежкото състояние на пациента в резултат на КИД и нуждата от провеждането на този тип интензивна терапия.

За групата пациенти с АСАК моторният дефицит от неврологичния статус е фактор, който има статистически значима връзка с КИД ( $p=0.023$ ). Проведеното оперативно лечение има статистическа връзка с развитието на исхемичен дефицит за тази група ( $p=0.011$ ), като мнозинството от оперираните болни не са развили посоченото усложнение за краткия период до операцията, но са развили такъв по-късно независимо от хирургичното лечение, което се отразява на процента на пациентите с лош изход след АСАК. Провежданата апаратна вентилация е фактор, който има статистическа връзка с КИД, като 94.3% от пациентите без КИД не са били на командна вентилация. Половите разлики според нашия анализ показват тенденция за влияние върху КИД

( $p=0.098$ ), като 83.3% от пациентите с КИД са били мъже, което вероятно е отражение на по-високия съдов риск при мъжете в по-млада възраст.

При анализ на рисковите фактори за настъпване на КИД при пациентите без доказана аневризма ПМ достига статистически значимо ниво ( $p=0.026$ ). За тази група пациенти възрастта над 65 години и количеството кръв при масивните кръвоизливи показват тенденция, но не достигат нужното ниво на значимост на връзката с КИД.

При сравняване на групите пациенти с и без развитие на исхемичен дефицит се забелязва, че пациентите с данни за КИД са били в по-тежко клинично състояние, имали са по-тежки кръвоизливи и съответно са имали и по-продължителен болничен престой.

Според логистично-регресионният анализ на данните от нашето проучване значим фактор, който увеличава риска за развитие на КИД е ПМ ( $p=0.021$ , OR 10.9), като това вероятно отразява доказаната в литературата връзка между налична сърдечна патология и развитието на вазоспазъм и последваща исхемия. Голямото количество кръв при масивните САК е показател, който се доближава до статистически значимото ниво за рисков фактор за развитие на КИД ( $p=0.054$ ), показвайки връзката на голямото количество кръв с риска за развитие на вазоспазъм с последващ исхемичен дефицит. Хипергликемията при приемането и ЗД в нашето проучване не оказват влияние върху настъпването на КИД ( $p=0.72$ ).

В заключение, малък брой болни със САК развиват исхемичен дефицит по време на консервативното лечение. Една от възможните причини е краткия период на предоперативно консервативно лечение за част от пациентите с АСАК, друга причина за групата пациенти с недоказани аневризми е хетерогенността на групата с включени леки степени на САК, при които рядко се развива КИД и тежки болни, при които, поради тежкото състояние



посоченото усложнение може да бъде недооценено. Рисков фактор за настъпване на КИД е ПМ, като обяснение за това е вероятната връзка между налична сърдечна патология и развитието на вазоспазъм и КИД, посочена в литературата. Не може да се изключи и вероятността за грешка при анализа на нашите данни, поради малкия брой болни, диагностицирани с посоченото усложнение.

### **3. Изход и ранна смъртност след САК**

САК е тежко заболяване с висока смъртност и тежка инвалидизация сред оцелелите. Смъртността след САК варира между 8 и 67%, като голяма част от проучванията не отчитат извънболничната смъртност (1, 241). Наличните популационни анализи предоставят далеч по-малко информация относно функционалния изход от заболяването. Съобщават се стойности между 8 и 20% за нуждата от постоянна помощ сред оцелелите от САК при използването на mRS (1, 241). При пациентите с тежки степени на САК, които не са подложени на интервениране на руптуриралата аневризма, смъртността достига до 70% (138), а според данните от друго проучване - до 89% в рамките на 1 година след кръвоизлива (136). Значително по-добър изход се наблюдава сред пациентите със САК с неясна етиология. Смъртността при тези пациенти достига до 15% (11, 168). В друго проучване сред пациенти със САК, при които не е доказана съдова патология, смъртността през първата година е повече от 4%. Добър изход е постигнат при 94% от пациентите (GOS 4-5) (259).

Според резултатите от нашето проучване смъртността за цялата група пациенти със САК е 26.6%. Добър изход ( $mRS \leq 3$ ) се наблюдава при 60.2% от пациентите, оценен в края на консервативния период при неоперираните пациенти и в края на оперативния период при подложените на оперативно

лечение пациенти. Лош изход ( $mRS > 3$ ) се регистрира при 39.8% от пациентите със САК.

От пациентите с доказана аневризма, които са подложени на хирургично клипсиране, добър изход е постигнат при 62.3%, а лош изход при 37.7% от пациентите. Смъртността след проведеното оперативно лечение е 21.2% ( $mRS$ -б), като нашите данни се доближават до посочените в литературата за вътреболнична смъртност след клипинг на руптурирала аневризма (197, 218). Тежка инвалидизация сред оцелелите ( $mRS$ -4-5) се регистрира при 16.5% от пациентите, като данните се доближават до литературната справка за около 20% функционално зависими пациенти след САК (241). Според данните от ISAT около 31% от клипсираните пациенти имат лош изход, като в 21% това се дължи на тежките степени на инвалидизация сред оцелелите, 1 год. след кръвоизлива (24). При съпоставяне на състоянието по  $mRS$  преди и след оперативното лечение подобрене се наблюдава при 29.2% от пациентите, а без промяна в състоянието остават 31.4% от пациентите. Общо 60.6% от подложените на оперативно лечение пациенти са с подобрене или без промяна в състоянието при дехоспитализацията им. Влошаване на статуса се регистрира при 39.4% от пациентите, като в оценката са включени и 21.2% пациенти с летален изход. На оперативно лечение в хроничния стадий на АСАК (0 степен по Hunt и Kosnik) са били подложени 15 пациента, 13 от тях са имали добър изход при дехоспитализация, а 2 пациента са били оценени с  $mRS$ -4. При нито един от пациентите, оперирани в хроничния стадий, не е настъпил летален изход.

Малка част от пациентите с доказани аневризми не са подложени на оперативна интервенция за дефинитивно облитериране на руптуриралата аневризма, а са подложени на консервативно лечение, като причините за това са били отказ от страна на пациента или близките, предоперативно влошаване

на състоянието или ранна смърт. От тези 12 пациента (6% от пациентите с доказани аневризми), 7 са имали летален изход, 1 пациент е бил тежко инвалидизиран при изписването, а останалите 4 пациента са имали добър изход ( $mRS \leq 3$ ) при дехоспитализация, което съответства на данните в литературата (241).

Оперативно лечение е приложено при 95.1% от пациентите с леки степени на АСАК (Hunt и Hess  $\leq$  II степен). Добър изход ( $mRS \leq 3$ ) е постигнат при 70.1% от пациентите, а лош изход ( $mRS > 3$ ) при 29.9%, като летален изход са имали 53.7% от пациентите с лош изход. Оперативно лечение на тежки степени на АСАК (Hunt и Hess  $>$  II степен) е приложено при 38 пациента (88.4%) от общо 43 пациента с тежък АСАК. Лош изход е настъпил при 65.8% от тях, а добър изход само при 34.2%, като добрият изход е за сметка на пациентите с III степен на АСАК по Hunt и Hess. На оперативно лечение са приложени 14 пациента с IV степен на кръвоизлива, като лош изход е настъпил при 93%, от които фатален край в 77% от случаите. Посочените данни са сходни с резултатите от друго проучване за изхода от проведено оперативно лечение на тежки степени на кръвоизлив (138). Остава спорен въпроса за провеждането на оперативно лечение в тежки степени на АСАК, поради лошия изход и високата смъртност.

От анализа на данните за групата пациенти без доказана аневризма се вижда, че 39.7% от пациентите са имали фатален изход, като получената стойност е по-ниска от съобщаваната в литературата за смъртност при пациенти с тежки степени на САК и по-висока от съобщаваната смъртност за пациенти със САК с неясна етиология, което се дължи на хетерогенността на включените болни в групата. При допълнително разделяне на пациентите от тази група на пациенти, при които проведените изследвания не са показали съдова патология и пациенти, при които не са проведени образни изследвания

се вижда, че смъртността в тази група се дължи основно на смърт при пациенти без проведени допълнителни изследвания (88.9% от пациентите с летален изход са от групата пациенти без проведени допълнителни изследвания и само 11.1% са от групата без данни за патология от преведените изследвания), което съответства на литературната справка (138). От представените данни се вижда, че смъртността е най-голяма при пациентите, подложени на консервативно лечение поради тежка степен на САК, при които не са проведени изследвания за диагностициране на съдова патология. Този факт е в основата на по-агресивното интервениране на болни с АСАК в последните години, независимо от тежестта на хеморагията.

Добър изход е постигнат при 51.5%, а лош изход при 48.5% общо за групата пациенти без доказана аневризма. При допълнителен разбор се вижда, че 82.9% от добрия изход се дължи на пациенти без данни за аневризма от проведените изследвания, а 87.8% от лошия изход се дължи на пациенти, при които не са проведени изследвания за доказване на причината за САК. Като цяло лош изход сред оцелелите (mRS 4-5) се регистрира при 8.9% от пациентите от тази група, което е основно за сметка на лош изход при пациенти без проведени образни изследвания.

При сравнение на настъпилия изход при пациентите с АСАК, подложени на оперативно лечение и пациентите без доказани аневризми, оставени за консервативно лечение, се наблюдава статистически значима разлика ( $p=0.031$ ), като се наблюдава по-добър изход при пациентите подложени на оперативна облитерация на доказана аневризма.

В заключение, САК има фатален изход при голям процент от болните, въпреки проведените терапевтични мероприятия. Наблюдава се по-висока смъртност при пациентите, подложени на консервативно лечение, отколкото

при пациентите, подложени на оперативно лечение и при оперирани пациенти с по-тежки степени на кръвоизлив.

#### **4. Прогностични фактори за определяне на изхода след САК**

Изходът след САК е многофакторно обусловен. Въпреки че по-голямата част от рисковите фактори са непроменливи, съществено влияние оказват и фактори, които се развиват по време на хоспитализацията и могат да бъдат повлияни чрез лечение. Интрацеребралните усложнения след САК - рецидив, хидроцефалия, вазоспазъм и КИД, са едни от най-важните причини за смърт или лош изход сред хирургичните и нехирургичните пациенти с руптурирала аневризма (130).

Предиктори за настъпване на лош изход след спонтанен САК са високи степени по скалата на Hunt и Hess, наличие на мозъчен инфаркт на КТ, рецидив и хидроцефалия (319). За лошата прогноза допринасят и напредналата възраст на пациента, тежки съпътстващи заболявания, общомозъчен оток на КТ, интравентрикуларен и интрацеребрален кръвоизлив, симптоматичен вазоспазъм, късен мозъчен инфаркт (особено множествени), хипергликемия, фебрилитет, анемия, системни усложнения като пневмония и сепсис (54, 282, 312). Тежките съпътстващи заболявания, като АХ и ЗД, също влияят върху лошия изход от САК (17).

Литературните данни за влияние на възрастта върху изхода след САК се потвърждават и от нашия анализ при групата пациенти с доказана аневризма, които са били подложени на оперативно лечение. Под 65 годишна възраст са били 94.4% от пациентите с добър изход. Възрастта над 65 години е рисков фактор за настъпване на лош изход като всяка година над тази възраст

увеличава риска за лош изход 3.1 пъти ( $p=0.036$ , OR 3.11). В нашето проучване тежките съпътстващи заболявания като ЗД, АХ, ИБС и ПМ не оказват влияние върху изхода. Влиянието на тежестта на кръвоизлива по скалата на Hunt и Hess се наблюдава и в нашето проучване ( $p<0.001$ ), като при пациентите с по-високи степени имат по-голям риск за настъпване на лош изход, а при по-ниските степени вероятността за настъпване на добър изход е по-голяма. С всяка по-висока степен на кръвоизлива по тази скала, рискът за настъпване на лош изход се увеличава повече от 2 пъти ( $p<0.001$ , OR 2.37). Голямото количество кръв в субарахноидното пространство при масивните кръвоизливи ( $p=0.036$ , OR 3.11) и пробива във вентрикулната система ( $p=0.038$ , OR 3.33) са фактори, имащи влияние върху настъпването на лош изход, като всеки един от тези показатели увеличава риска за лош изход повече от 3 пъти. Данните от нашия анализ за влиянието на нивото на съзнание по GLCS потвърждава посочените в литературата данни ( $p<0.001$ ). Пациентите с повече точки по GLCS са имали по-добър изход, а пациентите с по-малко точки по посочената скала са имали по-лош изход. Всяка точка по-малко увеличава риска за лош изход 0.63 пъти ( $p<0.001$ , OR 0.63). Наличието на мозъчен оток на КТ е фактор, който в нашето проучване не успява да достигне статистическа значимост на връзката с настъпването на лош изход след САК ( $p=0.084$ ), но има голямо значение за развитие на усложнения. Тежестта на неврологичната симптоматика при приемането е фактор, който е статистически значимо свързан с изхода. Без двигателен дефицит при приемането са били 88.8% от пациентите с добър изход. Наличието на плегия от първоначалния неврологичен статус е фактор, увеличаващ риска за настъпване на лош изход с повече от 10 пъти ( $p=0.029$ , OR 10.9). Развитието на хидроцефалия, вазоспазъм, КИД и настъпването на рецидив според нашия анализ не достигат статистическа значимост на връзката за определяне на изхода от САК. Развитието на исхемичен дефицит след

оперативното лечение обаче е фактор с голямо влияние върху настъпването на лош изход. Ишемичен дефицит след оперативната интервенция са имали 43.8% от пациентите с лош изход. Развитието на постоперативна исхемия увеличава риска за лош изход с повече от 13 пъти ( $p < 0.001$ , OR 13.09). Според данните от нашето проучване стойностите на артериалното налягане при приемането и по време на болничния престой са статистически значимо свързани с изхода от САК. При пациентите с настъпил лош изход се регистрират по-високи стойности на систолното и диастолното артериално налягане при приемането. Обичайните стойности на систолното артериално налягане по време на консервативното лечение също показват значима връзка с настъпил изход, като отново по-високите стойности на налягането са свързани с по-лош изход. Посочените данни съответстват на въведените препоръки за контрол на артериалното налягане при пациентите със САК преди дефинитивно облитериране на руптуриралата аневризма (57).

В заключение, с помощта на логистично-регресионен анализ бяха определени рисковите фактори за настъпване на лош изход след АСАК при пациентите, подложени на оперативна интервенция. Най-силна прогностична стойност има настъпването на постоперативен ишемичен дефицит. Следват по степен на влияние - наличие на плегия от неврологичния статус при приемането, пробив на кръвоизлива във вентрикулната система, възраст над 65 години, масивен кръвоизлив, тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess, стойности на диастолното налягане при приемането и стойности на систолното налягане при приемането и престоя в болницата.

При сравняване на факторите, оказващи влияние върху изхода след САК за цялата група пациенти, подложени на оперативно лечение (аневризми и АВ малформации) отново се потвърждават данните от литературната справка. Тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess, ниво на съзнание по GLCS, голямото

количество кръв в субарахноидното пространство, пробив във вентрикулната система, комбинираните САК с интрацеребрален хематом, наличието на мозъчен оток и развитието на постоперативна исхемия са фактори, оказващи влияние върху изхода след САК. Стойностите на систолното налягане при приемането и обичайни стойности по време на болничния престой са показатели, които имат статистически значима връзка с настъпилния изход от заболяването.

Лошият изход при неоперирани пациенти с тежки степени на САК се определя до голяма степен от немодифицируеми фактори, като възраст, количество кръв от КТ, ниво на съзнание при приемането и левкоцитоза (328). Според друго проучване освен немодифицируемите фактори и хипергликемията при приемането има негативен ефект върху изхода (227). В нашето проучване редица фактори оказват влияние върху изхода след САК при пациенти от групата с недоказани аневризми. Възрастта е значим фактор, който определя изхода до голяма степен ( $p=0.002$ ). Пациентите над 65 години от тази група са имали значително по-лош изход, което е в съответствие с посочените в литературата данни (282). За посочената група пациенти съпътстващи заболявания, като АХ и ИБС, са статистически значимо свързани с изхода, за разлика от групата пациенти, подложени на оперативно лечение, където посочените заболявания не достигат статистически значимо ниво. Посочената връзка на тежките съпътстващи заболявания с изхода след САК се потвърждава в литературата (17). Ниво на съзнание по GLCS ( $p<0.001$ ), както и тежестта на кръвоизлива, оценен със скалата на Hunt и Hess ( $p<0.001$ ), са предиктори, определящи изхода до голяма степен, което е в съответствие с литературната справка (288). Количеството кръв при масивните кръвоизливи и пробива във вентрикулната система са фактори, оказващи влияние върху изхода при пациентите с недоказани аневризми, подложени на консервативно



лечение. Пациентите с посочените усложнения имат доказано по-лош изход. Посочените данни се потвърждават от редица автори (282, 328). Наличието на мозъчен оток от проведения КТ е фактор, свързан с настъпването на по-лош изход според нашия анализ. Получените данни са потвърдени и от други автори (54). Тежестта на неврологичната симптоматика, представена в нашето проучване с показател моторен дефицит, показва силна връзка с изхода ( $p < 0.001$ ). Пациентите от групата без доказана аневризма с тежък двигателен дефицит - тежка пареза или плегия при приемането в болницата са имали много лош изход – mRS-5 и 6. Данните от нашия анализ за хипергликемията, като рисков фактор за настъпване на по-лош изход, потвърждават резултатите от други проучвания (227). Хипергликемията при приемането е свързана с настъпването на лош изход, като пациентите с кръвна захар над 11.1 mmol/l са имали по-високи степени на mRS, отколкото пациентите с кръвна захар под 11.1 mmol/l. Провеждането на ИБВ е показател, статистически значимо свързан с изхода от САК и отразява връзката между тежкото клинично състояние на пациентите с нуждата от провеждане на апаратна вентилация и настъпването на по-лош изход. Нашите данни разкриват връзка между диастолното артериално налягане при приемането и изхода след САК, което вероятно е израз на тежък САК, който е с по-голям риск за настъпване на усложнения.

В заключение, изходът след САК се определя от редица фактори. Тежестта на кръвоизлива по Hunt и Hess, ниво на съзнание по GLCS, количеството кръв в субарахноидното пространство, интравентрикуларен кръвоизлив и наличие на мозъчен оток са фактори, които са статистически значимо свързани с изхода след САК за пациентите, подложени на оперативна интервенция и за пациентите без доказана аневризма. Допълнителни фактори, оказващи влияние върху изхода за оперираните пациенти са наличие на интрацеребрален хематом, развитие на постоперативна исхемия и стойности

на систолното артериално налягане при приемането и по време на болничния престой. За групата пациенти без доказана аневризма допълнителни фактори, свързани с изхода са възрастта, наличие на съпътстващи заболявания, като ИБС и АХ, двигателен дефицит от неврологичния статус при приемането, хипергликемия при приемането в болницата и стойности на диастолното артериално налягане по време на болничния престой.

## **VII. Изводи**

1. Групата пациенти без доказани аневризми са били по-възрастни, с по-висока честота на съпътстващи заболявания, имали са по-висока честота на хипергликемия при приемането, по-висок процент на пациенти в тежко общо и клинично състояние, по-тежки кръвоизливи, по-голяма честота на масивни кръвоизливи и пробив във вентрикулната система, по-голям процент пациенти с двигателен дефицит при приемането и по-голяма честота на мозъчен оток спрямо групата пациенти с доказана аневризма.
2. Статистически значими рискови фактори за настъпване на рецидив на САК са тежест на клиничното състояние при приемането, тежест на кръвоизлива и брой дни до провеждане на оперативно лечение.
3. Рискови фактори за развитие на остра хидроцефалия след САК са ЗД и ПМ.
4. Пациентите, подложени на оперативно облитериране на доказана аневризма имат по-добър изход от пациентите без доказана съдова патология, които са подложени на консервативно лечение ( $p=0.031$ ).
5. Смъртността е по-голяма за групата пациенти, подложени на консервативно лечение спрямо пациентите, подложени на хирургично интервениране.
6. Прогностични рискови фактори за настъпване на лош изход при АСАК пациенти, подложени на оперативна интервенция са: тежест на кръвоизлива по Hunt и Hess, ниво на съзнание по GLCS, възраст над 65 години, наличие на плегия от неврологичния статус при приемането, масивни кръвоизливи, интравентрикуларни кръвоизливи, развитие на постоперативен исхемичен дефицит, стойности на систолно и диастолно артериално налягане при приемане в болницата и стойности на систолното артериално налягане по време на престоя в болницата.

## **VIII. Приноси**

### **1. Научно-теоретични**

- За пръв път в България се събира и обработва информацията за рисковите фактори при голяма кохорта последователни пациенти със САК
- За пръв път в България се прави оценка на изхода и вътреболничната смъртност след проведено консервативно и оперативно лечение на пациенти със САК
- За пръв път в България се изследват рисковите фактори за настъпване на интрацеребрални усложнения по време на периода на консервативно лечение след САК

### **2. Научно-приложни**

- Сравнени са данни за изхода и смъртността след АСАК с оперативно и неоперативно лечение, което подпомага вземането на клинични решения
- Изработен е въпросник за бързо и точно събиране на клинично значима информация за пациент със САК

## **IX. Библиография**

- 1.** Миланов, И. Неврология. София : Медицина и физкултура, 2012, 438-444.
- 2.** Миланов, И., Янчева, Ст. Неврология. София : Медицина и физкултура, 2007, 319-324.
- 3.** Клисурски, М. Алгоритъм за изследване и мониториране на болни със субарахноиден кръвоизлив чрез конвенционална транскраниална Доплерова сонография. Българска неврология, 2, 2002, 83-85.
- 4.** Клисурски, М. Резултати от транскраниална доплер сонографско изследване при 106 болни със субарахноиден кръвоизлив. Българска неврология, 2002, 4, 145-150.
- 5.** Клисурски, М., Василева, Е., Титянова, Е., Каракънева, С., Стоянов, П., Стоянова, Д., и др. Диагностична стойност на транскраниалното цветно дуплекс-скениране при мозъчни аневризми сравнителни проучвания с дигитална субтракционна ангиография. . Невросонография и мозъчна хемодинамика, 4, 2, 2008, 74-80.
- 6.** Клисурски, М., Стаменова, П., Даскалов, М. Транскраниална Доплерова сонография при пациенти със субарахноиден кръвоизлив - мониториране на скоростите на средна мозъчна артерия и прогнозиране развитието на вазоспазъм и исхемичен неврологичен дефицит. Мозъчносъдови заболявания, 6, 1998, 24 - 29.
- 7.** Цанкова, Ц., Рашева, М., Василева, Е., Орозова, М., Хараланов, Л. Хипердиагностика на субарахноидните хеморагии. Българска Неврология. 2001, 1, 3, 15-18.
- 8.** Agid, R., Andersson, T., Almqvist, H., Willinsky, R.A., Lee, S.K., terBrugge, K.G., et al. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? AJNR Am J Neuroradiol., 2010, 31, 4, 696-705.
- 9.** Aihara, Y., Jahromi, B.S., Yassari, R., Nikitina, E., Agbaje-Williams, M., Macdonald, R.L. Molecular profile of vascular ion channels after experimental subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab., 2004, 24, 1, 75-83.
- 10.** Al-Khindi, T., Macdonald, R.L., Schweizer, T.A. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke, 2010, 41, 8, 519-536.
- 11.** Andaluz, N., Zuccarello, M. Yield of further diagnostic work-up of cryptogenic subarachnoid hemorrhage based on bleeding patterns on computed tomographic scans. Neurosurgery, 2008, 62, 5, 1040-1046.
- 12.** Andreasen, T.H., Bartek, J Jr., Andresen, M., Springborg, J.B., Romner, B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke, 2013, 44, 12, 3607-3612.

- 13.** Aoki, T., Kataoka, H., Shimamura, M., Nakagami, H., Wakayama, K., Moriwaki, T., et al. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*, 2007, 116, 24, 2830-2840.
- 14.** Aoki, T., Nishimura, M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14, 3, 265-273.
- 15.** Aralasmak, A., Akyuz, M., Ozkaynak, C., Sindel, T., Tuncer, R. CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology*, 2009, 51, 2, 85-93.
- 16.** Aulmann, C., Steudl, W.I., Feldmann, U. Validation of the prognostic accuracy of neurosurgical admission scales after rupture of cerebral aneurysms. *Zentralbl Neurochir.*, 1998, 59, 3, 171-180.
- 17.** Avdagic, S.S., Brkic, H., Avdagic, H., Smajic, J., Hodzic, S. Impact of Comorbidity on Early Outcome of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Caused by Cerebral Aneurysm Rupture. *Med Arch.*, 2015, 69, 5, 280-283.
- 18.** Ayala, C., Greenlund, K.J., Croft, J.B., Keenan, N.L., Donehoo, R.S., Giles, W.H., et al. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am J Epidemiol.*, 2001, 154, 11, 1057-1063.
- 19.** Ayer, R.E., Zhang, J.H. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl.*, 2008, 104, 33-41.
- 20.** Ayer, R., Zhang, J. Connecting the early brain injury of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to clinical practice. *Turk Neurosurg.*, 2010, 20, 2, 159-166.
- 21.** Badjatia, N., Fernandez, L., Schmidt, M., Lee, K., Claassen, J., Connolly, E.S., et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*, 2010, 66, 4, 696-700.
- 22.** Badjatia, N., Topcuoglu, M.A., Buonanno, F.S., Smith, E.E., Nogueira, R.G., Rordorf, G.A., et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2005, 33, 7, 1603-1609.
- 23.** Bakker, A.M., Dorhout Mees, S.M., Algra, A., Rinkel, G.J. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke*, 2007, 38, 9, 2496-2499.
- 24.** Bakker, N.A., Metzemaekers, J.D., Groen, R.J., Mooij, J.J., Van Dijk, J.M. International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery*, 2010, 66, 5, 961-962.

- 25.** Bassi, P., Bandera, R., Loiero, M., Tognoni, G., Mangoni, A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand.*, 1991, 84, 4, 277-281.
- 26.** Beck, J., Raabe, A., Szelenyi, A., Berkefeld, J., Gerlach, R., Setzer, M. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2006, 37, 11, 2733-2737.
- 27.** Bederson, J.B., Awad, I.A., Wiebers, D.O., Piepgras, D., Haley, E.C Jr., Brott, T. et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*, 2000, 31, 11, 2742-2750.
- 28.** Bederson, J.B., Levy, A.L., Ding, W.H., Kahn, R., DiPerna, C.A., Jenkins, A.L 3rd., et al. Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1998, 42, 2, 352-360.
- 29.** Bor, A.S., Koffijberg, H., Wermer, M.J., Rinkel, G.J. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*, 2010, 74, 21, 1671-1679.
- 30.** Borel, C.O., McKee, A., Parra, A., Haglund, M.M., Solan, A., Prabhakar, V., et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34, 2, 427-433.
- 31.** Born, J.D. The Glasgow-Liège Scale. Prognostic value and evolution of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 1988, 91, 1-2, 1-11.
- 32.** Bosche B., Graf, R., Ernestus, R.I., Dohmen, C., Reithmeier, T., Brinker, G., et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol.*, 2010, 67, 5, 607-617.
- 33.** Bracard, S., Lebedinsky, A., Anxionnat, R., Neto, J.M., Audibert, G., Long, Y., et al. Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2002, 23, 6, 953-957.
- 34.** Brilstra, E.H., Rinkel, G.J., van der Graaf, Y., van Rooij, W.J., Algra, A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*, 1999, 30, 2, 470-476.
- 35.** Brinjikji, W., Kallmes, D.F., White, J.B., Lanzino, G., Morris, J.M., Cloft, H.J. Inter- and intraobserver agreement in CT characterization of nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2010, 31, 6, 1103-1105.
- 36.** Brinker, T., Seifert, V., Stolke, D. Acute changes in the dynamics of the cerebrospinal fluid system during experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1990, 27, 3, 369-372.
- 37.** Brisman, J.L., Song, J.K., Newell, D.W. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.*, 2006, 355, 9, 928-939.

- 38.** Broderick, J.P., Brown, R.D Jr., Sauerbeck, L., Hornung, R., Huston, J 3rd., Woo, D., et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 2009, 40, 6, 1952-1957.
- 39.** Bruno, A., Levine, S.R., Frankel, M.R., Brott, T.G., Lin, Y., Tilley, B.C., et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, 2002, 59, 5, 669-674.
- 40.** Budohoski, K.P., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P.J., Smielewski, P., Steiner, L.A., Pickard, J.D. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.*, 2013, 9, 3,152-163.
- 41.** Budohoski, K.P., Czosnyka, M., Smielewski, P., Kasprowicz, M., Helmy, A., Bulters, D. et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke*, 2012, 43, 12, 3230-3237.
- 42.** Burns, J.D., Huston, J 3rd., Layton, K.F., Piepgras, D.G., Brown, R.D Jr. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke*, 2009, 40, 2, 406-411.
- 43.** Byyny, R.L., Mower, W.R., Shum, N., Gabayan, G.Z., Fang, S., Baraff, L.J. Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.*, 2008, 51, 6, 697-703.
- 44.** Byrne, J.V., Boardman, P., Ioannidis, I., Adcock, J., Traill, Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery*, 2003, 52, 3, 545-552.
- 45.** Cabral, K.P., Fraser, G.L., Duprey, J., Gibbons, B.A., Hayes, T., Florman, J.E., et al. Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. *Clin Neurol Neurosurg.*, 2013, 115, 6, 770-774.
- 46.** Cahill, J., Calvert, J.W., Zhang, J.H. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2006, 26, 11, 1341-1353.
- 47.** Cahill, J., Zhang, J.H. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction? *Stroke*, 2009, 40, 86-7.
- 48.** Cha, K.C., Kim, J.H., Kang, H.I., Moon, B.G., Lee, S.J., Kim, J.S. Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2010, 47, 2, 119-123.
- 49.** Chandy, D., Sy, R., Aronow, W.S., Lee, W.N., Maguire, G., Murali, R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*, 2006, 54, 3, 273-275.
- 50.** Chen, S., Feng, H., Shercha, P., Klebe, D., Zhao, G., Sun, X. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol.*, 2014, 115, 64-91.



- 51.** Choi, K.S., Chun, H.J., Yi, H.J., Ko, Y., Kim, Y.S., Kim, J.M. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2009, 46, 2, 93-98.
- 52.** Chyatte, D., Bruno, G., Desai, S., Todor, D.R. Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1999, 45, 5, 1137-1146.
- 53.** Cioffi, F., Pasqualin, A., Cavazzani, P., Da Pian, R. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin: clinical and tomographical aspects. *Acta Neurochir (Wien)*, 1989, 97, 1-2, 31-39.
- 54.** Claassen, J., Carhuapoma, J.R., Kreiter, K.T., Du, E.Y., Connolly, E.S., Mayer, S.A. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*, 2002, 33, 5, 1225-1232.
- 55.** Claassen, J., Hirsch, L.J., Kreiter, K.T., Du, E.Y., Connolly, E.S., Emerson, R.G., et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol.*, 2004, 115, 12, 2699-2710.
- 56.** Cong, W., Zhongxin, Z., Tiangui, L., Zhang, Y., Min, H., Chao, Y. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage based on the analysis of on-admission information. *Turk Neurosurg.*, 2012, 22, 6, 675-681.
- 57.** Connolly, E.S Jr., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43, 6, 1711-1737.
- 58.** Cortnum, S., Sørensen, P., Jørgensen, J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2010, 66, 5, 900-902.
- 59.** Cuvinciuc, V., Viguier, A., Calviere, L., Raposo, N., Larrue, V., Cognard, C., et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2010, 31, 8, 1355-1362.
- 60.** Dankbaar, J.W., de Rooij, N.K., Velthuis, B.K., Frijns, C.J., Rinkel, G.J., van der Schaaf, I.C. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*, 2009, 40, 11, 3493-3498.
- 61.** Dankbaar, J.W., Slooter, A.J., Rinkel, G.J., Schaaf, I.C. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*, 2010, 14, 1, R23.
- 62.** Decaux, G., Musch, W., Soupart, A. Management of hypotonic hyponatremia. *Acta Clin Belg.*, 2010, 65, 6, 437-445.
- 63.** de Gans, K., Nieuwkamp, D.J., Rinkel, G.J., Algra, A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*, 2002, 50, 2, 336-340.

- 64.** Demirgil, B.T., Tugcu, B., Postalci, L., Guclu, G., Dalgic, A., Oral, Z. Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg.*, 2003, 46, 6, 344-348.
- 65.** Deng, J., Zhao, Z., Gao, G. Periprocedural complications associated with endovascular embolisation of intracranial ruptured aneurysms with matrix coils. *Singapore Med J.*, 2007, 48, 5, 429-433.
- 66.** Dennis, M., Sandercock, P.A., Reid, J., Graham, C., Murray, G., Venables, G., et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373, 9679, 1958-65.
- 67.** de Oliveira, J.G., Beck, J., Setzer, M., Gerlach, R., Vatter, H., Seifert, V., et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*, 2007, 61, 5, 924-933.
- 68.** de Rooij, N.K., Linn, F.H., van der Plas, J.A., Algra, A., Rinkel, G.J. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78, 12, 1365-1372.
- 69.** Dhar, R., Diringer, M.N. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2008, 8, 3, 404-412.
- 70.** Dhar, R., Zazulia, A.R., Videen, T.O., Zipfel, G.J., Derdeyn, C.P., Diringer, M.N. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2009, 40, 9, 3039-3044.
- 71.** Donmez, H., Serifov, E., Kahriman, G., Mavili, E., Durak, A.C., Menkü, A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.*, 2011, 80, 2, 455-461.
- 72.** Dorhout Mees, S.M., Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Algra, A., Rinkel, G.J. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke*, 2012, 43, 8, 2126-2129.
- 73.** Dorhout Mees, S.M., Rinkel, G.J., Feigin, V.L., Algra, A., van den Bergh, W.M., Vermeulen, M., et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 18, 3, CD000277.
- 74.** Dorhout Mees, S.M., van den Bergh, W.M., Algra, A., Rinkel, G.J. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 17, 4, CD006184.
- 75.** Dorhout Mees, S.M., van Dijk, G.W., Algra, A., Kempink, D.R., Rinkel, G.J. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2003, 61, 8, 1132-1133.

- 76.** Dorsch, N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl.*, 2011, 110, 5-6.
- 77.** Dreier, J.P., Ebert, N., Priller, J., Megow, D., Lindauer, U., Klee, R., et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg.*, 2000, 93, 4, 658-666.
- 78.** Dreier, J.P., Kleeberg, J., Petzold, G., Priller, J., Windmüller, O., Orzechowski, H.D., et al. Endothelin-1 potently induces Leão's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain*, 2002, 125, 102-112.
- 79.** Dreier, J.P., Major, S., Manning, A., Woitzik, J., Drenckhahn, C., Steinbrink, J., et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*, 2009, 132, 1866-1881.
- 80.** Dreier, J.P., Woitzik, J., Fabricius, M., Bhatia, R., Major, S., Drenckhahn, C., et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*, 2006, 129, 3224-3237.
- 81.** Dumont, T., Rughani, A., Silver, J., Tranmer, B.I. Diabetes mellitus increases risk of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of glycemic control. *Neurocrit Care*, 2009, 11, 2, 183-189.
- 82.** Dupont, S.A., Lanzino, G., Wijdicks, E.F., Rabinstein, A.A. The use of clinical and routine imaging data to differentiate between aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage prior to angiography. Clinical article. *J Neurosurg.*, 2010, 113, 4, 790-794.
- 83.** Ecker, A., Riemenschneider, P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg.*, 1951, 8, 6, 660-667.
- 84.** Eden, S.V., Meurer, W.J., Sánchez, B.N., Lisabeth, L.D., Smith, M.A., Brown, D.L., et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2008, 71, 10, 731-735.
- 85.** Edlow, J.A. Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *Eur J Neurol.*, 2008, 15, 12, 1257-1258.
- 86.** Edlow, J.A. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2005, 2, 2, 99-109.
- 87.** Edlow, J.A. What are the unintended consequences of changing the diagnostic paradigm for subarachnoid hemorrhage after brain computed tomography to computed tomographic angiography in place of lumbar puncture? *Acad Emerg Med.*, 2010, 17, 9, 991-995.

- 88.** Edlow, J.A., Fisher, J. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage: time to change the guidelines? *Stroke*, 2012, 43, 8, 2031-2032.
- 89.** Edlow, J.A., Malek, A.M., Ogilvy, C.S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *J Emerg Med.*, 2008, 34, 3, 237-251.
- 90.** Egge, A., Waterloo, K., Sjøholm, H., Solberg, T., Ingebrigtsen, T., Romner, B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*, 2001, 49, 3, 593-605.
- 91.** Ekelund, A., Reinstrup, P., Ryding, E., Andersson, A.M., Molund, T., Kristiansson, K.A., et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144, 7, 703-712.
- 92.** Eskridge, J.M., Song, J.K. A practical approach to the treatment of vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 1997, 18, 9, 1653-1660.
- 93.** Espay, A.J. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid-base balance. *Handb Clin Neurol.*, 2014, 119, 365-82.
- 94.** Etminan, N., Beseoglu, K., Steiger, H.J., Hänggi, D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82, 1, 4-7.
- 95.** Fassbender, K., Hodapp, B., Rossol, S., Bertsch, T., Schmeck, J., Schütt, S., et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke*, 2000, 31, 12, 2971-2975.
- 96.** Feigin, V.L., Anderson, N., Rinkel, G.J., Algra, A., van Gijn, J., Bennett, D.A. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2005, 3, CD004583.
- 97.** Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 4, 355-369.
- 98.** Feigin, V.L., Rinkel, G.J., Lawes, C.M., Algra, A., Bennett, D.A., van Gijn, J., et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 2005, 36, 12, 2773-2780.
- 99.** Feng, L., Fitzsimmons, B.F., Young, W.L., Berman, M.F., Lin, E., Aagaard, B.D., et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2002, 23, 8, 1284-1290.
- 100.** Fergusen, S., Macdonald, R.L. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2007, 60, 4, 658-667.

- 101.** Fisher, C.M., Kistler, J.P., Davis, J.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 1980, 6, 1, 1-9.
- 102.** Fontanarosa, P.B. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.*, 1989, 18, 11, 1199-1205.
- 103.** Friedman, J.A., Pichelmann, M.A., Piepgras, D.G., McIver, J.I., Toussaint, L.G 3rd., McClelland, R.L., et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2003, 52, 5, 1025-1031.
- 104.** Friedrich, V., Flores, R., Muller, A., Sehba, F.A. Escape of intraluminal platelets into brain parenchyma after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 2010, 165, 3, 968-975.
- 105.** Friedrich, V., Flores, R., Sehba, F.A. Cell death starts early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett.*, 2012, 512, 1, 6-11.
- 106.** Frykholm, P., Andersson, J.L., Långström, B., Persson, L., Enblad, P. Haemodynamic and metabolic disturbances in the acute stage of subarachnoid haemorrhage demonstrated by PET. *Acta Neurol Scand.*, 2004, 109, 1, 25-32.
- 107.** Gelfand, A.A., Josephson, S.A. Substantial radiation exposure for patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2011, 20, 2, 131-133.
- 108.** Gill, R.S., Hambridge, H.L., Schneider, E.B., Hanff, T., Tamargo, R.J., Nyquist, P. Falling temperature and colder weather are associated with an increased risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2013, 79, 1, 136-142.
- 109.** Giller, C.A., Wills, M.J., Giller, A.M., Samson, D. Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*, 1998, 8, 3, 169-170.
- 110.** Gilmore, E., Choi, H.A., Hirsch, L.J., Claassen, J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist.*, 2010, 16, 3, 165-175.
- 111.** Girouard, H., Bonev, A.D., Hannah, R.M., Meredith, A., Aldrich, R.W., Nelson, M.T. Astrocytic endfoot Ca<sup>2+</sup> and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107, 8, 3811-3816.
- 112.** Gomis, P., Graftieaux, J.P., Sercombe, R., Hettler, D., Scherpereel, B., Rousseaux, P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2010, 112, 3, 681-688.
- 113.** 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, 39, 1, 19-24.

- 114.** Graff-Radford, N.R., Torner, J., Adams, H.P Jr., Kassell, N.F. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol.*, 1989, 46, 7, 744-752.
- 115.** Greebe, P., Rinkel, G.J. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38, 4, 1222-1224.
- 116.** Group., UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem.*, 2003, 40, 481-488.
- 117.** Gruenbaum, S.E., Bilotta, F. Postoperative ICU management of patients after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.*, 2014, 27, 5, 489-493.
- 118.** Gules, I., Satoh, M., Nanda, A., Zhang, J.H. Apoptosis, blood-brain barrier, and subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.*, 2003, 86, 483-487.
- 119.** Guo, L.M., Zhou, H.Y., Xu, J.W., Wang, Y., Qiu, Y.M., Jiang, J.Y. Risk factors related to aneurysmal rebleeding. *World Neurosurg.*, 2011, 76, 3-4, 292-298.
- 120.** Gupta, S.K., Ghanta, R.K., Chhabra, R., Mohindra, S., Mathuriya, S.N., Mukherjee, K.K., et al. Poor-grade subarachnoid hemorrhage: is surgical clipping worthwhile? *Neurol India.*, 2011, 59, 2, 212-217.
- 121.** Haley, E.C Jr., Kassell, N.F., Torner, J.C., Truskowski, L.L., Germanson, T.P. A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg.*, 1994, 80, 5, 788-796.
- 122.** Hamdan, A., Barnes, J., Mitchell, P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg.*, 2014, 121, 6, 1367-1373.
- 123.** Harrigan, M.R. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin.*, 2001, 17, 1, 125-138.
- 124.** Hartings, J.A., Wilson, J.A., Look, A.C., Vagal, A., Shutter, L.A., Dreier, J.P. et al. Full-band electrocorticography of spreading depolarizations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.*, 2013, 115, 131-141.
- 125.** Hasan, D., Lindsay, K.W., Vermeulen, M. Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture. *Stroke*, 1991, 22, 2, 190-194.
- 126.** Hashimoto, H., Iida, J., Shin, Y., Hironaka, Y., Sakaki, T. Spinal dural arteriovenous fistula with perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.*, 2000, 7, 1, 64-66.
- 127.** Helbok, R., Schmidt, J.M., Kurtz, P., Hanafy, K.A., Fernandez, L., Stuart, R.M., et al. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.*, 2010, 12, 3, 317-323.

- 128.** Heros, R.C., Zervas, N.T., Varsos, V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol.*, 1983, 14, 6, 599-608.
- 129.** Heuer, G.G., Smith, M.J., Elliott, J.P., Winn, H.R., LeRoux, P.D. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2004, 101, 3, 408-416.
- 130.** Hijdra, A., van Gijn, J., Nagelkerke, N.J., Vermeulen, M., van Crevel, H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1988, 19, 10, 1250-1256.
- 131.** Hillman, J., Fridriksson, S., Nilsson, O., Yu, Z., Saveland, H., Jakobsson, K.E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.*, 2002, 97, 4, 771-778.
- 132.** Hoekema, D., Schmidt, R.H., Ross, I. Lumbar drainage for subarachnoid hemorrhage: technical considerations and safety analysis. *Neurocrit Care*, 2007, 7, 1, 3-9.
- 133.** Hop, J.W., Rinkel, G.J., Algra, A., van Gijn, J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 1997, 28, 3, 660-664.
- 134.** Huang, A.P., Arora, S., Wintermark, M., Ko, N., Tu, Y.K., Lawton, M.T. Perfusion computed tomographic imaging and surgical selection with patients after poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2010, 67, 4, 964-974.
- 135.** Huang, J., van Gelder, J.M. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*, 2002, 51, 5, 1101-1105.
- 136.** Huhtakangas, J., Lehto, H., Seppä, K., Kivisaari, R., Niemelä, M., Hernesniemi, J. et al. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*, 2015, 46, 7, 1813-1818.
- 137.** Hunt, W.E., Kosnik, E.J. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg.*, 1974, 21, 79-89.
- 138.** Hutchinson, P.J., Power, D.M., Tripathi, P., Kirkpatrick, P.J. Outcome from poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage--which poor grade subarachnoid haemorrhage patients benefit from aneurysm clipping? *Br J Neurosurg.*, 2000, 14, 2, 105-109.
- 139.** Inagawa, T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.*, 2016, 85, 56-76.
- 140.** Inagawa, T. Risk factors for the formation and rupture of intracranial saccular aneurysms in Shimane, Japan. *World Neurosurg.*, 2010, 73, 3, 155-164.

- 141.** Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M., Bonita, R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 2000, 31, 5, 1054-1061.
- 142.** Inci, S., Spetzler, R.F. Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surg Neurol.*, 2000, 53, 6, 530-540.
- 143.** Ioannidis, I., Laloo, S., Corkill, R., Kuker, W., Byrne, J.V. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms. *J Neurosurg.*, 2010, 112, 3, 551-556.
- 144.** 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, 14, 3, 252-255.
- 145.** Ishii, A., Murayama, Y., Nien, Y.L., Yuki, I., Adapon, P.H., Kim, R., et al. Immediate and midterm outcomes of patients with cerebral aneurysms treated with Matrix1 and Matrix2 coils: a comparative analysis based on a single-center experience in 250 consecutive cases. *Neurosurgery*, 2008, 63, 6, 1071-1077.
- 146.** Jabbarli, R., Gläsker, S., Weber, J., Taschner, C., Olschewski, M., Van Velthoven, V. Predictors of severity of cerebral vasospasm caused by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2013, 22, 8, 1332-1339.
- 147.** Jang, Y.G., Ilodigwe, D., Macdonald, R.L. Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2009, 10, 1, 141-147.
- 148.** John, S., Spiotta, A.M., Turner, R.M., Chaudry, M.I., Turk, A.S., Hui, F. Initial experience with the coaxial dual-lumen Scepter C balloon catheter for endovascular management of cerebral vasospasm from subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg.*, 2014, 6, 2, 125-128.
- 150.** Johnston, S.C. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*, 2000, 31, 1, 111-117.
- 151.** Johnston, S.C., Dowd, C.F., Higashida, R.T., Lawton, M.T., Duckwiler, G.R., Gress, D.R. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008, 39, 1, 120-125.
- 152.** Johnston, S.C., Selvin, S., Gress, D.R. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1998, 50, 5, 1413-1418.
- 153.** Joo, S.P., Kim, T.S., Kim, Y.S., Moon, K.S., Lee, J.K., Kim, J.H., et al. Clinical utility of multislice computed tomographic angiography for detection of cerebral vasospasm in acute subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg.*, 2006, 49, 5, 286-290.
- 154.** Jun, P., Ko, N.U., English, J.D., Dowd, C.F., Halbach, V.V., Higashida, R.T., et al. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following



- aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2010, 31, 10, 1911-1916.
- 155.** Juvela, S., Kuhmonen, J., Siironen, J. C-reactive protein as predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).*, 2012, 154, 3, 397-404.
- 156.** Juvela, S., Siironen, J., Kuhmonen, J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2005, 102, 6, 998-1003.
- 157.** Juvela, S., Siironen, J., Varis, J., Poussa, K., Porras, M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2005, 102, 2, 194-201.
- 158.** Kahn, J.M., Caldwell, E.C., Deem, S., Newell, D.W., Heckbert, S.R., Rubinfeld, G.D. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.*, 2006, 34, 1, 196-202.
- 159.** Kamezaki, T., Yanaka, K., Nagase, S., Fujita, K., Kato, N., Nose, T. Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2002, 97, 6, 1302-1305.
- 160.** Kanat, A., Turkmenoglu, O., Aydin, M.D., Yolas, C., Aydin, N., Gursan, N., et al. Toward changing of the pathophysiologic basis of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a preliminary experimental study. *World Neurosurg.*, 2013, 80, 3-4, 390-395.
- 161.** Kao, L., Al-Lawati, Z., Vavao, J., Steinberg, G.K., Katznelson, L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary.*, 2009, 12, 4, 347-351.
- 162.** Karamanakos, P.N., Koivisto, T., Vanninen, R., Khallaf, M., Ronkainen, A., Parviainen, I., et al. The impact of endovascular management on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly in eastern Finland. *Acta Neurochir (Wien).*, 2010, 152, 9, 1493-1502.
- 163.** Kassell, N.F., Torner, J.C. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1983, 12, 3, 291-297.
- 164.** Kassell, N.F., Torner, J.C., Haley, E.C Jr., Jane, J.A., Adams, H.P., Kongable, G.L. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.*, 1990, 73, 1, 18-36.
- 165.** Katayama, Y., Haraoka, J., Hirabayashi, H., Kawamata, T., Kawamoto, K., Kitahara, T., et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38, 8, 2373-2375.
- 166.** Kato, T., Hattori, H., Yorifuji, T., Tashiro, Y., Nakahata, T. Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood. *Pediatr Neurol.*, 2001, 25, 4, 336-339.

- 167.** Kawamoto, S., Tsutsumi, K., Yoshikawa, G., Shinozaki, M.H., Yako, K., Nagata, K., et al. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2004, 100, 2, 236-243.
- 168.** Kawamura, S., Yasui, N. Clinical and long-term follow-up study in patients with spontaneous subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien).*, 1990, 106, 3-4, 110-114.
- 169.** Kerner, A., Schlenk, F., Sakowitz, O., Haux, D., Sarrafzadeh, A. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol Res.*, 2007, 29, 7, 647-653.
- 170.** Kidwell, C.S., Wintermark, M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 3, 256-267.
- 171.** Kilpatrick, M.M., Lowry, D.W., Firlik, A.D., Yonas, H., Marion, D.W. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 2000, 47, 4, 850-855.
- 172.** Kirkpatrick, P.J., Turner, C.L., Smith, C., Hutchinson, P.J., Murray, G.D. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.*, 2014, 13, 7, 666-675.
- 173.** Klopfenstein, J.D., Kim, L.J., Feiz-Erfan, I., Hott, J.S., Goslar, P., Zabramski, J.M., et al. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg.*, 2004, 100, 2, 225-229.
- 174.** Kraus, J.J., Metzler, M.D., Coplin, W.M. Critical care issues in stroke and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.*, 2002, 24, S47-57.
- 175.** Krinsley, J.S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.*, 2004, 79, 8, 992-1000.
- 176.** Krishnamurthy, S., Kelleher, J.P., Lehman, E.B., Cockroft, K.M. Effects of tobacco dose and length of exposure on delayed neurological deterioration and overall clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2007, 61, 3, 475-480.
- 177.** Komotar, R.J., Hahn, D.K., Kim, G.H., Khandji, J., Mocco, J., Mayer, S.A., et al. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2008, 62, 1, 123-132.
- 178.** Korogi, Y., Takahashi, M., Katada, K., Ogura, Y., Hasuo, K., Ochi, M. et al. Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering--comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology*, 1999, 211, 2, 497-506.
- 179.** Kotila, M., Waltimo, O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia*, 1992, 33, 3, 495-498.

- 180.** Kowalski, R.G., Claassen, J., Kreiter, K.T., Bates, J.E., Ostapkovich, N.D., Connolly, E.S. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.*, 2004, 291, 7, 866-869.
- 181.** Koźniewska, E., Michalik, R., Rafałowska, J., Gadamski, R., Walski, M., Frontczak-Baniewicz, M., et al. Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Physiol Pharmacol.*, 2006, 57, 145-160.
- 182.** Kusaka, G., Ishikawa, M., Nanda, A., Granger, D.N., Zhang, J.H. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2004, 24, 8, 916-925.
- 183.** Kwon, O.Y., Kim, Y.J., Kim, Y.J., Cho, C.S., Lee, S.K., Cho, M.K. The Utility and Benefits of External Lumbar CSF Drainage after Endovascular Coiling on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2008, 43, 6, 281-287.
- 184.** Laidlaw, J.D., Siu, K.H. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery. *Neurosurgery*, 2003, 53, 6, 1275-1280.
- 185.** Lang, E.W., Diehl, R.R., Mehdorn, H.M. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med.*, 2001, 29, 1, 158-163.
- 186.** Langer, D.J., Van Der Zwan, A., Vajkoczy, P., Kivipelto, L., Van Doormaal, T.P., Tulleken, C.A. Excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis. An emerging technology for use in the creation of intracranial-intracranial and extracranial-intracranial cerebral bypass. *Neurosurg Focus*, 2008, 24, 6.
- 187.** Lanzino, G., Kassell, N.F., Germanson, T., Truskowski, L., Alves, W. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 1993, 79, 6, 885-891.
- 188.** Larsen, C.C., Sørensen, B., Nielsen, J.D., Astrup, J. Reduced clot-stability during the first 6 hours after aneurysmal subarachnoid haemorrhage--a prospective case-control study. *Thromb Res.*, 2012, 129, 5, 229-232.
- 189.** Larsson, SC., Männistö, S., Virtanen, MJ., Kontto, J., Albanes, D., Virtamo, J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*, 2008, 39, 6, 1681-1687.
- 190.** Larsson, SC., Männistö, S., Virtanen, MJ., Kontto, J., Albanes, D., Virtamo, J. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology*, 2009, 20, 3, 355-360.
- 191.** Larsson, SC., Männistö, S., Virtanen, MJ., Kontto, J., Albanes, D., Virtamo, J. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr.*, 2009, 63, 8, 1016-1024.
- 192.** Larysz-Brysz, M., Lewin-Kowalik, J., Czuba, Z., Kotulska, K., Olakowska, E., Marcol, W., et al. Interleukin-1 $\beta$  increases release of endothelin-1 and tumor

- necrosis factor as well as reactive oxygen species by peripheral leukocytes during experimental subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurovasc Res.*, 2012, 9, 3, 159-166.
- 193.** Lassila, R., Antovic, J.P., Armstrong, E., Baghaei, F., Dalsgaard-Nielsen, J., Hillarp, A., et al. Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.*, 2011, 37, 3, 328-336.
- 194.** Lee, J.Y., He, Y., Sagher, O., Keep, R., Hua, Y., Xi, G. Activated autophagy pathway in experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res.*, 2009, 1287, 126-135.
- 195.** Lennihan, L., Mayer, S.A., Fink, M.E., Beckford, A., Paik, M.C., Zhang, H., et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke*, 2000, 31, 2, 383-391.
- 196.** Le Roux, P.D., Elliot, J.P., Newell, D.W., Grady, M.S., Winn, H.R. The incidence of surgical complications is similar in good and poor grade patients undergoing repair of ruptured anterior circulation aneurysms: a retrospective review of 355 patients. *Neurosurgery*, 1996, 38, 5, 887-893.
- 197.** Li, H., Pan, R., Wang, H., Rong, X., Yin, Z., Milgrom, D.P., et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013, 44, 1, 29-37.
- 198.** Lindgren, A.E., Kurki, M.I., Riihinen, A., Koivisto, T., Ronkainen, A., Rinne, J., et al. Type 2 diabetes and risk of rupture of saccular intracranial aneurysm in eastern Finland. *Diabetes Care*, 2013, 36, 7, 2020-2026.
- 199.** Lindner, S.H., Bor, A.S., Rinkel, G.J. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81, 1, 116-118.
- 200.** Linn, F.H., Rinkel, G.J., Algra, A., van Gijn, J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 1996, 27, 4, 625-629.
- 201.** Little, A.S., Zabramski, J.M., Peterson, M., Goslar, P.W., Wait, S.D., Albuquerque, F.C., et al. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery*, 2008, 62, 3, 618-627.
- 202.** Liu-Deryke, X., Janisse, J., Coplin, W.M., Parker, D Jr., Norris, G., Rhoney, D.H. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care*, 2008, 9, 2, 167-176.
- 203.** Loch Macdonald, R. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev.*, 2006, 29, 3, 179-193.
- 204.** Lusseveld, E., Brilstra, E.H., Nijssen, P.C., van Rooij, W.J., Sluzewski, M., Tulleken, C.A., et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients

- with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73, 5, 591-593.
- 205.** Lysakowski, C., Walder, B., Costanza, M.C., Tramèr, M.R. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*, 2001, 32, 10, 2292-2298.
- 206.** Macdonald, R.L., Pluta, R.M., Zhang, J.H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.*, 2007, 3, 5, 256-263.
- 207.** Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*, 2012, 43, 6, 1463-1469.
- 208.** Macdonald, R.L., Kassell, N.F., Mayer, S., Ruefenacht, D., Schmiedek, P., Weidauer, S. et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*, 2008, 39, 11, 3015-3021.
- 209.** Maimaitili, A., Maimaitili, M., Rexidan, A., Lu, J., Ajimu, K., Cheng, X., Luo, K., et al. Pituitary hormone level changes and hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Exp Ther Med.*, 2013, 5, 6, 1657-1662.
- 210.** Marbacher, S., Anderegg, L., Neuschmelting, V., Widmer, H.R., von Gunten, M., Takala, J., et al. A new rabbit model for the study of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Methods.*, 2012, 208, 2, 138-145.
- 211.** Marupudi, N.I., Mittal, S. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med.*, 2015, 4, 4, 756-767.
- 212.** Maslehaty, H., Petridis, A.K., Barth, H., Mehdorn, H.M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg.*, 2011, 114, 4, 1003-1007.
- 213.** Massicotte, E.M., Del Bigio, M.R. Human arachnoid villi response to subarachnoid hemorrhage: possible relationship to chronic hydrocephalus. *J Neurosurg.*, 1999, 91, 1, 80-84.
- 214.** Matsuda, M., Watanabe, K., Saito, A., Matsumura, K., Ichikawa, M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2007, 16, 1, 25-29.
- 215.** Matz, P.G., Fujimura, M., Lewen, A., Morita-Fujimura, Y., Chan, P.H. Increased cytochrome c-mediated DNA fragmentation and cell death in manganese-superoxide dismutase-deficient mice after exposure to subarachnoid hemolysate. *Stroke*, 2001, 32, 2, 506-515.

- 216.** Mayer, S.A., Solomon, R.A., Fink, M.E., Lennihan, L., Stern, L., Beckford, A., et al. Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1998, 42, 4, 759-767.
- 217.** McCormack, R.F., Hutson, A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med.*, 2010, 17, 4, 444-451.
- 218.** McDonald, J.S., McDonald, R.J., Fan, J., Kallmes, D.F., Lanzino, G., Cloft, H.J. Comparative effectiveness of ruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2014, 35, 1, 164-169.
- 219.** Macdonald, R.L., Higashida, R.T., Keller, E., Mayer, S.A., Molyneux, A., Raabe, A., et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2). *Acta Neurochir Suppl.*, 2013, 115, 27-31.
- 220.** McIver, J.I., Friedman, J.A., Wijdicks, E.F., Piepgras, D.G., Pichelmann, M.A., Toussaint, L.G. 3rd, et al. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2002, 97, 5, 1042-1044.
- 221.** Mehta, V., Holness, R.O., Connolly, K., Walling, S., Hall, R. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.*, 1996, 23, 1, 40-45.
- 222.** Mesis, R.G., Wang, H., Lombard, F.W., Yates, R., Vitek, M.P., Borel, C.O., et al. Dissociation between vasospasm and functional improvement in a murine model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus.*, 2006, 21, 3, 4.
- 223.** Meyer-Lehnert, H., Wanning, C., Predel, H.G., Bäcker, A., Stelkens, H., Kramer, H.J. Effects of endothelin on sodium transport mechanisms: potential role in cellular Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Biochem Biophys Res Commun.*, 1989, 163, 1, 458-465.
- 224.** Miley, J.T., Taylor, R.A., Janardhan, V., Tummala, R., Lanzino, G., Qureshi, A.I. The value of computed tomography angiography in determining treatment allocation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2008, 9, 3, 300-306.
- 225.** Miller, T.D., White, P.M., Davenport, R.J., Al-Shahi, Salman. R. Screening patients with a family history of subarachnoid haemorrhage for intracranial aneurysms: screening uptake, patient characteristics and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 1, 86-88.
- 226.** Mizuno, M., Nakajima, S., Sampei, T., Nishimura, H., Hadeishi, H., Suzuki, A., et al. Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo).*, 1994, 34, 3, 164-171.

- 227.** Mocco, J., Ransom, E.R., Komotar, R.J., Schmidt, J.M., Sciacca, R.R., Mayer, A., et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2006, 59, 3, 529-538.
- 228.** Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurology*, 2009, 8, 5, 427-433.
- 229.** Molyneux, A.J., Kerr, R.S., Yu, L.M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J.A., et al. 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. *Lancet*, 2005, 366, 9488, 809-817.
- 230.** Mori, T., Katayama, Y., Kawamata, T., Hirayama, T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 1999, 91, 6, 947-952.
- 231.** Moussouttas, M., Huynh, T.T., Khoury, J., Lai, E.W., Dombrowski, K., Pello, S., et al. Cerebrospinal fluid catecholamine levels as predictors of outcome in subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.*, 2012, 33, 2, 173-181.
- 232.** Murayama, Y., Nien, Y.L., Duckwiler, G., Gobin, Y.P., Jahan, R., Frazee, J., et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.*, 2003, 98, 5, 959-966.
- 233.** Murphy, T., Dhar, R., Diringer, M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care.*, 2009, 11, 1, 14-19.
- 234.** Naidech, A.M., Janjua, N., Kreiter, K.T., Ostapkovich, N.D., Fitzsimmons, B.F., Parra, A., et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.*, 2005, 62, 3, 410-416.
- 235.** Naidech, A.M., Jovanovic, B., Wartenberg, K.E., Parra, A., Ostapkovich, N., Connolly, E.S., et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2007, 35, 10, 2383-2389.
- 236.** Naidech, A.M., Kreiter, K.T., Janjua, N., Ostapkovich, N., Parra, A., Commichau, C., et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2005, 36, 3, 583-587.
- 237.** Naidech, A.M., Shaibani, A., Garg, R.K., Duran, I.M., Liebling, S.M., Bassin, S.L., et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2010, 13, 3, 313-320.
- 238.** Nanda, A., Vannemreddy, P.S., Polin, R.S., Willis, B.K. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*, 2000, 46, 5, 1063-1067.

- 239.** Narotam, P.K., Puri, V., Roberts, J.M., Talyon, C., Vora, Y., Nathoo, N. Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg.*, 2008, 109, 6, 1065-1074.
- 240.** Naval, N.S., Stevens, R.D., Mirski, M.A., Bhardwaj, A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.*, 2006, 34, 2, 511-524.
- 241.** Nieuwkamp, D.J., Setz, L.E., Algra, A., Linn, F.H., de Rooij, N.K., Rinkel, G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 7, 635-642.
- 242.** Nishizawa, S., Laher, I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med.*, 2005, 15, 1, 24-34.
- 243.** Nolan, C.P., Macdonald, R.L. Can angiographic vasospasm be used as a surrogate marker in evaluating therapeutic interventions for cerebral vasospasm? *Neurosurg Focus.*, 2006, 21, 3, E1.
- 244.** Ohkuma, H., Tsurutani, H., Suzuki, S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*, 2001, 32, 5, 1176-1180.
- 245.** Olkowski, B.F., Devine, M.A., Slotnick, L.E., Veznedaroglu, E., Liebman, K.M., Arcaro, M.L., et al. Safety and feasibility of an early mobilization program for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Phys Ther.*, 2013, 93, 2, 208-215.
- 246.** Ostrowski, R.P., Colohan, A.R., Zhang, J.H. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.*, 2006, 28, 4, 399-414.
- 247.** Otawara, Y., Ogasawara, K., Kubo, Y., Tomitsuka, N., Ogawa, A., Suzuki, M. Brain and systemic temperature in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.*, 2003, 60, 2, 159-164.
- 248.** Paré, L., Delfino, R., Leblanc, R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg.*, 1992, 76, 3, 422-427.
- 249.** Parekh, N., Venkatesh, B., Cross, D., Leditschke, A., Atherton, J., Miles, W., et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol.*, 2000, 36, 4, 1328-1335.
- 250.** Park, S., Yang, N., Seo, E. The effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drainage to reduce the cerebral vasospasm after surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2015, 57, 3, 167-173.
- 251.** Paulson, O.B., Strandgaard, S., Edvinsson, L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, 1990, 2, 2, 161-192.



- 252.** Pegoli, M., Mandrekar, J., Rabinstein, A.A., Lanzino, G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2015, 122, 2, 414-418.
- 253.** Petruk, K.C., West, M., Mohr, G., Weir, B.K., Benoit, B.G., Gentili, F., et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg.*, 1988, 68, 4, 505-517.
- 254.** Phillips, L.H 2nd., Whisnant, J.P., O'Fallon, W.M., Sundt, T.M Jr. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*, 1980, 30, 10, 1034-1040.
- 255.** Pierot, L., Cognard, C., Anxionnat, R., Ricolfi, F., Clarity Investigators. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: factors affecting midterm quality anatomic results: analysis in a prospective, multicenter series of patients (CLARITY). *AJNR Am J Neuroradiol.*, 2012, 33, 8, 1475-1480.
- 256.** Pierot, L., Portefaix, C., Rodriguez-Régent, C., Gallas, S., Meder, J.F., Oppenheim, C. Role of MRA in the detection of intracranial aneurysm in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol.*, 2013, 40, 3, 204-210.
- 257.** Piotin, M., Blanc, R., Spelle, L., Mounayer, C., Piantino, R., Schmidt, P.J., et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke*, 2010, 41, 1, 110-115.
- 258.** Polmear, A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*, 2003, 23, 10, 935-941.
- 259.** Pyysalo, L.M., Niskakangas, T.T., Keski-Nisula, L.H., Kähärä, V.J., Öhman, J.E. Long term outcome after subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82, 11, 1264-1266.
- 260.** Qureshi, A.I., Suri, M.F., Sung, G.Y., Straw, R.N., Yahia, A.M., Saad, M., et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2002, 50, 4, 749-755.
- 261.** Qureshi, A.I., Suri, M.F., Yahia, A.M., Suarez, J.I., Guterman, L.R., Hopkins, L.N. et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2001, 49, 3, 607-612.
- 262.** Raabe, A., Beck, J., Seifert, V. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir.*, 2005, 66, 1, 1-6.
- 263.** Rabinstein, A.A., Sandhu, K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78, 11, 1278-1280.
- 264.** Rahman, M., Friedman, W.A. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*, 2009, 65, 5, 925-935.

- 265.** Rahman, M., Smietana, J., Hauck, E., Hoh, B., Hopkins, N., Siddiqui, A., et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*, 2010, 41, 5, 916-920.
- 266.** Ramasundara, S., Mitchell, P.J., Dowling, R.J. Bone subtraction CT angiography for the detection of intracranial aneurysms. *J Med Imaging Radiat Oncol.*, 2010, 54, 6, 526-533.
- 267.** Ransom, E.R., Mocco, J., Komotar, R.J., Sahni, D., Chang, J., Hahn, D.K., et al. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*, 2007, 6, 3, 174-180.
- 268.** Ray, W.Z., Moran, C.J., Derdeyn, C.P., Diringer, M.N., Dacey, R.G Jr., Zipfel, G.J. Near-complete resolution of angiographic cerebral vasospasm after extreme elevation of mean arterial pressure: case report. *Surg Neurol.*, 2009, 72, 4, 347-353.
- 269.** Ray, W.Z., Strom, R.G., Blackburn, S.L., Ashley, W.W., Sicard, G.A., Rich, K.M. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2009, 110, 5, 1010-1014.
- 270.** Reddy, D., Fallah, A., Petropoulos, J.A., Farrokhyar, F., Macdonald, R.L., Jichici, D. Prophylactic magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care.*, 2014, 21, 2, 356-364.
- 271.** Reilly, C., Amidei, C., Tolentino, J., Jahromi, B.S., Macdonald, R.L. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2004, 101, 2, 255-261.
- 272.** Rincon, F., Gordon, E., Starke, R.M., Buitrago, M.M., Fernandez, A., Schmidt, J.M., et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg.*, 2010, 113, 4, 774-780.
- 273.** Rinkel, G.J., Djibuti, M., Algra, A., van Gijn, J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 1998, 29, 1, 251-256.
- 274.** Rinkel, G.J., Wijdicks, E.F., Ramos, L.M., van Gijn, J. Progression of acute hydrocephalus in subarachnoid haemorrhage: a case report documented by serial CT scanning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, 53, 4, 354-355.
- 275.** Rinne, J., Hernesniemi, J., Niskanen, M., Vapalahti, M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery*, 1996, 38, 1, 2-11.
- 276.** Roitberg, B.Z., Hardman, J., Urbaniak, K., Merchant, A., Mangubat, E.Z., Alaraj, A., et al. Prospective randomized comparison of safety and efficacy of nicardipine and nitroprusside drip for control of hypertension in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*, 2008, 63, 1, 115-120.

- 277.** Rollins, S., Perkins, E., Mandybur, G., Zhang, J.H. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes. *Brain Res.*, 2002, 945, 1, 41.
- 278.** Roman, R.J., Renic, M., Dunn, K.M., Takeuchi, K., Haccin-Bey, L. Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. *Neurol Res.*, 2006, 28, 7, 738-749.
- 279.** Roos, Y.B., de Haan, R.J., Beenen, L.F., Groen, R.J., Albrecht, K.W., Vermeulen, M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68, 3, 337-341.
- 280.** Rosen, D.S., Macdonald, R.L. 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, 54, 3, 566-575.
- 281.** Rosengart, A.J., Huo, J.D., Tolentino, J., Novakovic, R.L., Frank, J.I., Goldenberg, F.D., et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg.*, 2007, 107, 2, 253-260.
- 282.** Rosengart, A.J., Schultheiss, K.E., Tolentino, J., Macdonald, R.L. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38, 8, 2315-2321.
- 283.** Rothoerl, R.D., Ringel, F. Molecular mechanisms of cerebral vasospasm following aneurysmal SAH. *Neurol Res.*, 2007, 29, 7, 636-642.
- 284.** Ruggieri, P.M., Poulos, N., Masaryk, T.J., Ross, J.S., Obuchowski, N.A., Awad, I.A. et al. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology*, 1994, 191, 1, 33-39.
- 285.** Ruigrok, Y.M., Slooter, A.J., Rinkel, G.J., Wijmenga, C., Rosendaal, F.R. Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien).*, 2010, 152, 2, 257-262.
- 286.** Sabri, M., Ai, J., Lakovic, K., D'abbondanza, J., Ilodigwe, D., Macdonald, R.L. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 2012, 224, 26-37.
- 287.** Sabri, M., Lass, E., Macdonald, R.L. Early brain injury: a common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. *Stroke Res Treat.*, 2013, 394036.
- 288.** Sailer, A.M., Wagemans, B.A., Nelemans, P.J., de Graaf, R., van Zwam, W.H. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2014, 45, 1, 119-126.
- 289.** Sakaki, T., Morimoto, T., Hoshida, T., Kawaguchi, S., Nakase, H., Fukuzumi, A. Rebleeding during transport of patients with a ruptured intracranial aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 1999, 8, 1, 38-41.

- 290.** Sakowitz, O.W., Santos, E., Nagel, A., Krajewski, K.L., Hertle, D.N., Vajkoczy, P., et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2013, 44, 1, 220-223.
- 291.** Samra, S.K., Giordani, B., Caveney, A.F., Clarke, W.R., Scott, P.A., Anderson, S., et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38, 6, 1864-1872.
- 292. 383.** Scharbrodt, W., Stein, M., Schreiber, V., Böker, D.K., Oertel, M.F. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey. *J Clin Neurosci.*, 2009, 16, 11, 1409-1413.
- 293.** Schattlo, B., Fathi, A.R., Fandino, J. Management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Swiss Med Wkly.*, 2014, 144, 13934.
- 294.** Schievink, W.I. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1997, 40, 4, 651-662.
- 295.** Schievink, W.I., Wijdicks, E.F., Parisi, J.E., Piepgras, D.G., Whisnant, J.P. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1995, 45, 5, 871-874.
- 296.** Schlenk, F., Vajkoczy, P., Sarrafzadeh, A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care*, 2009, 11, 1, 56-63.
- 297.** Schöller, K., Trinkl, A., Klopotoski, M., Thal, S.C., Plesnila, N., Trabold, R., et al. Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res.*, 2007, 1142, 237-246.
- 298.** Schulz, M.K., Wang, L.P., Tange, M., Bjerre, P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2000, 93, 5, 808-814.
- 299.** Sehba, F.A., Cheresnev, I., Maayani, S., Friedrich, V Jr., Bederson, J.B. Nitric oxide synthase in acute alteration of nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2004, 55, 3, 671-677.
- 300.** Sercombe, R., Dinh, Y.R., Gomis, P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.*, 2002, 88, 3, 227-249.
- 301.** Sermet, A., Taşdemir, N., Deniz, B., Atmaca, M. Time-dependent changes in superoxide dismutase, catalase, xanthine dehydrogenase and oxidase activities in focal cerebral ischaemia. *Cytobios.*, 2000, 102, 401, 157-172.
- 302.** Shankar, J.J., dos Santos, M.P., Deus-Silva, L., Lum, C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*, 2011, 53, 2, 123-128.

- 303.** Shaw, M.D. Post-operative epilepsy and the efficacy of anticonvulsant therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*., 1990, 50, 55-57.
- 304.** Sheehan, J.P., Polin, R.S., Sheehan, J.M., Baskaya, M.K., Kassell, N.F. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1999, 45, 5, 1120-1127.
- 305.** Shim, J.H., Yoon, S.M., Bae, H.G., Yun, I.G., Shim, J.J., Lee, K.S., et al. Which treatment modality is more injurious to the brain in patients with subarachnoid hemorrhage? Degree of brain damage assessed by serum S100 protein after aneurysm clipping or coiling. *Cerebrovasc Dis.*, 2012, 34, 1, 38-47.
- 306.** Shimoda M., Hoshikawa, K., Shiramizu, H., Oda, S., Matsumae, M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*., 2010, 50, 7, 530-537.
- 307.** Shiue, I., Arima, H., Anderson, C.S. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (ACROSS). *Stroke*, 2010, 41, 6, 1304-1306.
- 308.** Sloan, M.A., Alexandrov, A.V., Tegeler, C.H., Spencer, M.P., Caplan, L.R., Feldmann, E., et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2004, 62, 9, 1468-1481.
- 309.** Smith, M.J., Le Roux, P.D., Elliott, J.P., Winn, H.R. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2004, 101, 1, 1-7.
- 310.** Smith, W.S., Dowd, C.F., Johnston, S.C., Ko, N.U., DeArmond, S.J., Dillon, W.P., et al. Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2004, 35, 11, 2518-2522.
- 311.** Soehle, M., Chatfield, D.A., Czosnyka, M., Kirkpatrick, P.J. Predictive value of initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*., 2007, 149, 6, 575-583.
- 312.** Solenski, N.J., Haley, E.C Jr., Kassell, N.F., Kongable, G., Germanson, T., Truskowski, L., et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med.*, 1995, 23, 6, 1007-1017.
- 313.** Somjen, G.G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev.*, 2001, 81, 3, 1065-1096.
- 314.** Spetzler, R.F., McDougall, C.G., Albuquerque, F.C., Zabramski, J.M., Hills, N.K., Partovi, S., et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg.*, 2013, 119, 1, 146-157.

- 315.** Spetzler, R.F., McDougall, C.G., Zabramski, J.M., Albuquerque, F.C., Hills, N.K., Russin, J.J., et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.*, 2015, 123, 3, 609-617.
- 316.** Springer, M.V., Schmidt, J.M., Wartenberg, K.E., Frontera, J.A., Badjatia, N., Mayer, S.A. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2009, 65, 6, 1043-1050.
- 317.** Starke, R.M., Kim, G.H., Fernandez, A., Komotar, R.J., Hickman, Z.L., Otten, M.L., et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39, 9, 2617-2621.
- 318.** Stegmayr, B., Eriksson, M., Asplund, K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*, 2004, 35, 9, 2059-2063.
- 319.** Stein, M., Brokmeier, L., Herrmann, J., Scharbrodt, W., Schreiber, V., Bender, M., et al. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci.*, 2015, 22, 3, 530-534.
- 320.** Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., Rinkel, G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.*, 2013, 35, 2, 93-112.
- 321.** Steudel, W.I., Reif, J., Voges, M. Modulated surgery in the management of ruptured intracranial aneurysm in poor grade patients. *Neurol Res.*, 1994, 16, 1, 49-53.
- 322.** Stienen, M.N., Smoll, N.R., Weisshaupt, R., Fandino, J., Hildebrandt, G., Studerus-Germann, A., et al. Delayed cerebral ischemia predicts neurocognitive impairment following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2014, 82, 5, 599-605.
- 323.** Stienen, M.N., Weisshaupt, R., Fandino, J., Fung, C., Keller, E., Hildebrandt, G., et al. Current practice in neuropsychological outcome reporting after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).*, 2013, 155, 11, 2045-2051.
- 324.** Stocchetti, N., Zanaboni, C., Colombo, A., Citerio, G., Beretta, L., Ghisoni, L., et al. Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, 3, 461-467.
- 325.** Suarez, J.I., Qureshi, A.I., Parekh, P.D., Razumovsky, A., Tamargo, R.J., Bhardwaj, A., et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.*, 1999, 11, 3, 178-184.
- 326.** Suarez, J.I., Qureshi, A.I., Yahia, A.B., Parekh, P.D., Tamargo, R.J., Williams, M.A., et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage:

- evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med.*, 2002, 30, 6, 1348-1355.
- 327.** Suarez, J.I., Shannon, L., Zaidat, O.O., Suri, M.F., Singh, G., Lynch, G., et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.*, 2004, 100, 4, 585-590.
- 328.** Szklener, S.I., Melges, A., Korchut, A., Zaluska, W., Trojanowski, T., Rejdak, R., et al. Predictive model for patients with poor-grade subarachnoid haemorrhage in 30-day observation: a 9-year cohort study. *BMJ Open*, 2015, 5, 6, e007795.
- 329.** Taccone, F.S., Lubicz, B., Piagnerelli, M., Van Nuffelen, M., Vincent, J.L., De Backer, D. Cardiogenic shock with stunned myocardium during triple-H therapy treated with intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Neurocrit Care*, 2009, 10, 1, 76-82.
- 330.** Takeuchi, H., Handa, Y., Kobayashi, H., Kawano, H., Hayashi, M. Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery*, 1991, 28, 1, 41-48.
- 331.** Tanno, Y., Homma, M., Oinuma, M., Kodama, N., Ymamoto, T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci.*, 2007, 258, 1-2, 11-6.
- 332.** Tanriverdi, T., Sanus, G.Z., Ulu, M.O., Tureci, E., Uzun, H., Aydin, S., et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of E-selectin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Braz J Med Biol Res.*, 2005, 38, 11, 1703-1710.
- 333.** Taylor, C.J., Robertson, F., Brealey, D., O'shea, F., Stephen, T., Brew, S., et al. Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care*, 2011, 14, 3, 341-347.
- 334.** Taylor, R.C., Cullen, S.P., Martin, S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2008, 9, 3, 231-241.
- 335.** Terry, A., Zipfel, G., Milner, E., Cross, D.T 3rd., Moran, C.J., Diringer, M.N., et al. Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*, 2006, 21, 3, 14.
- 336.** Tiel Groenestege, A.T., Rinkel, G.J., van der Bom, J.G., Algra, A., Klijn, C.J. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke*, 2009, 40, 4, 1148-1151.
- 337.** Tong, Y., Gu, J., Fan, W.J., Yu, J.B., Pan, J.W., Wan, S., et al. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci.*, 2009, 119, 9, 1494-1506.

- 338.** Tormey, W., O'Shea, P., Brennan, P. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem.*, 2012, 49, 102-103.
- 339.** Uda, K., Murayama, Y., Gobin, Y.P., Duckwiler, G.R., Viñuela, F. Endovascular treatment of basilar artery trunk aneurysms with Guglielmi detachable coils: clinical experience with 41 aneurysms in 39 patients. *J Neurosurg.*, 2001, 95, 4, 624-632.
- 340.** Ukkola, V., Heikkinen, E.R. Epilepsy after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).*, 1990, 106, 3-4, 115-118.
- 341.** van den Bergh, W.M., Algra, A., Dorhout Mees, S.M., van Kooten, F., Dirven, C.M., MASH study group, et al. Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. *Stroke*, 2006, 37, 9, 2326-2330.
- 342.** van den Bergh, W.M., Algra, A., van Kooten, F., Dirven, C.M., van Gijn, J., Vermeulen, M., et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, 2005, 36, 5, 1011-1015.
- 343.** van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.*, 2001, 345, 19, 1359-1367.
- 344.** van der Bilt, I.A., Hasan, D., Vandertop, W.P., Wilde, A.A., Algra, A., Visser, F.C., et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 2009, 72, 7, 635-642.
- 345.** van Donkelaar, C.E., Bakker, N.A., Veeger, N.J., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J.D., Luijckx, G.J., et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke*, 2015, 46, 8, 2100-2106.
- 346.** van Gijn, J., Rinkel, G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 2001, 124, 249-278.
- 347.** Velthuis, B.K., Rinkel, G.J., Ramos, L.M., Witkamp, T.D., Berkelbach van der Sprenkel, J.W., Vandertop, W.P. et al. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. *Radiology*, 1998, 208, 2, 423-430.
- 348.** Verbalis, J.G. Hyponatremia with intracranial disease: not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2014, 99, 1, 59-62.
- 349.** Vergouwen, M.D., Meijers, J.C., Geskus, R.B., Coert, B.A., Horn, J., Stroes, E.S., et al. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 29, 8, 1444-1453.
- 350.** Vergouwen, M.D., Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid



Hemorrhage. Vasospasm versus delayed cerebral ischemia as an outcome event in clinical trials and observational studies. *Neurocrit Care*, 2011, 5, 2, 308-311.

**351.** Vergouwen, M.D., Vermeulen, M., Coert, B.A., Stroes, E.S., Roos, Y.B. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2008, 28, 11, 1761-1770.

**352.** Vergouwen, M.D., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G.J., Wijdicks, E.F., Muizelaar, J.P., et al. 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, 41, 10, 2391-2395.

**353.** Vieco, P.T. CT angiography of the intracranial circulation. *Neuroimaging Clin N Am.*, 1998, 8, 3, 577-592.

**354.** Wang, H., Gao, J., Lassiter, T.F., McDonagh, D.L., Sheng, H., Warner, D.S., et al. Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2006, 5, 1, 71-78.

**355.** Wartenberg, K.E., Sheth, S.J., Michael Schmidt, J., Frontera, J.A., Rincon, F., Ostapkovich, N., et al. Acute ischemic injury on diffusion-weighted magnetic resonance imaging after poor grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2011, 14, 3, 407-415.

**356.** Weant, K.A., Sasaki-Adams, D., Dziedzic, K., Ewend, M. Acute relative adrenal insufficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2008, 63, 4, 645-649.

**357.** Westerlaan, H.E., Gravendeel, J., Fiore, D., Metzemaekers, J.D., Groen, R.J., Mooij, J.J., et al. Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling. *Neuroradiology*. 2007, 49, 12, 997-1007.

**358.** Westerlaan, H.E., van Dijk, J.M., Jansen-van der Weide, M.C., de Groot, J.C., Groen, R.J., Mooij, J.J., et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 2011, 258, 1, 134-145.

**359.** WFNS. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.*, 1988, 68, 6, 985-986.

**360.** Wiebers, D.O., Whisnant, J.P., Huston, J 3rd., Meissner, I., Brown, R.D Jr., Piepgras, D.G., et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003, 362, 9378, 103-110.

- 361.** Willinsky, R.A., Peltz, J., da Costa, L., Agid, R., Farb, R.I., terBrugge, K.G. Clinical and angiographic follow-up of ruptured intracranial aneurysms treated with endovascular embolization. *AJNR Am J Neuroradiology*, 2009, 30, 5, 1035-1040.
- 362.** Wilson, J.T., Hareendran, A., Grant, M., Baird, T., Schulz, U.G., Muir, K.W. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*, 2002, 33, 9, 2243-2246.
- 363.** Wilson, J.T., Pettigrew, L.E., Teasdale, G.M. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*, 1998, 15, 8, 573-585.
- 364.** Wong, G.K., Poon, W.S., Chan, M.T., Boet, R., Gin, T., Ng, S.C., et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*, 2010, 41, 5, 921-926.
- 365.** Wood, M.J., Dimeski, G., Nowitzke, A.M. CSF spectrophotometry in the diagnosis and exclusion of spontaneous subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci.*, 2005, 12, 2, 142-146.
- 366.** Wostrack, M., Sandow, N., Vajkoczy, P., Schatlo, B., Bijlenga, P., Schaller, K., et al. Subarachnoid haemorrhage WFNS grade V: is maximal treatment worthwhile? *Acta Neurochir (Wien).*, 2013, 155, 4, 579-586.
- 367.** Wurm, G., Tomancok, B., Nussbaumer, K., Adelwöhrer, C., Holl, K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg.*, 2004, 106, 2, 97-103.
- 368.** Yarnitsky, D., Lorian, A., Shalev, A., Zhang, Z.D., Takahashi, M., Agbaje-Williams, M., et al. Reversal of cerebral vasospasm by sphenopalatine ganglion stimulation in a dog model of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.*, 2005, 64, 1, 5-11.
- 369.** Yundt, K.D., Grubb, R.L Jr., Diringer, M.N., Powers, W.J. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1998, 18, 4, 419-424.
- 370.** Zhang, B, Fugleholm, K., Day, L.B., Ye, S., Weller, R.O., Day, I.N. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2003, 35, 9, 1341-1360.
- 371.** Zhang, G., Zhang, J.H., Qin, X. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.*, 2011, 110, 239-243.
- 372.** Zhao, B., Zhao, Y., Tan, X., Cao, Y., Wu, J., Zhong, M., et al. Factors and outcomes associated with ultra-early surgery for poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *BMJ Open*, 2015, 5, 4, 007410.

- 373.** Zhuang, Z., Zhou, M.L., You, W.C., Zhu, L., Ma, C.Y., Sun, X.J., et al. Hydrogen-rich saline alleviates early brain injury via reducing oxidative stress and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *BMC Neurosci.*, 2012, 13, 47.
- 374.** Zubkov, Y.N., Nikiforov, B.M., Shustin, V.A. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien).*, 1984, 70, 1-2, 65-79.
- 375.** Zwienenberg-Lee, M., Hartman, J., Rudisill, N., Madden, L.K., Smith, K., Eskridge, J., et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*, 2008, 39, 6, 1759-1765.

## Х. Приложения

### Приложение 1

1. Номер на ИЗ:
2. Пол:  мъж /  жена
3. Дата на раждане:
4. Дата на иктуса на САК:
5. Дата на хоспитализация:
6. Потвърден ли е САК  ДА  НЕ
7. Как е потвърден САК:  
 КТ  аутопсия  
 ЛП
8. Потвърдено ли е наличието на аневризма:  ДА  НЕ
9. Ако ДА, с какво изследване:  
 КТА  МРА  
 конвенционална ангиография  аутопсия
10. Има ли друга съдовата патология (като АВ малформация, тумор и др.) :  
 аневризма  АВ малформация  
 травматичен  няма съдова патология
11. Ако НЕ, причина за непотвърдена съдова патология:  
 ранна смърт  тежко общо състояние  
 крайно тежки степени на САК  възраст  
 негативни образни изследвания
12. Съпътстващи заболявания на пациента:  
 АХ  ИБС  
 епилепсия  ЗД  
 ХОББ  други  
 няма
13. Оценка на състоянието на пациента по GLCS по време на първия преглед и/или преди седация на пациента:
- |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| - отваряне на очи          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |                            |                            |
| - словесен отговор         | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |                            |
| - моторен отговор          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| - мозъчно- стволни рефлекс | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
14. Наличие на моторен дефицит:  
 пареза  парезия
15. Оценка на пациента по GLCS непосредствено преди оперативната интервенция:
- |                    |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| - отваряне на очи  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |                            |                            |
| - словесен отговор | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |                            |
| - моторен отговор  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

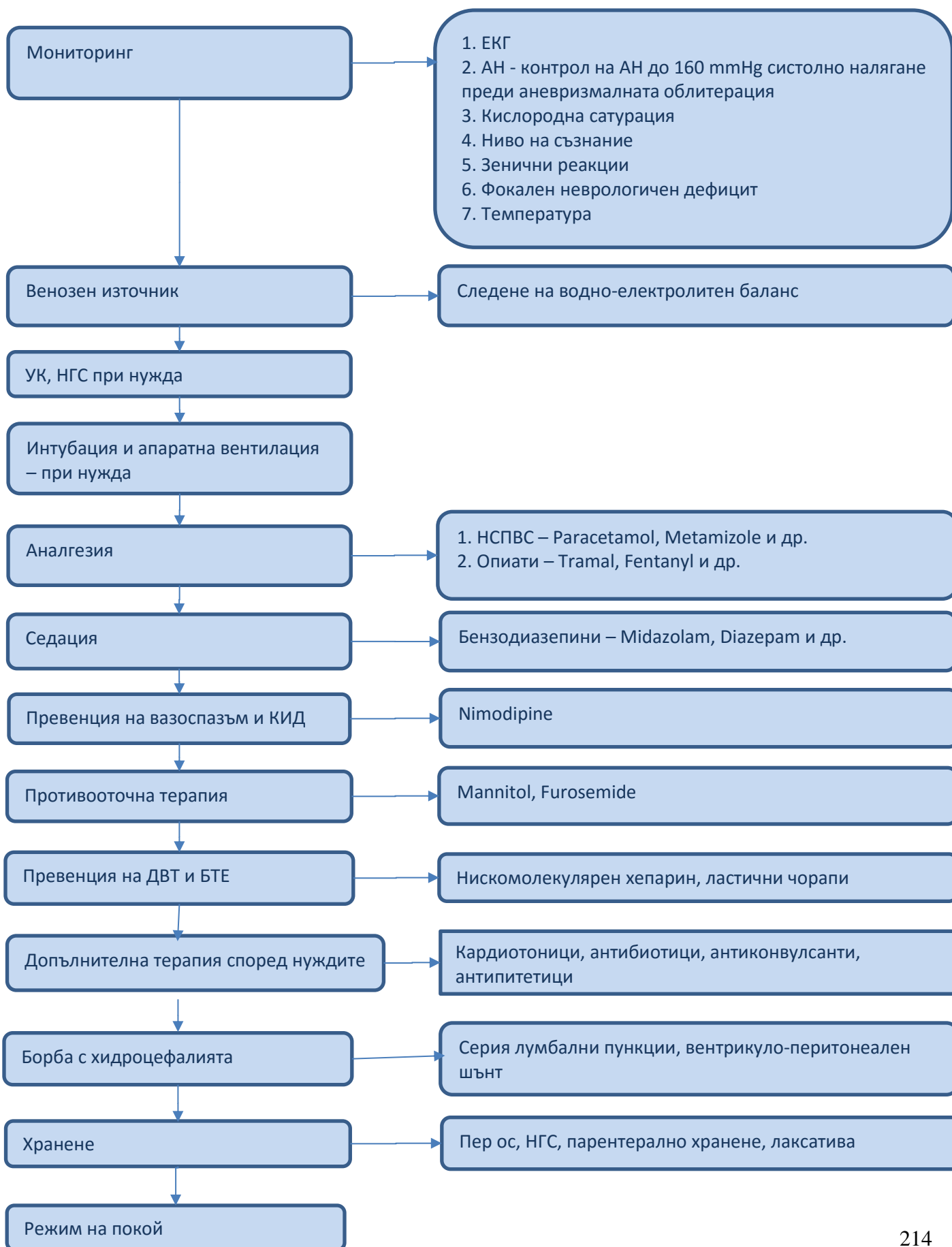
16. Количество кръв в базалните цистерни, оценено с КТ:
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> няма ( Fisher I )     | <input type="checkbox"/> малко ( Fisher II )   |
| <input type="checkbox"/> средно ( Fisher III ) | <input type="checkbox"/> масивен ( Fisher IV ) |
17. Големина на аневризмата:
- |                                  |                                     |                                 |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> < 10 мм | <input type="checkbox"/> 10 – 25 мм | <input type="checkbox"/> >25 мм |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
18. Има ли интрацеребрален хематом с мас-ефект:  ДА  НЕ
19. Има ли предоперативно влошаване в състоянието:  ДА  НЕ
20. Има ли отлагане на интервенцията в резултат на влошаване на състоянието:  ДА  НЕ
21. Има ли отказ от провеждане на интервенцията в резултат от влошаване:  ДА  НЕ
22. Каква е вероятната причина за влошаване на състоянието:
- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> рецидив      | <input type="checkbox"/> мозъчна исхемия |
| <input type="checkbox"/> хидроцефалия | <input type="checkbox"/> друга           |
23. Каква е локализацията на аневризмата:
24. Каква е проведената интервенция:
- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> клипинг | <input type="checkbox"/> койлинг                    |
| <input type="checkbox"/> друго   | <input type="checkbox"/> няма проведена облитерация |
25. Дата на провеждане на интервенцията:
26. Ако не е проведена облитерация, каква е била причината:
- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> тежка степен на САК    | <input type="checkbox"/> тежко общо състояние |
| <input type="checkbox"/> възраст                | <input type="checkbox"/> ранна смърт          |
| <input type="checkbox"/> неоперабилна аневризма | <input type="checkbox"/> друго                |
27. Настъпило ли е постоперативно влошаване на състоянието:  ДА  НЕ
28. Каква е възможната причина за постоперативно влошаване
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> мозъчна исхемия | <input type="checkbox"/> интракраниален хематом  |
| <input type="checkbox"/> хидроцефалия    | <input type="checkbox"/> интракраниална инфекция |
| <input type="checkbox"/> рецидив         | <input type="checkbox"/> общомедицински проблеми |
29. Дата на дехоспитализация ( или смърт):
30. Клинично състояние по GLCS при дехоспитализация
- |                             |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| - отваряне на очи           | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |                            |                            |
| - словесен отговор          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |                            |
| - моторен отговор           | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| - мозъчно - стволни рефлекс | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

## Приложение 2

### Диагностичен алгоритъм



# Терапевтичен алгоритъм



## Списък с публикации

1. М. Колева, М. Миланова. Усложнения след аневризмален субарахноиден кръвоизлив и тяхното лечение. Българска неврология, 2015, 16, 3, 168-176.
2. М. Колева. Съвременни методи за лечение на аневризмален субарахноиден кръвоизлив. Българска неврология, 2015, 16, 3, 176-182.
3. М. Колева, П. Стаменова, М. Даскалов, П. Кенаров, Е. Василева, П. Стоянов, Ф. Алексиев, М. Миланова. Клинични характеристики, усложнения и изход при 274 последователни пациенти с нетравматичен субарахноиден кръвоизлив – Българска неврология, 2016, 17, 1, 23-26.
4. Koleva, M., Stoyanov, P., Milanova, M., Alexiev, F. Does initial hyperglycemia influence outcome in male and female aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients?, Cerebrovascular diseases, 2016, 41, S1,16 – Cerebrovascular diseases, 2016, 41, S1,16, 127.
5. М. Колева, П. Стаменова, М. Даскалов, П. Кенаров, Е. Василева, П. Стоянов, Ф. Алексиев, М. Миланова. Рискови фактори за настъпване на интрацеребрални усложнения след спонтанен субарахноиден кръвоизлив – под печат
6. Участие в конференция на тема: Early mortality and acute outcome in 112 consecutive patients with SAH. M. Milanova, M. Koleva, D. Stefanov, P. Stoyanov, 5<sup>th</sup> Bulgarian-German Symposium “Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current treatment strategies” May 2011.