

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

Д-р Изабел Огнянова Антова

**КЛИНИЧНИ, ЛАБОРАТОРНИ И КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКИ**  
**ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ПРИ БОЛНИ СЪС СПОНТАННА**  
**ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност „Неврология“

Научни ръководители:

Доц. д-р Николай Топалов, д.м., Проф. д-р Параскева Стаменова, д.м.н.

София, 2025

Дисертационният труд е написан на 241 машинописни страници, включващи 44 таблици, 46 фигури и 5 приложения. Библиографският списък съдържа 407 литературни източника, от които 9 на кирилица и 398 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по Неврология към Медицински Факултет на Медицински Университет – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 24.04.2025 от 14:00 часа в аудитория “Проф. Г. Ганев“ – УМБАЛНП „Св. Наум“, град София, съобразно заповед на ректора на МУ – София ) № РК 36-286/31.01.2025, пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

Акад. проф. д-р Ив. Миланов, дмн (становище)

Проф. д-р Юлия Петрова, дмн (рецензия)

Външни членове:

Проф. д-р Венета Божинова-Чанова, дм (рецензия)

Проф. д-р Стефка Янчева, дмн (становище)

Проф. д-р Красимир Генов, дмн (становище)

Резервни членове:

Доц. д-р Милена Миланова, дм

Доц. д-р Олга Григорова, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет – София и са на разположение на интересующите се в библиотеката на УМБАЛНП „Св. Наум“, гр. София.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд

# СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение.....	5
Цели и задачи .....	6
Клиничен контингент, материали и методи .....	7
1. Клиничен контингент.....	7
2. Методи .....	7
Резултати .....	11
1. Резултати за общата група пациенти .....	11
2. Резултати от разпределението на пациентите спрямо някои КТ белези .....	16
3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход .....	20
4. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели.....	26
5. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели.....	29
6. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали .....	32
7. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели.....	38
8. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели .....	40
Обсъждане.....	43
Изводи .....	64
Приноси .....	65
Списък с публикации .....	66

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

АХ – артериална хипертония

ДАН – диастолно артериално налягане

ЗД – захарен диабет

КТ – компютърна томография

ПМ – предсърдно мъждене

САН – систолно артериално налягане

СИХ – спонтанна интрацеребрална хеморагия

СЧ – сърдечна честота

GCS – Glasgow Coma Scale

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

ICH score – Intracerebral hemorrhage score

INR – международно нормализирано съотношение

mRS – modified Rankin Scale

RDW – ширина на разпределение на еритроцитите

RPR – съотношение между ширина на разпределение на еритроцити и тромбоцити

## ВЪВЕДЕНИЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия (СИХ) е най-тежката и най-трудно лечимата форма на инсулт и представлява приблизително 20 % от близо 20-те милиона мозъчно-съдови инциденти, които възникват в света всяка година. Тя е животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с екстравазация на кръв в мозъчния паренхим, потенциално разрастване към вентрикулната система и субарахноидните или дуралните пространства. Един от всеки трима пациенти умира в рамките на първия месец от началото на заболяването, а преживелите имат различна степен на остатъчна инвалидизация, висок риск от повторен кръвоизлив и други сериозни неврологични усложнения като епилепсия и деменция. От всички мозъчно-съдови заболявания, мозъчният кръвоизлив е най-драматичният и от древни времена е бил наричан „апоплексия“. Прототипът е бил затлъстял мъж, с високо кръвно налягане, който пада в безсъзнание на земята - неконтактен, треперещ, с неравномерно дишане и умира след няколко часа. Постмортем се установява масивен хематом. В съвременето, концепцията за „Времето е мозък“, разработена за поведението при остър исхемичен инсулт, се отнася и за спонтанната интрацеребрална хеморагия. Данни от различни проучвания подкрепят необходимостта от по-ранно лечение на СИХ и по-специално хемостатична терапия, когато интензивността на нарастване на хематома е най-висока. При една трета от пациентите с мозъчен кръвоизлив се наблюдава разрастване на хематома, което е независим прогностичен белег за клинично неврологично влошаване. Това прави превенцията на експанзията на кръвоизлива една от най-обещаващите терапевтични стратегии. При голяма част от пациентите, консервативната терапия остава основен метод на избор. Ето защо все по-голям интерес предизвикват лабораторните показатели като серумни нива на натрий, глюкоза, бели кръвни клетки, хемоглобин, тромбоцити и тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив. Скорошни проучвания съобщават и за специфични компютър-томографски маркери, които могат да бъдат предиктори за развитието и евентуалния изход от заболяването. Освен обема и локализацията някои особености във формата на кръвоизлива – “островен знак“, “сателитен знак“ и/или промяната в плътностната характеристика на хематома – “знакът на черната дупка“, “знакът на завихряне“, „смесен знак“, както и нивото на седиментация, и субарахноидално разрастване могат да бъдат белези за предстоящо разширяване на интрацеребралната хеморагия и съответно тежка клинична прогноза. Превантивните стратегии остават ограничени до строг контрол на кръвното налягане, което все още е предизвикателство за населението. Необходимо е да се идентифицират нови биологични пътища, които са в основата на възникването на СИХ, за да се разработят нови превантивни и терапевтични стратегии

## **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

### **1.Цел:**

Целта на проучването е да се изследват различни клинико-демографски, лабораторни и компютъртомографски белези при пациенти след СИХ и да се определи връзката им с функционалния изход от заболяването и смъртността.

### **2. Задачи:**

1. Да се установят клинико-демографските показатели, които определят лоша функционална прогноза след СИХ.

2. Да се установят лабораторни показатели, които определят лоша функционална прогноза след СИХ.

3. Да се установят компютъртомографски маркери, които определят лоша функционална прогноза след СИХ.

4. Да се изготви модел включващ различни клинико-демографски, лабораторни и компютъртомографски маркери за лоша функционална прогноза след СИХ.

5. Да се установят клинико-демографските показатели, които водят до повишена болнична смъртност след СИХ.

6. Да се установят лабораторни показатели, които водят до повишена болнична смъртност след СИХ.

7. Да се установят компютъртомографски белези, които водят до повишена болнична смъртност след СИХ.

8. Да се изготви модел включващ различни клинико-демографски, лабораторни и компютъртомографски маркери, които определят повишената болнична смъртност след СИХ.

# **КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

## **1. Клиничен контингент**

Проучването се проведе при 98 пациенти с диагноза спонтанна интрацеребрална хеморагия, приети в Клиника за интензивно лечение на неврологични болести на МБАЛНП „Свети Наум“ за периода между 01.2019 г. и 01.2024 год., със следните включващи и изключващи критерии.

Включващите критерии:

- Пациенти над 18 годишна възраст
- Доказана интрацеребрална хеморагия чрез невроизобразяване в рамките на 24 часа от появата на клинични симптоми.
- Оценка на компютъртомографските белези в рамките на 24 часа от появата на клиничните симптоми.

Изключващи критерии:

- Пациенти на възраст под 18 години
- Пациенти с травматичен кръвоизлив, мозъчна аневризма, първичен интравентрикулен кръвоизлив, хеморагично инфарциране при исхемичен мозъчен инсулт, АВ-малформации, кавернозни ангиоми, пространсво-заемащи процеси.

Събирането на информация за пациентите се извърши при спазване на правилата за конфиденциалност, а последващата обработка беше анонимна.

## **2. Материали и методи**

### **2.1 Документални методи**

За целите на настоящия дисертационен труд е прегледана подробно основната и придружаващата медицинска документация – история на заболяването, епикризи, ЕКГ записи, проведени образни изследвания и техните разчитания, данни от проведените консултативни прегледи и резултатите от лабораторните изследвания. Допълнително са включени дните престой в клиниката.

### **2.2 Демографски методи**

Изследвани бяха две основни демографски характеристики – пол и възраст на пациентите.

### **2.3 Клинични методи**

Клиничните методи включиха подробно разглеждане на анамнезата, неврологичният и соматичен статус. От анамнестичните данни се обърна внимание на развитието на оплакванията и наличната неврологична симптоматика.

От данните за минали и придружаващи заболявания се анализираха наличието на съпътстващи сърдечно-съдови заболявания - артериална

хипертония, предсърдно мъждене (ПМ), както и захарен диабет (ЗД), обезитет, етилизъм, болест на Алцхаймер, прием на антикоагуланти и антиагреганти.

От соматичния статус в разглеждането бяха включени стойностите на систолното артериално налягане (САН), диастолно артериално налягане (ДАН) в mmHg, сърдечната честота (СЧ) при приемането в болницата, както и ЕКГ данни за ритъмна патология.

Тежестта на клиничната симптоматика и нивото на съзнанието на пациента при приемането е оценено чрез скалата за коми Глазгоу (Glasgow coma scale, GCS).

За оценка на тежестта на неврологичния дефицит при приемането използвахме NIHSS за обективна оценка на уврежданията, получени при инсулт. Скалата NIHSS се състои от 11 елемента, при всеки от които конкретна способност се оценява между 0 и 4. Максималният възможен резултат е 42, а минималният е 0.

При приемането за клинична оценка на спонтанната интрацеребрална хеморагия се използва ICH score, с минимална стойност 0 и максимална стойност 6. Скалата се състои от 5 елемента – оценка по GCS, обем на кръвоизлива, наличие на пробив във вентрикулната система, субтенториална локализация и възраст над 80 год.

Анализираха се усложненията, които настъпиха при пациентите по време на хоспитализацията – развитие на хипергликемия и фебрилитет, наличието на епилептични пристъпи, необходимостта от поставяне на назогастрална сонда и механична вентилация.

Изходът от заболяването при пациентите със спонтанна интрацеребрална хеморагия се оцени чрез Модифицираната скала на Rankin (mRS). Изходът се определи като добър – при пациенти с mRS < 3 и лош – при пациенти с mRS ≥ 3. Отделно пациентите се разпределиха и на преживели (mRS < 6) и починали (mRS=6).

## **2.4 Лабораторни методи**

За да бъдат изпълнени целите на проучването при всички пациенти са изследвани стандартни кръвни показатели при приемането – пълна кръвна картина, биохимия, електролити и хемостаза. От лабораторните показатели се анализираха броя на левкоцитите и тромбоцитите, хемоглобин, нива на кръвна захар, натрий, INR, RDW и креатинин.

## **2.5 Инструментални методи**

При всички пациенти със СИХ се проведе нативна компютърна томография (GE/Revolution Evo 64 slice CT) през първите 24 часа от настъпването на симптоматиката. Анализирани са вид, локализация и размерите на кръвоизлива. В зависимост от локализацията хематомите са класифицирани като лобарни, в базални ганглии, в таламус, стволони и малкомозъчни. Обемът на кръвоизлива е изчислен по формулата ABC/2, където А е най-големият диаметър на кръвоизлива, В е перпендикулярният

диаметър спрямо А, а С е приблизителният брой КТ срезове на които се наблюдава кръвоизлива, умножен по дебелината на срезове. Отчетено е и наличието на пробив във венстрикулната система, наличието на субарахноидно разрастване, изместване от срединна линия, особеностите във формата и плътностната характеристика на хематома.

При пациентите се оцениха специфични КТ маркери – Island sign, Satellite sign, Black hole sign, Swirl sign, Blend sign, субарахноидно разширение и ниво на седиментация. Определянето на специфичните КТ маркери се осъществи по дефинициите заложи в международните препоръки

## **2.6 Статистически методи**

Обработката на данните премина през няколко статистически стъпки.

### **Предварителна обработка на данните**

Въз основа на класификацията на променливите на категорийни и непрекъснати, съвкупността от данни се тества за съгласуваност, колинеарност и асоцииране. Съгласуваността се оцени чрез проверка на наличността на данните и тяхното разпределение. Разглеждани бяха два основни проблема - липсващи данни и липса на достатъчна съгласуваност, т.е. разпределението на данните е твърде изкривено и не обяснява нищо поради липса на информация.

### **Методи за тестване на хипотези**

Използваха се няколко теста за базово сравнение за независимост:

- Хи-квадрат тест (Chi-square test) за категорийни данни
- Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney) за непрекъснати неравномерно разпределени данни
- Т-тест при (Independent Samples T-test) за непрекъснати нормално разпределени данни
- Осъществи се усъвършенствано сравнение въз основа на едномерна логистична регресия
- За критично ниво на значимост се прие  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ .

### **Изготвяне на многомерен регресионен анализ**

След предварителната обработка на данните се установиха 44 маркери. Поради неприемливо високия брой се пристъпи към тяхното намаляване чрез отстраняване на незначителните предиктори. Предикторите от едномерната логистична регресия с  $p\text{-value} < 0.1$  се приеха за подходящи кандидати за включване в многомерния модел. Тази по-свободна р-стойност се избра с цел да се даде възможност за по-широк набор от варианти за комбинации в стъпковата регресия.

### **Изготвяне на модифициран (опростен) многомерен регресионен анализ**

Този анализ се основава на модификацията на създадения пълен многомерен модел в предишната стъпка. За тази цел се използва стъпкова регресия, размяна между зависимите предиктори или отстраняване на някой от включените предиктори по даден критерий.

### **Тестване на моделите**

Ефективността и предсказуемостта на модела беше извършена с помощта на ROC анализ и ROC криви и чрез „матрицата на объркване“ (Confusion matrix). Изчислителните процедури бяха изпълнени в R статистическа среда. По този начин се определиха коефициентът на шансовете (Odd Ratio), чувствителност, специфичност, положителни и отрицателни прогнозни стойности.

## **РЕЗУЛТАТИ**

### **1. Резултати за общата група пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия**

#### **1.1 Демографска характеристика на общата група пациенти**

За периода 01.2019 до 01.2024 год. в анализа са включени 98 пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия. От тях 50 (51%) са мъже и 48 (49%) са жени. Най-младият пациент е на 29 години, а най-възрастният на 95 години. Средната възраст е 70,7 ( $\pm 13,4$ ). Средната възраст на мъжете е 66,2 ( $\pm 12,8$ ), а на жените е 75,4 ( $\pm 12,4$ ) години.

#### **1.2 Оценка на придружаващите заболявания и рискови фактори**

Артериална хипертония се установи при 79 (80,6%) от всички болни. Захарен диабет тип II се установи при 17 (17,4%) пациенти, нямаше пациенти със захарен диабет тип I. Предсърдно мъждене се установи при 28 (28,6%) от всички болни. При 9 (9,8%) от пациентите се регистрира затлъстяване. Злоупотреба с алкохол се установи при 11 (11,2%). Нямаше пациенти, приемащи ПАВ.

#### **1.3 Оценка на съпътстващата терапия**

Прави впечатление, че от всички пациенти с артериална хипертония (n=79), антихипертензивна терапия преди хоспитализацията, получават едва 42 души (53%).

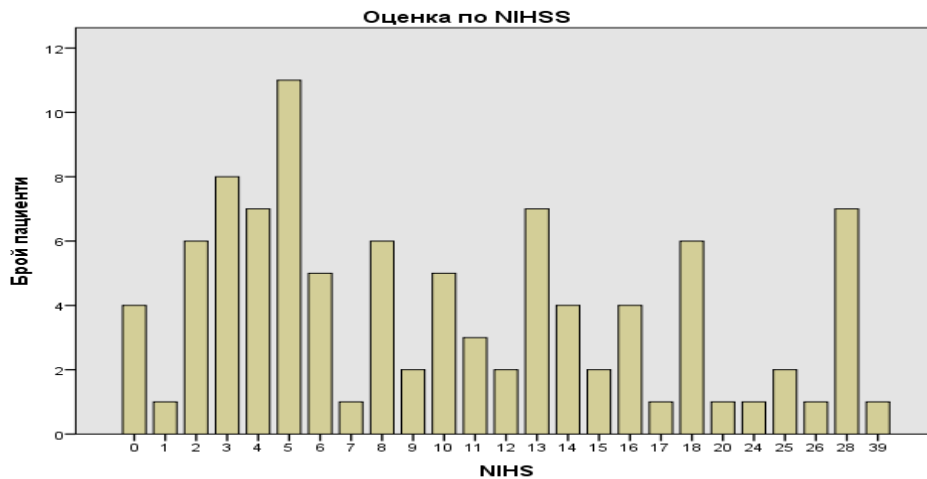
От всички пациенти при приемането 15 (15,3%) получават антикоагуланта терапия, а 18 (18,4%) получават антиагреганта терапия. От всички пациенти с предсърдно мъждене и СИХ (n=28), по-малко от половината - 43% (n=12) получават антикоагулантна терапия.

#### **1.4 Клинична оценка на пациентите**

По отношение на сърдечно-съдовия статус, пациентите при постъпване бяха със средни стойности на систолното артериално налягане от 165 mmHg и със средни стойности на диастолното артериално налягане от 91 mmHg. Средната сърдечна честота беше 84 уд/мин.

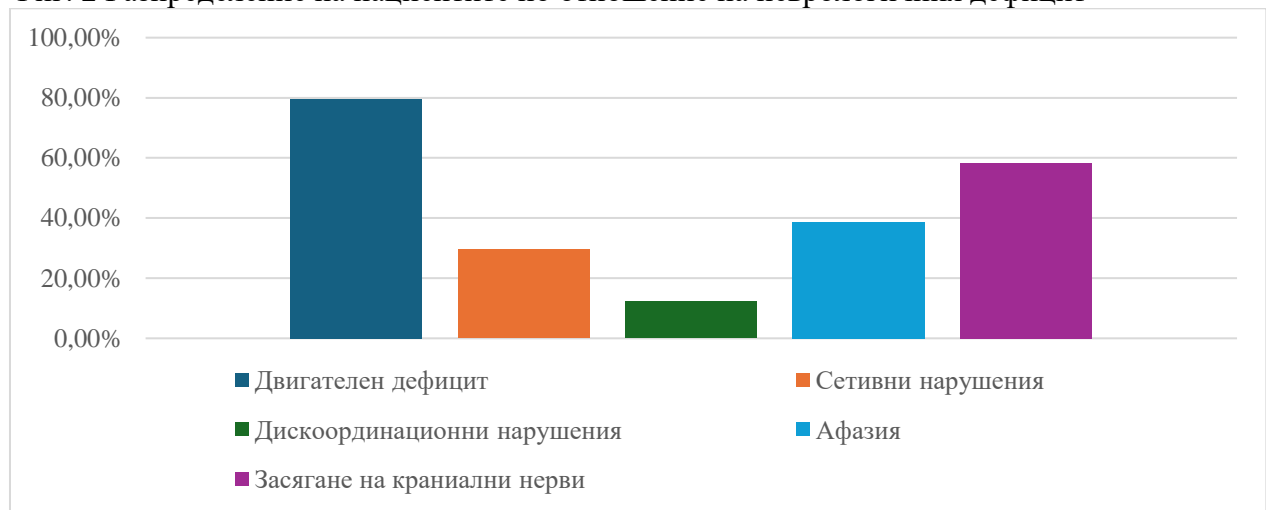
По отношение на тежестта на кръвоизлива, оценен чрез скалата NIHSS, се установи, че средната стойност е 11 точки, с най-ниска стойност 0 и най-висока стойност от 39 точки. Прави впечатление, че пациентите постъпваха с разнообразна тежест на кръвоизлива (фиг.1).

Фиг.1 Разпределение на пациентите спрямо скалата NIHSS



По отношение на неврологичния дефицит най-голяма част от пациентите бяха с двигателен дефицит (хемипареза/хемиплегия), последван от засягане на краниални нерви, развитие на афазия, сетивна симптоматика и най-малък процент бяха с дискоординационен синдром (фиг.2).

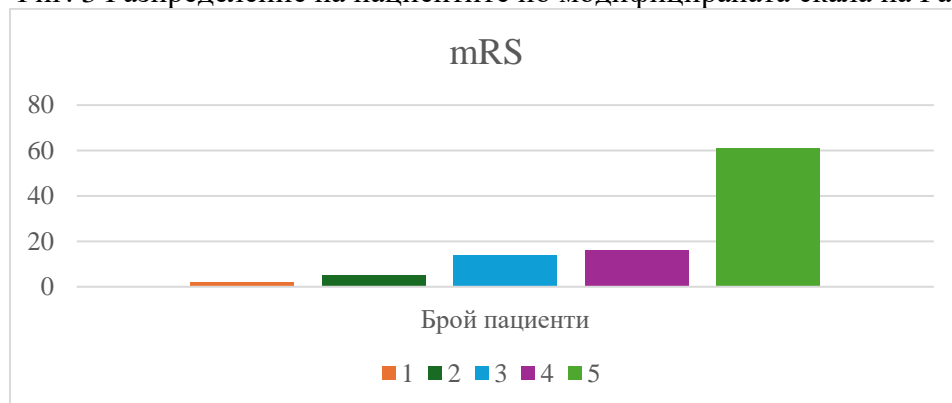
Фиг. 2 Разпределение на пациентите по отношение на неврологичния дефицит



По отношение на нивото на съзнанието, оценено чрез GCS при постъпване, пациентите бяха със средна стойност от 12 точки с максимална стойност от 15 и минимална стойност от 3 точки. Почти половината пациенти постъпиха без нарушения в съзнанието.

При приема функционалната зависимост на пациентите се оцени чрез модифицирана скала на Ранкин - средна стойност при постъпване от 4,3. Всички пациенти имаха известен функционален дефицит като липсваха пациенти без дефицит (фиг.3).

Фиг. 3 Разпределение на пациентите по модифицираната скала на Ранкин



## 1.5. Резултати от лабораторните изследвания

Резултатите от проведените лабораторни изследвания на пациентите от общата група са представени на следната таблица (табл. 1).

Табл. 1 Резултати от лабораторните изследвания

Показател	Средно	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение
HBG, g/L	140,6	100	180	17,5
WBC, 10 <sup>9</sup> /L	10,7	4,8	25	3,8
PC, 10 <sup>9</sup> /L	284,6	61	1364	174
RDW, %	14,5	11,9	24,7	2
RPR	0,063	0,016	0,252	0,032
Glu, mmol/L	8,2	4,1	18,1	2,8
Na <sup>+</sup> , mmol/L	138,8	130	148	3,7
INR	1,4	0,85	7,24	0,9
Creatinine, μmol/L	89,3	39	373	46,3

## 1.6. Резултати от невроизобразяването

### 1.6.1 Неспецифични белези

От проведената компютърна томография се установи, че локализацията на кръвоизлива при повече от половината пациенти е лобарна (n=55), последвана от кръвоизлив в базалните ганглии (n=21), таламичен (n=17) и ствол (n=7). Малкомозъчен кръвоизлив е наличен при един пациент от представената група (фиг.4).

Фиг. 4 Разпределение на пациентите по локализация на кръвоизлива



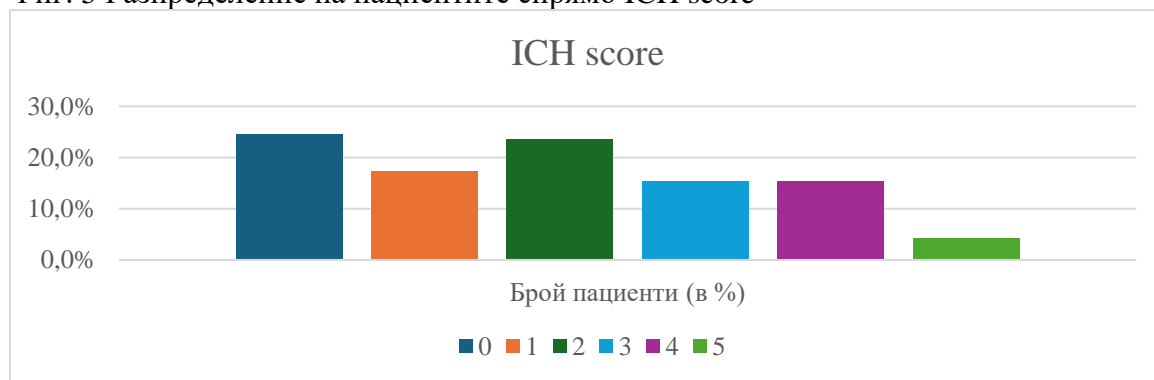
По отношение на формата на кръвоизлива се установи, че при 41 пациенти (41,8%) формата е правилна, а при останалите 57 души (58,2%) е неправилна.

При 35 пациенти (35,7%) се наблюдава изместване от срединната линия. Пробив във вентрикулите се установи при 39 пациенти (39,8%). Множествен кръвоизлив се наблюдава при 7 пациенти (7,1%), а при 17 (17,3%) се изобрази разрастване в субарахноидното пространство.

Медианният обем на кръвоизливите е 17 мл (IQR 3,7-54,8) с минимална стойност 0,1 мл и максимална 197,5 мл.

Пациентите се оцениха по скалата ICH. Средната стойност за цялата група беше 1,9 ( $\pm 1,5$ ) в диапазона от 0 до 5. Най-голяма част от тях са с ICH score 0, последвани от ICH score 2, след което ICH score 1, и по равно пациенти с ICH score 3 и 4. Най-малък е дялът на пациентите с ICH score 5 (фиг. 5)

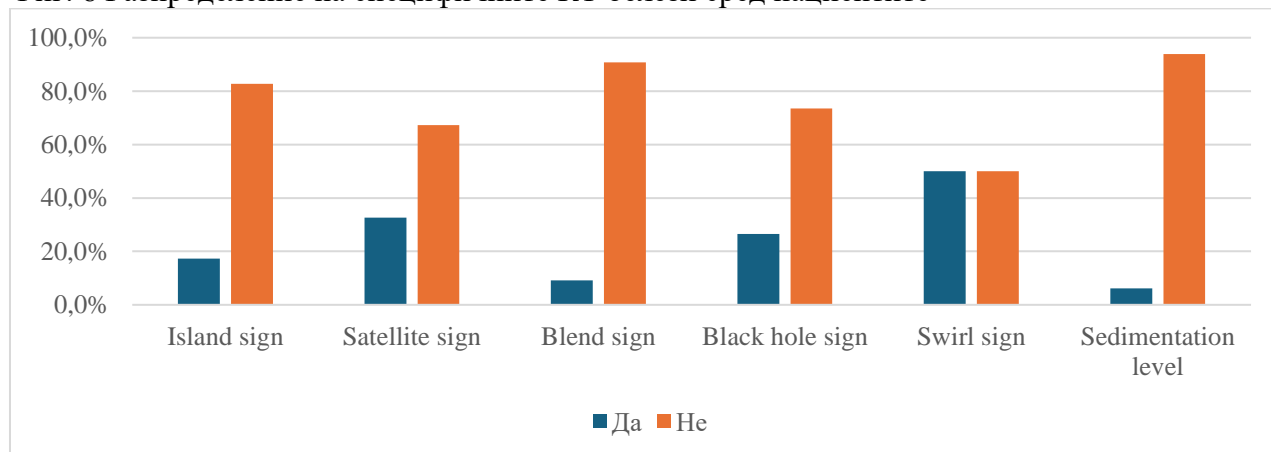
Фиг. 5 Разпределение на пациентите спрямо ICH score



### 1.6.2 Специфични белези

Island sign („островен знак“) се установи при 17 пациенти. При 32 пациенти се установи Satellite sign („сателитен знак“), при 9 души – Blend sign („смесен знак“), при 26 – Black hole sign („знакът на черната дупка“), при 49 – Swirl sign („знакът на завихряне“), а при 6 пациенти се откри ниво на седиментация (фиг. 6).

Фиг. 6 Разпределение на специфичните КТ белези сред пациентите



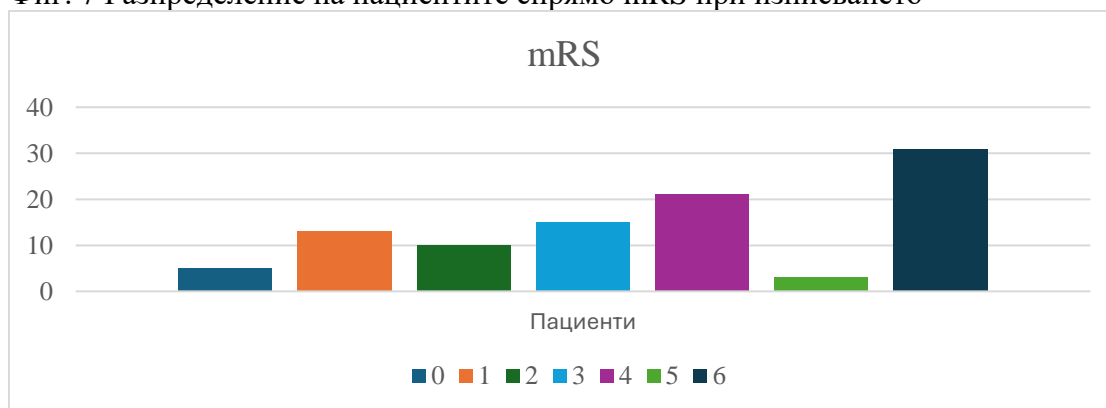
### 1.7. Резултати от изхода от заболяването

По отношение на болничния престой се установи, че пациентите са прекарвали средно 7 дни, най-краткият престой в болницата е бил 1 ден (поради настъпване на летален изход или пренасочване към неврохирургично отделение), а най-дългият – 90 дни.

Анализът на данните, свързани с усложненията, показва, че при 42 души е била поставена назогастрална сонда, а при 37 души се е наложило провеждане на механична вентилация. При 11 души бяха наблюдавани епилептични пристъпи. Инфекция от различен произход развяха 36 пациенти, а при 40 е регистриран фебрилитет. Хипергликемия се установи при 31 души .

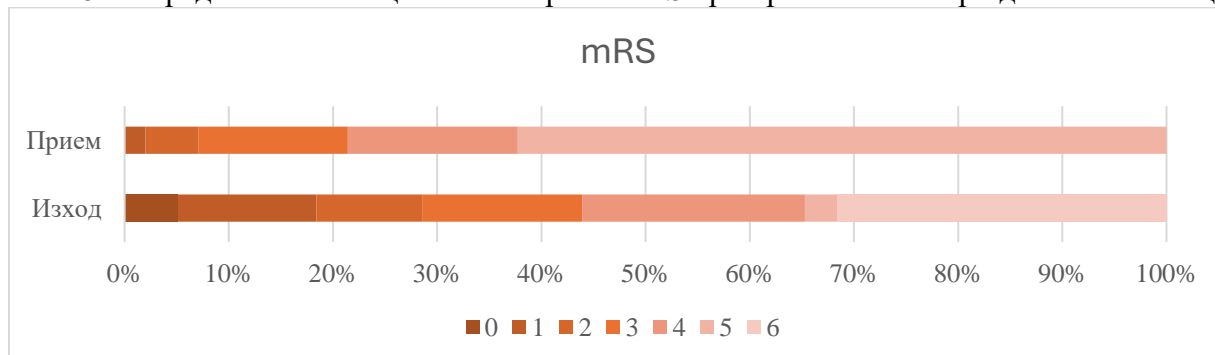
По отношение на функционалния изход от заболяването се установи, че средната стойност е 4 точки по mRS. При 31 пациенти настъпи летален изход (mRS=6), а 5 пациенти бяха изписани без функционален дефицит (фиг. 7)

Фиг. 7 Разпределение на пациентите спрямо mRS при изписването



При сравнение между входния и изходния mRS прави впечатление, че от 61 души приети с mRS 5 са изписани само трима със същата стойност. При по-голямата част от тези пациенти последва летален изход (mRS=6). Наблюдава се увеличаване на пациентите, категоризирани без значим функционален дефицит (mRS=1) – от двама при приема на 13 души при изписването. Положителна тенденция се наблюдава и при пациентите приети с незначителни увреждания (mRS=2) – от 5 при приема на 10 при изписването. При пациентите с умерено и умерено-тежко функционално увреждане (mRS=3 и mRS=4) се наблюдава увеличаване – съответно с 1 и с 5 пациенти при изписването (фиг.8).

Фиг. 8 Разпределение на пациентите спрямо mRS при приемането и при дехоспитализацията



## **2. Резултати от разпределението на пациентите спрямо някои КТ белези**

### **2.1 Разпределение на пациентите спрямо формата на хеморагията**

#### **2.1.1 Клинико-демографски резултати**

Пациентите се разпределиха в две групи в зависимост от формата на кръвоизлива. В групата с неправилна форма попаднаха 57 пациенти (58,2%), а при 41 души (41,8%) формата на хеморагията беше определена като правилна. При анализа на данните от клинично-демографската характеристика се установи, че пациентите с неправилна форма са по-възрастни, въпреки че резултатите не достигнаха статистическа значимост. Пациентите с неправилна форма по-често имаха предсърдно мъждене. При тях се наблюдаваха по-ниски стойности на GCS, по-високи стойности на NIHSS и ICH score. Тези пациенти са прекарвали статистически значимо по-малко дни в болницата. По отношение на усложненията на заболяването се установи, че пациентите с неправилна форма на хеморагията статистически значимо по-често са развили хипергликемия (45,6% спрямо 12,2%), фебрилитет (54,4% спрямо 22%), инфекция (49,1% спрямо 19,5%), както и са имали необходимост от поставяне на назогастрална сонда (59,6% спрямо 19,5%) и необходимост от изкуствена белодробна вентилация (50,9% спрямо 19,5%).

#### **2.1.2 Лабораторни резултати**

При обработка на данните от лабораторните резултати се установи, че при пациентите с неправилна форма на хеморагията стойностите на левкоцитите и на кръвната захар при приемането са статистически значимо по-високи в сравнение с пациентите с правилна форма на кръвоизлива.

#### **2.1.3. Невроизобразяващи резултати**

При обработка на данните от невроизобразяването се установи, че пациентите с неправилна форма на кръвоизлива са със статистически значимо по-висок обем на хеморагията в сравнение с пациентите с правилна форма. При болните с неправилна форма на хеморагията се наблюдава статистически значимо по-често лобарна локализация (70,2% спрямо 36,6%), докато локализацията в базалните ганглии се среща по-често при пациентите с правилна форма (34,1% спрямо 12,3%). При пациентите с неправилна форма на хеморагията статистически значимо по-често се наблюдава изместване от срединната линия (47,4% спрямо 19,5%), пробив във вентрикулната система (54,4% спрямо 19,5%), субарахноидно разрастване (26,3% спрямо 4,9%) и множествен кръвоизлив (12,3% спрямо 0%). Пациентите с неправилна форма статистически значимо по-често имат Island sign, Blend sign, Black hole sign и Satellite sign в сравнение с пациентите с правилна форма на хеморагията.

## **2.2 Разпределение на пациентите спрямо наличието на Island sign**

### **2.2.1 Клинико-демографски резултати**

В групата с наличен Island sign попаднаха 17 пациенти, а при 81 не се установи такъв белег. При анализа на данните от клинико-демографската характеристика се установи, че пациентите с наличен Island sign са със статистически значими по-ниска стойност на GCS, по-високи стойности на NIHSS и ICH score (по-тежка неврологична симптоматика). Съответно на това бяха регистрирани и повече усложнения, при пациентите с наличен Island sign статистически значимо по-често се установи хипергликемия (52,9% спрямо 27,2%), фебрилитет (58,8% спрямо 37%), на повече болни се наложи поставянето на назогастрална сонда (70,6% спрямо 37%) и при повече беше необходимо подпомагане с изкуствена белодробна вентилация (70,6% спрямо 30,9%).

### **2.2.2 Лабораторни резултати**

При обработка на данните от лабораторните резултати се установи, че при пациентите с наличен Island sign стойностите на кръвната захар при приемането са статистически значимо по-високи в сравнение с пациентите с липсващ такъв белег.

### **2.2.3 Невроизобразяващи резултати**

При обработка на данните от невроизобразяването се установи, че пациентите с наличен Island sign са със статистически значимо по-висок обем на хеморагията в сравнение с пациентите без такъв белег. При болните с наличен Island sign се наблюдава статистически значимо по-често лобарна локализация (82,4% спрямо 50,6%), пробив във вентрикулната система (64,7% спрямо 34,6%), субарахноидно разрастване (41,2% спрямо 12,3%) и ниво на седиментация (17,6% спрямо 3,7%), докато swirl sign се установи по-често при болните без Island sign (55,6% спрямо 22,5%).

## **2.3 Разпределение на пациентите спрямо наличието на Satellite sign**

### **2.3.1 Клинико-демографски резултати**

В групата с наличен Satellite sign попаднаха 32 пациенти, а при 66 не се установи такъв белег. При анализа на данните от клинико-демографската характеристика се установи, че пациентите с наличен Satellite sign са със статистически значими по-ниска стойност на GCS, по-високи стойности на NIHSS и ICH score (по-тежки хеморагии). По отношение на усложненията от заболяването се установи, че пациентите с наличен Satellite sign статистически значимо по-често са с хипергликемия (52,9% спрямо 27,2%), фебрилитет (58,8% спрямо 37%), инфекция (53,1% спрямо 28,8%), повече болни имаха необходимост от поставянето на назогастрална сонда (65,6% спрямо 31,8%) и при повече беше необходима и изкуствена белодробна вентилация (56,3% спрямо 28,8%).

### **2.3.2 Лабораторни резултати**

При обработка на данните от лабораторните резултати се установи, че при пациентите с наличен Satellite sign стойностите на левкоцитите и на кръвната захар при хоспитализацията са статистически значимо по-високи в сравнение с пациентите с липсващ такъв белег.

### **2.3.3 Невроизобразяващи резултати**

При обработка на данните от невроизобразяването се установи, че пациентите с наличен Satellite sign са със статистически значимо по-висок обем на хеморагията в сравнение с пациентите без такъв белег. При болните с наличен Satellite sign се наблюдава статистически значимо по-често неправилна форма на хеморагията (75% спрямо 50%) и пробив във вентрикулната система (56,3% спрямо 31,8%).

## **2.4 Разпределение на пациентите спрямо наличието на Swirl sign**

### **2.4.1 Клинико-демографски резултати**

В групата с наличен и липсващ Swirl sign попаднаха по равно по 49 пациенти. При анализа на данните от клинико-демографската характеристика се установи, че пациентите с наличен Swirl sign са със статистически значимо по-често срещан захарен диабет при приема. По отношение на останалите клинико-демографски характеристики не се установи значима разлика между двете групи.

### **2.4.2 Лабораторни резултати**

При разпределението на пациентите в зависимост от Swirl sign обработката на данните от лабораторните резултати при приемането не се установи статистически значима разлика при нито една стойност.

### **2.4.3 Невроизобразяващи резултати**

Обработката на данните от невроизобразяващите резултати установи, че пациентите с наличен Swirl sign статистически значимо по-рядко имат съпътстващ Island sign както и показателя „ниво на седиментация“.

## **2.5 Разпределение на пациентите спрямо наличието на Black hole sign**

### **2.5.1 Клинико-демографски резултати**

В групата с наличен Black hole sign попаднаха 26 пациенти, а при 72 не се установи такъв белег. При анализа на данните от клинико-демографската характеристика се установи, че пациентите с наличен Black hole sign са със статистически значими по-ниски стойности на GCS и по-високи стойности на ICH score. Наблюдава се тенденция и стойността на NIHSS да е по-висока при пациентите с наличен Black hole sign, въпреки че анализът не достигна до статистически значима разлика. По отношение на усложненията на заболяването се установи, че пациентите с наличен Black hole sign статистически значимо по-често развиват фебрилитет (57,7% спрямо 34,7%),

при повече болни се налага поставянето на назогастрална сонда (73,1% спрямо 31,9%) и провеждане на изкуствена белодробна вентилация (53,8% спрямо 31,9%).

### **2.5.2 Лабораторни резултати**

При обработка на данните от лабораторните резултати при хоспитализацията се установи, че при пациентите с наличен Black hole sign стойностите на натрия са статистически значимо по-високи в сравнение с пациентите с липсващ такъв белег.

### **2.5.2 Невроизобразяващи резултати**

При обработка на данните от невроизобразяването се установи, че пациентите с наличен Black hole sign са със статистически значимо по-висок обем на хеморагията в сравнение с пациентите без такъв белег. При болните с наличен Black hole sign се наблюдава статистически значимо по-често неправилна форма на хеморагията (84,6% спрямо 48,6%), изместване от срединната линия (53,8% спрямо 29,2%) и пробив във вентрикулната система (65,4% спрямо 30,6%).

## **2.6 Разпределение на пациентите спрямо наличието на Blend sign**

### **2.6.1 Клинико-демографски резултати**

В групата с наличен Blend sign попаднаха 9 пациенти, а при 89 не се установи такъв белег. При анализа на данните не се установи статистически значима разлика в стойностите от клинико-демографската характеристика на пациентите.

### **2.6.2 Лабораторни резултати**

При обработка на данните от лабораторните резултати се установи, че при пациентите с наличен Blend sign стойностите на тромбоцитите при приемането са статистически значимо по-високи в сравнение с пациентите с липсващ такъв белег. Съответно стойностите на отношението RPR при пациентите с наличен Blend sign са статистически значимо по-ниски в сравнение с групата с липсващ такъв белег.

### **2.6.3 Невроизобразяващи резултати**

При обработка на данните от невроизобразяването се установи, че при пациентите с наличен Blend sign се наблюдава статистически значимо по-често неправилна форма на хеморагията (88,9% спрямо 55,1%) и лобарна локализация (88,9% спрямо 52,8%). Обемът на кръвоизлива също е по-голям при пациентите с Blend sign, въпреки че не бе достигната статистически значима разлика в стойностите.

### 3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход.

#### 3.1 Демографска характеристика

Пациентите се разпределиха в две групи в зависимост от функционалния статус при изписване. В първата група с добър изход ( $mRS < 3$ ) попаднаха 28 души, а в групата с лош функционален изход ( $mRS \geq 3$ ) – 70 души. Групата с добър изход включва 17 мъже и 11 жени. Групата с лош изход - 33 мъже и 37 жени. Не се установява статистически значима разлика по отношение на пола в двете групи, въпреки че се наблюдава тенденция за по-голям процент на мъжете с добър изход, сравнено с мъжете с лош изход. По отношение на женския пол се наблюдава тенденция за преобладаване на жените с добър изход.

Средната възраст на пациентите в групата с добър изход е 65,2 ( $\pm 15,8$ ) като най-младият пациент е на 29 години, а най-възрастният на 95 години. Средната възраст на пациентите в групата с лош изход е 72,8 ( $\pm 11,7$ ) като най-младият пациент е на 41 години, а най-възрастният на 94 години. По отношение на възрастта се установи, че пациентите с лош изход са статистически значимо по-възрастни ( $p=0,02$ ).

#### 3.2 Оценка на придружаващи сърдечно-съдови заболявания и рискови фактори

Значителна част от пациентите и от двете групи са с артериална хипертония, последвана по честота от предсърдно мъждене, захарен диабет и затлъстяване. При провеждането на статистически анализ не се установиха статистически значими разлики по отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания и рискови фактори. Въпреки това пациентите с лош изход са с по-голям процент придружаващи артериална хипертония, предсърдно мъждене и захарен диабет (табл.2).

Табл. 2 Разпределение на пациентите от двете групи по отношение на придружаващите заболявания

Състояние, n (%)	Добър изход	Лош изход	p-value
Артериална хипертония	21 (75%)	58 (82,9%)	0,54
Предсърдно мъждене	6 (21,4%)	22 (31,4%)	0,45
Захарен диабет	4 (14,3%)	13 (18,6%)	0,83
Затлъстяване	4 (14,3%)	5 (7,14%)	0,47
Алкохолна злоупотреба	5 (17,9%)	6 (8,6%)	0,34

#### 3.3 Оценка на съпътстващата терапия

Тринадесет пациенти (46,4%) от групата с добър функционален изход са получавали антихипертензивна терапия, в сравнение с 29 пациенти (41,4%) от групата с лош функционален изход. Сравнението между двете групи по отношение на антихипертензивната терапия не показва статистически значима разлика ( $p=0,82$ ).

По отношение на антиагрегантната терапия в групата с добър изход такава са получавали 5 души (17,9%) спрямо 13 души (18,6%) в групата с лош изход. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи.

По отношение на антикоагулантната терапия в групата с добър изход такава са получавали 6 души (21,4%) спрямо 9 души (12,9%) в групата с лош изход. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи.

### 3.4 Оценка на сърдечно-съдовия статус при хоспитализация

Систолното артериално налягане в групата с добър изход е от минимална стойност 110 mmHg до максимална 220 mmHg, а в групата с лош изход е от минимална стойност 80 mmHg до максимална стойност 260 mmHg. По отношение на диастолното артериално налягане групата с добър изход е с минимална стойност от 30 и с максимална стойност 141 mmHg. Сърдечната честота в групата с добър изход е в диапазона от 56 до 121 уд/мин, а в групата с лош изход е в диапазона от 38 до 130 уд/мин. По отношение на тези три показателя не се наблюдава статистически значима разлика при сравнението между двете групи (табл. 3).

Табл. 3 Сърдечни показатели при хоспитализация в двете групи пациенти. САН=систолно артериално налягане; ДАН=диастолно артериално налягане; СЧ=сърдечна честота

Показател	Добър изход	Лош изход	P-value
САН	156 ± 31,8	168 ± 38	0,16
ДАН	87,7 ± 17,6	92,2 ± 18,3	0,23
СЧ	81,7 ± 17,1	84,2 ± 18,2	0,47

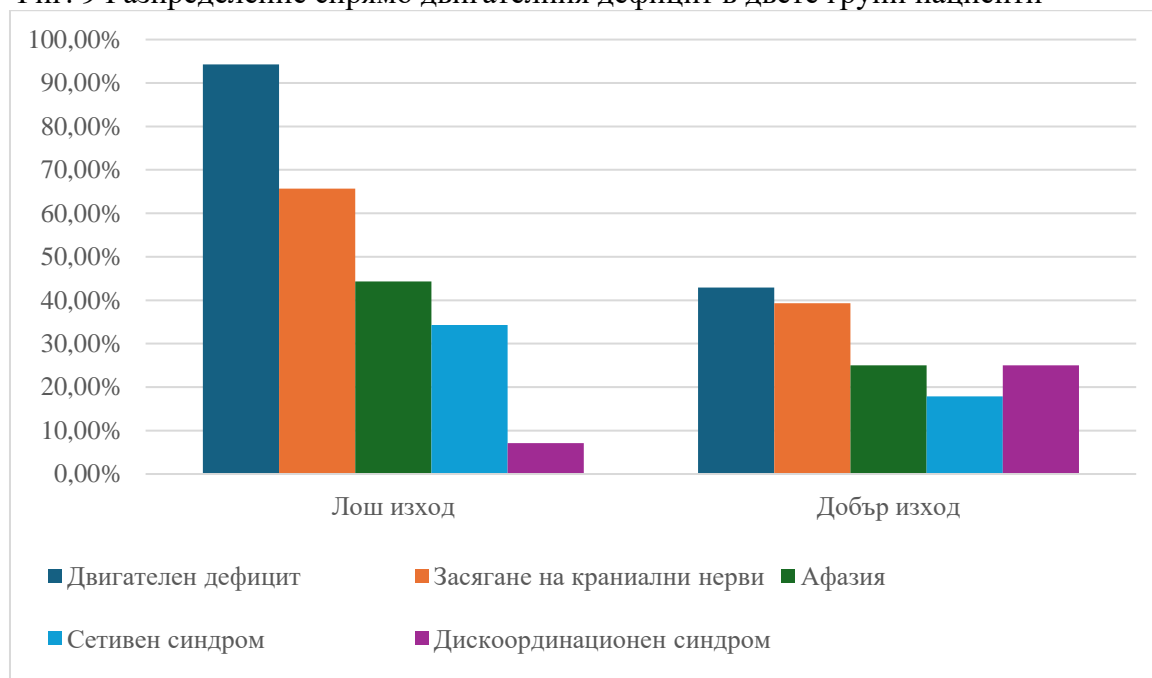
### 3.5 Оценка на неврологичния дефицит при хоспитализация

По отношение на тежестта на хеморагията, оценена чрез скалата NIHSS, медианната стойност в групата с добър изход е 3 точки (IQR 2-5) с най-ниска стойност 0 и максимална стойност 16. В групата с лош изход медианната стойност на NIHSS е 14 (IQR 8-18) с най-ниска стойност 2 точки и най-висока стойност 39 точки. При обработката на данните се установи, че двете групи статистически значимо се различават по показателя NIHSS ( $p < 0,001$ ), т.е. пациентите в групата с лош функционален изход постъпват в болницата със значително по-тежка неврологична симптоматика.

По отношение на нивото на съзнанието, оценено чрез GCS, в групата с добър изход са постъпили пациенти с медианна стойност 15 (IQR 15), с минимална стойност 10 точки и максимална стойност 15 точки. В групата с лош изход, медианната стойност по GCS е 11 (IQR 8-15) с минимална стойност от 3 и максимална от 15. При анализа на данните се установи, че пациентите с лош изход имат статистически значима по-ниска стойност по GCS при приемането ( $p < 0,001$ ).

По отношение на неврологичния дефицит, пациентите в групата с добър изход са основно с двигателен дефицит (12 души), последван от увреда на краниални нерви (11 души), по 7 пациенти имаха афазия и дискоординационен синдром и 5 души имаха сетивен синдром. В групата с лош функционален изход почти всички пациенти бяха с двигателен дефицит (66 души), последвани от пациенти със засягане на краниални нерви (46 души), афазия (31 души), сетивен синдром (24 души) и дискоординационен синдром (5 души). Процентното съотношение на неврологичния дефицит в двете групи е представено на фиг.9.

Фиг. 9 Разпределение спрямо двигателния дефицит в двете групи пациенти



### 3.6 Оценка на лабораторните резултати при хоспитализация

При анализиране на резултатите от лабораторните изследвания се установява, че пациентите в групите с добър и с лош функционален изход не се различават статистически по отношение на стойностите на хемоглобина, натрия, креатинина и INR при приемането. По отношение на показателя RDW също не се установява статистическа значима разлика, но е на лице тенденция за наличие на такава, т.е. при пациентите с лош функционален изход RDW е по-висок. По отношение на левкоцитите се установява, че пациентите с лош функционален изход са със статистически значими по-високи стойности в сравнение с пациентите с добър изход. Същата статистическа значимост се установява при стойностите на кръвната захар при приемането. Тромбоцитите са със значимо по-високи стойности при болните с лош функционален изход, спрямо пациентите с добър функционален изход. Статистически значима разлика се установява и в показателя „отношение на RDW към тромбоцитите“ (RPR) – пациентите с добър изход са с по-високи стойности, в сравнение с пациентите с лош изход (табл. 4).

Табл. 4 Резултати от лабораторните изследвания в двете групи пациенти

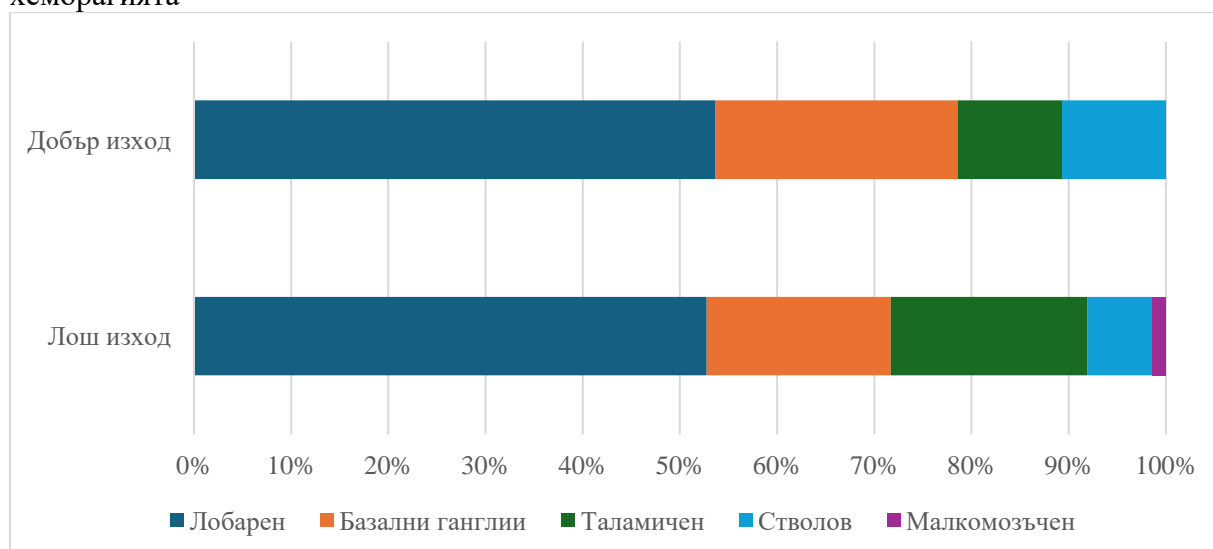
Показател	Добър изход	Лош изход	P-value
HBG, g/L	139,7 ± 17,9	141 ± 17,5	0,74
WBC, 10 <sup>9</sup> /L	<b>8,7 ± 2,5</b>	<b>11,4 ± 4</b>	<b>0,001</b>
PC, 10 <sup>9</sup> /L	<b>214,3 ± 63,1</b>	<b>312,8 ± 195,4</b>	<b>0,004</b>
RDW, %	13,8 ± 1,2	14,7 ± 2,2	0,07
RPR	<b>0,074 ± 0,041</b>	<b>0,058 ± 0,027</b>	<b>0,02</b>
Glu, mmol/L	<b>7,3 ± 2,7</b>	<b>8,6 ± 2,8</b>	<b>0,005</b>
Na <sup>+</sup> , mmol/L	139,4 ± 3,9	138,6 ± 3,6	0,38
INR	1,5 ± 1,2	1,4 ± 0,6	0,49
Creatinine, μmol/L	95,9 ± 68,7	86,7 ± 33,8	0,91

### 3.7 Резултати от образните изследвания

#### 3.7.1 Резултати от неспецифичните белези

По отношение на локализацията на СИХ се установява, че в групата с добър изход преобладава лобарната локализация (15 пациенти), последвана от кръвоизлив в базалните ганглии (7 души). По трима пациенти са имали хеморагия в таламуса и в ствола. В тази група няма пациенти с малкомозъчен кръвоизлив. В групата на пациентите с лош функционален изход повече от половината са с лобарен кръвоизлив (n=39), последвани от таламичен (n=15) и хеморагия в базалните ганглии (n=14). Пет пациенти са със стволова хеморагия, а един с малкомозъчна. Не се установява статистически значима разлика при сравняването на двете групи по отношение на лобарния кръвоизлив (p=0,92), хеморагия в базалните ганглии (p=0,78), в таламуса (p=0,42) и в ствола (p=0,66). Не се извърши анализ за малкомозъчната локализация поради наличието само на един пациент. Процентното разпределение по отношение на локализацията е представено на следващата фигура (фиг. 10).

Фиг. 10 Разпределение на пациентите (в %) в двете групи пациенти спрямо локализацията на хеморагията



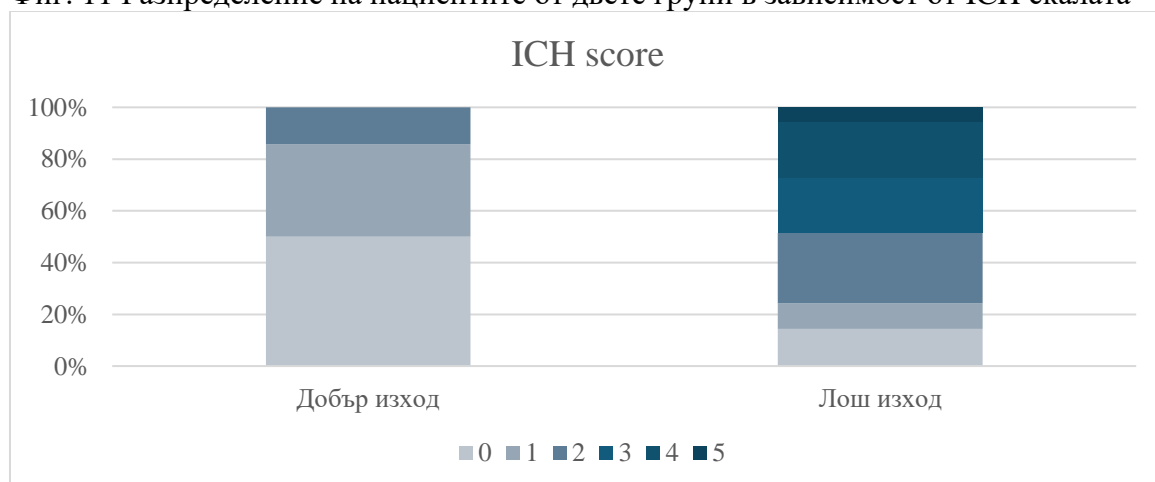
По отношение на формата се установи, че при пациентите с добър функционален изход 7 души (25%) са с неправилна форма и 21 пациенти (75%) с правилна. В групата с лош изход при 50 пациенти (71,4%) се наблюдава

неправилна форма на хеморагията, спрямо 20 пациенти (28,6%) с правилна. При извършване на статистически анализ се установи, че неправилната форма е статистически значимо по-често срещана при пациентите с лош функционален изход ( $p < 0,001$ ).

По отношение на изместване от срединната линия в групата с добър функционален изход такава се наблюдава при 7 пациенти (25%), пробив във венрикулната система - 1 пациент (3,6%), множествен кръвоизлив - при двама пациенти (7,1%), а разрастване на СИХ в субарахноидното пространство – при 5 пациенти (17,9%). В групата с лош функционален изход при 27 пациенти (38,6%) се наблюдава изместване от срединната линия, при 38 пациенти (54,3%) има пробив във венрикулната система, при 6 пациенти (8,6%) хеморагията е с множествена локализация, а субарахноидно разрастване има при 12 пациенти (17,1%). При извършване на анализа се установи, че при пациентите от двете групи наличието на изместване от срединната линия не се различава статистически значимо ( $p = 0,48$ ), въпреки че се наблюдава при повече пациенти с лош функционален изход. Пробивът във венрикулната система се среща значимо по-често при пациентите с лош изход ( $p < 0,001$ ). Наличието на множествен кръвоизлив и субарахноиден кръвоизлив не се различава статистически между двете групи. Медианният обем на хеморагията в групата пациенти с добър изход е 3,3 мл (IQR 1,2-20,1), а медианният обем в групата с лош изход – 26,3 мл (IQR 6,3-69,7). Наблюдава се статистическа значима разлика по отношение на обема в двете групи, като при пациентите с лош функционален изход той е по-голям ( $p < 0,001$ ).

При оценката по скалата ICH се установи, че средната стойност при пациентите с добър функционален изход е 1 (най-ниската стойност е 0, а най-високата 2 точки). В групата с лош функционален изход се установи средна стойност по ICH скалата 2 като най-ниската стойност беше 0, а най-високата 5 точки (фиг. 11). При обработка на данните се установи, че пациентите с лош функционален изход имат статистически значим по-висок резултат от скалата ICH спрямо пациентите с добър изход ( $p < 0,001$ ).

Фиг. 11 Разпределение на пациентите от двете групи в зависимост от ICH скалата



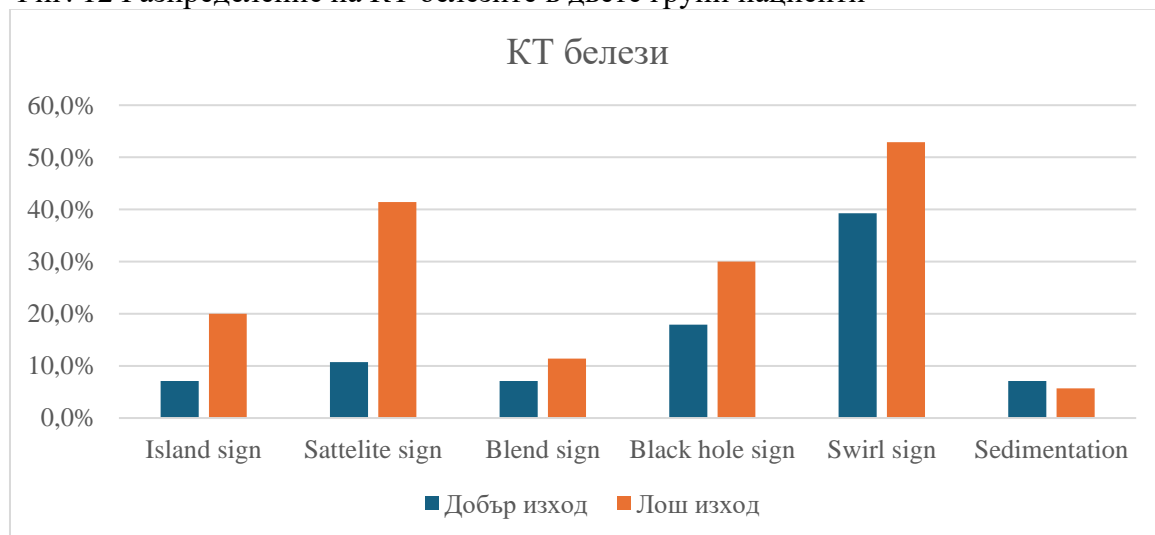
### 3.7.2 Резултати от специфичните белези

В групата с добър изход Island sign се установи при 2 пациенти. При 3 пациенти се наблюдава Satellite sign, при 2 – Blend sign, при 5 – Black hole sign, при 11 – Swirl sing, а при 2 пациенти се откри ниво на седиментация.

В групата с лош изход Island sign се установи при 14 пациенти. При 29 пациенти се установи Satellite sign, при 8 души – Blend sign, при 21 – Black hole sign, при 37 – Swirl sing, а при 4 пациенти се откри ниво на седиментация.

При извършване на анализ се установи, че в групата с лош изход всички специфични КТ белези с изключение на нивото на седиментация се срещат много по-често (фиг. 12). Въпреки това не се установи статистически значима разлика между групите с добър и лош изход по отношение на Island sign ( $p=0,16$ ), Blend sign ( $p=0,96$ ), Black hole sign ( $p=0,33$ ), Swirl sign ( $p=0,23$ ). В групата с лош изход се установи статистически значимо по-голям процент по отношение на наличието на Sattelite sign ( $p=0,007$ ).

Фиг. 12 Разпределение на КТ белезите в двете групи пациенти



### 3.8 Резултати от изхода на заболяването

Медианният престой в болницата в групата с добър изход е 7 (IQR 7-9) с минимален болничен престой от 2 дни (при пациентите насочени за оперативно лечение) и максимален от 38 дни. В групата с лош изход медианният болничен престой също е 7 (IQR 3-14) с минимален престой от 1 ден (при починалите болни и при насочените за операция) и максимален от 90 дни. При извършване на статистически анализ не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на дните болничен престой ( $p=0,5$ ).

Анализът на данните, свързани с усложнения, показва, че в групата с добър изход при 6 пациенти се наблюдаваха епилептични пристъпи, при един пациент се наблюдава фебрилитет и при двама хипергликемия. В тази група няма пациенти с инфекция, необходимост от поставяне на назогастрална сонда или включване на механична вентилация. В групата с лош изход при 5 пациенти се наблюдаваха епилептични пристъпи. При 39 пациенти настъпи фебрилно състояние, а при 30 се установи наличие на инфекция. При 42 пациенти се наложи поставяне на назогастрална сонда, а при 37 пациенти се наложи

провеждане на изкуствена белодробна вентилация. Анализът на данните показва, че честотата на епилептичните пристъпи не се различава значимо между двете групи. При статистически значимо при по-голям брой пациенти с лош изход се установи фебрилитет ( $p<0,001$ ), инфекция ( $p<0,001$ ), необходимост от поставяне на назогастрална сонда ( $p<0,001$ ) и необходимост от механична вентилация ( $p<0,001$ ).

#### **4. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели**

За да се установят независими прогностични белези за лоша прогноза, се използва едномерен регресионен анализ, в който са включени различни клинични, лабораторни и образни предиктори. В създаването на моделите се включиха 44 маркера.

От клинико-демографските характеристики едномерния регресионен анализ установи, че независими предиктори за лош функционален изход са по-напреднала възраст, по-ниска стойност на GCS, по-високи стойности на NIHSS и ICH score при приемането (табл. 5).

Табл. 5 Едномерен регресионен анализ на клинико-демографските характеристики

Показател	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
<b>Възраст</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01 - 1,08</b>	<b>0,01</b>
Пол	1,73	0,72 - 4,32	0,23
Артериална хипертония	1,61	0,54 - 4,58	0,38
Хипертонична криза	2,04	0,84 - 5,04	0,12
Захарен диабет	1,36	0,43 - 5,24	0,61
Предсърдно мъждене	1,68	0,62 - 5,08	0,33
Затлъстяване	4,62	0,11 - 2,00	0,28
Прием на антихипертензивни	8,16	0,34 - 1,99	0,65
Прием на антикоагуланти	5,41	0,17 - 1,77	0,29
Прием на антиагреганти	1,05	0,35 - 3,57	0,93
Систолно артериално налягане	1,01	1,00 - 1,02	0,16
Сърдечна честота	1,01	0,98 - 1,04	0,53
<b>Оценка по NIHSS</b>	<b>1,67</b>	<b>1,36 - 2,24</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Оценка по GCS</b>	<b>0,45</b>	<b>0,26 - 0,65</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Оценка по ICH score</b>	<b>3,30</b>	<b>2,06 - 5,88</b>	<b>&lt;0,01</b>
Болничен престой в дни	1,03	0,99 - 1,08	0,24
Епилептични пристъпи	0,28	0,07 - 1,02	0,05
Механична вентилация	2,67	0,00 - 1,12	0,99

От проведения едномерен регресионен анализ по отношение на лабораторните показатели се установи, че независими предиктори за лош функционален изход са по-високите стойности на левкоцитите, RDW, кръвната захар, тромбоцитите и по-ниските стойности на RPR (табл.6).

Табл. 6 Едномерен регресионен анализ на лабораторните показатели

Показател	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
HBG	1,00	0,98 - 1,03	0,74
<b>WBC</b>	<b>1,32</b>	<b>1,12 - 1,60</b>	<b>0,003</b>
<b>PC</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00 - 1,02</b>	<b>0,006</b>
<b>RDW</b>	<b>1,41</b>	<b>1,04 - 2,12</b>	<b>0,05</b>
<b>RPR</b>	<b>0</b>	<b>0 - 0,22</b>	<b>0,04</b>
<b>Glu</b>	<b>1,24</b>	<b>1,03 - 1,57</b>	<b>0,04</b>
Na <sup>+</sup>	0,94	0,83 - 1,06	0,35
INR	0,79	0,46 - 1,32	0,34
Creatinine	1,00	0,99 - 1,00	0,38

От проведения едномерен регресионен анализ, свързан с данните от невроизобразяването се установи, че независими предиктори за лош функционален изход са по-големият обем на хеморагията, наличието на неправилна форма и наличието на Sattelite sign (табл. 7).

Табл. 7 Едномерен регресионан анализ на находката от компютърната томография

Показател	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
<b>Обем на хеморагията</b>	<b>1,03</b>	<b>1,01 - 1,06</b>	<b>0,005</b>
<b>Неправилна форма</b>	<b>7,50</b>	<b>2,87 - 21,68</b>	<b>&lt;0,001</b>
Лобарна локализация	1,16	0,47 - 2,79	0,75
Локализация в базалните ганглии	7,5	0,27 - 2,21	0,59
Локализация в таламуса	2,08	0,61 - 9,61	0,28
Локализация в ствола	5,05	0,1 - 2,71	0,39
Изместване от срединната линия	1,57	0,62 - 4,24	0,35
Множествен кръвоизлив	1,00	0,20 - 7,29	1,00
Съпътстващ субарахноиден кръвоизлив	9,52	0,31 - 3,26	0,93
Island sign	3,55	0,91 - 2,36	0,11
<b>Satellite sign</b>	<b>5,89</b>	<b>1,84 - 26,4</b>	<b>0,007</b>
Blend sign	1,44	0,32 - 1,01	0,66
Black hole sign	1,97	0,7 - 6,49	0,22
Swirl sign	1,83	0,76 - 4,58	0,18
Ниво на седиментация	7,88	0,15 - 5,93	0,79

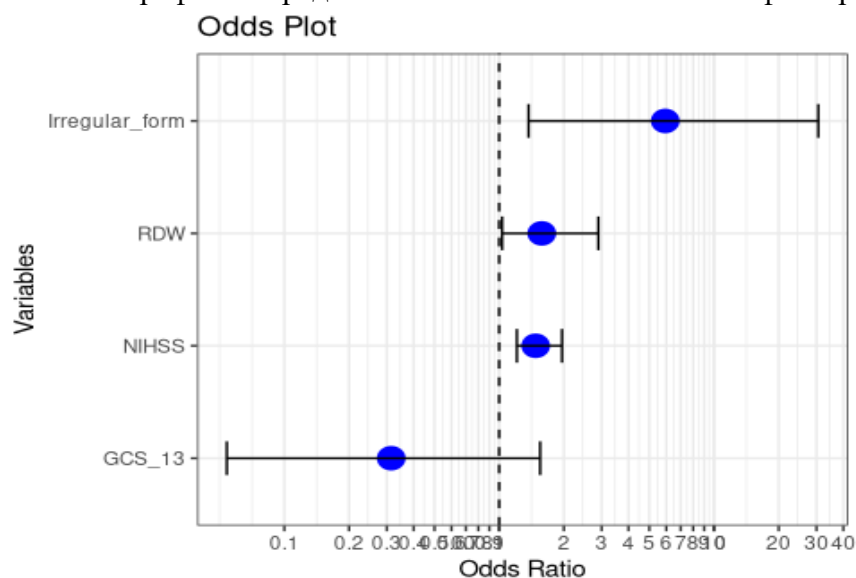
За прецеждане на модела се пристъпи към последваща стъпкова регресия, при която моделът се сведе до четири показателя. Най-важният предиктор, идентифициран от модела на стъпковата регресия, е скалата NIHSS. Скалата последователно се очертава като ключов фактор в модела, което я прави съществен компонент при прогнозиране на резултатите за пациентите. Другият прогностичен фактор от модела е наличието на неправилна форма на кръвоизлива. Пациентите с неправилна форма са много по-склонни да имат лош функционален изход. Широчината на разпределение на червените кръвни клетки (RDW) също допринася за модела, но с по-умерено въздействие. Последният предиктор, включен в модела, е GCS, но нейният ефект не е статистически значим. Този опростен модел е по-ефикасен и по-лесен за

интерпретиране, като същевременно запазва голяма прогностична сила. (табл. 8 и фиг. 13).

Табл. 8 Окончателен стъпков регресионен модел за лош функционален изход след СИХ. СИХ=спонтанна интрацеребрална хеморагия

Показател	B	SE	Odd ratio	95 <sup>th</sup> CI	P-value
<b>Оценка по NIHSS</b>	<b>0,391</b>	<b>0,121</b>	<b>1,48</b>	<b>1,21 - 1,96</b>	<b>0,001</b>
GCS ≤ 13	-1,157	0,883	0,31	0,05 - 1,55	0,16
RDW	0,457	0,259	1,58	1,03 – 2,89	0,07
<b>Неправилна форма</b>	<b>1,780</b>	<b>0,776</b>	<b>5,93</b>	<b>1,37 – 30,59</b>	<b>0,02</b>

Фиг. 13 Графично представяне на окончателния многофакторен модел



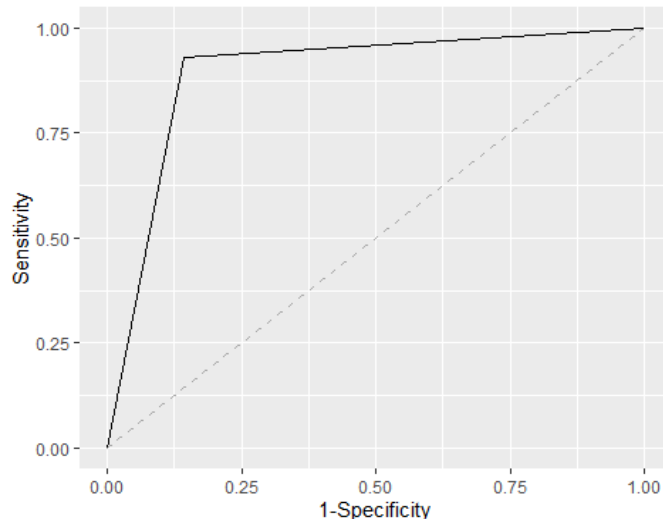
Като финална стъпка се оцени прогнозируемата мощ на модела чрез използването на Confusion matrix на прогнозираните стойности спрямо реално измерените такива. На следващата таблица са представени стойностите от проведеня анализ. Резултатите показват, че моделът е с високи нива на прецизност, висока корелация между прогнозата му и действителните стойности (Карра 78%), добра разграничимост между двете групи пациенти и с добър баланс между чувствителност и специфичност (табл. 9).

Табл. 9 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,91
95% CI	(0,83-0,96)
Карра	0,78
Sensitivity	0,86
Specificity	0,93
PPV	0,83
NPV	0,94
AUC	0,89 (0,82-0,97)

ROC кривата показва високи стойности на чувствителност и специфичност – съответно 86% и 93% (фиг. 14).

Фиг. 14 ROC крива на модела



## 5. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели

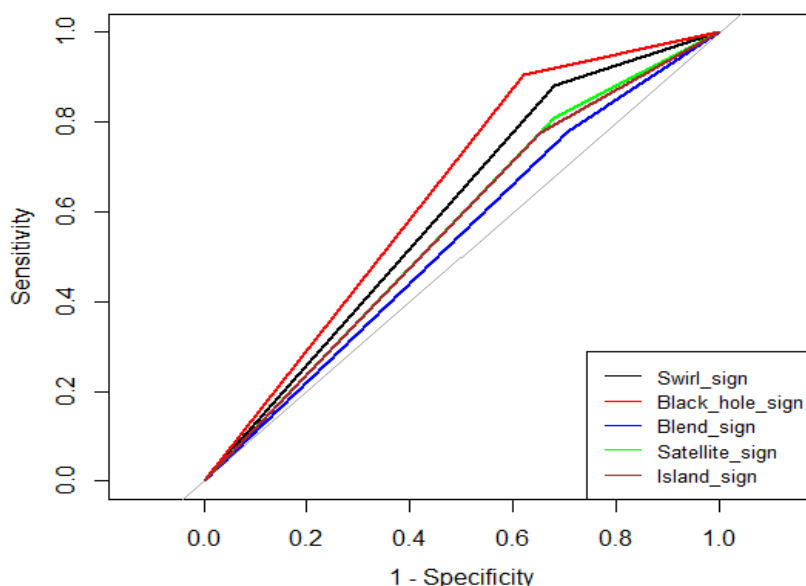
За изготвянето на модела включихме само 5 показателя – Island sign, Satellite sign, Blend sign, Black hole sign и Swirl sign. Проведения едномерен регресионен анализ и получените ROC-криви установиха няколко характерни особености. Island sign показва умерени шансове за прогнозиране на лош функционален изход (OR = 3,55), но с широк доверителен интервал, което води до ниска точност на оценката. Стойността на p-value (0,109) предполага, че връзката не е статистически значима, а ROC-кривата е близка до случайното изпълнение, което показва слаба способност за разграничаване на пациентите. Като цяло Island sign не е надежден предиктор въз основа на анализа. Satellite sign е най-силният прогностичен фактор в този анализ. Той има високо съотношение на шансовете (OR = 5,89), което показва силна и статистически значима връзка с изхода от заболяването (p-value 0,007). Въпреки че неговата ROC крива не е идеална, той се представя по-добре от останалите предиктори. Като се има предвид статистическата му значимост и сравнително доброто класификационно представяне, Satellite sign е надежден и силен предиктор за лош функционален изход. Blend sign показва слаба прогностична способност. Той има ниско съотношение на шансовете (OR = 1,44), широк доверителен интервал и висока p-стойност (0,660), което не показва статистическа значимост. ROC-кривата отбелязва, че разграничимата му ефективност е малко по-добра от случайната. Като цяло Black hole sign се представя най-добре на ROC-кривата, което предполага силна способност за разграничаване на двете групи пациенти. Въпреки това съотношението на шансовете (OR = 1,97) е умерено, а p-стойността (0,224) показва, че връзката не е статистически значима. Въпреки доброто представяне на ROC кривата, липсата на значимост в статистическите данни предполага, че Black hole sign показва потенциал като предиктор, но са необходими повече доказателства, за да се потвърди неговата надеждност. Swirl sign също показва добри резултати на ROC кривата, което

показва добра способност за класификация. Коефициентът на вероятност (OR = 1,83) е умерен, а доверителният интервал е сравнително тесен. Въпреки това, р-стойността (0,182) не е статистически значима, което означава, че връзката може да се дължи на случайност. Следователно, въпреки че Swirl sign се представя добре по отношение на разграничаването на пациентите са необходими повече доказателства, за да се потвърди неговата прогностична сила (табл. 10 и фиг. 15).

Табл. 10 Еднофакторен регресионен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
Island sign	3,55	0,91 ± 23,55	0,109
<b>Satellite sign</b>	<b>5,89</b>	<b>1,84 ± 26,4</b>	<b>0,007</b>
Blend sign	1,44	0,32 ± 10,13	0,66
Black hole sign	1,97	0,69 ± 6,49	0,224
Swirl sign	1,84	0,76 ± 4,58	0,182

Фиг. 15 ROC-крива на специфичните КТ белези, свързани с лош функционален изход



При последващия стъпков многомерен регресионен анализ моделът се сведе до един предиктор. В заключение се установи, че пациентите с наличие на Satellite sign, Island sign и Swirl sign имат по-голяма вероятност за лош функционален изход (табл. 11).

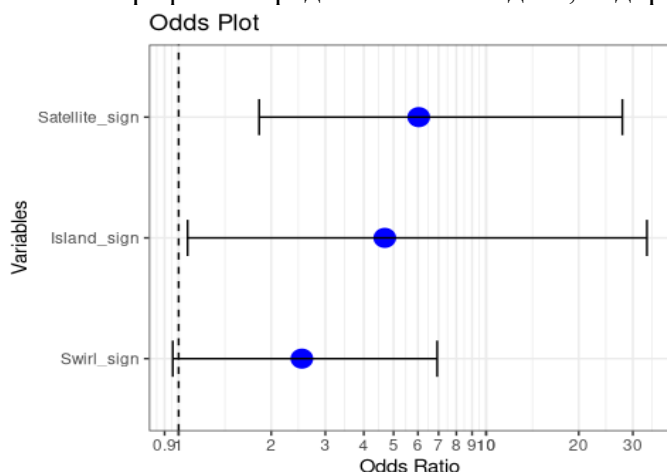
Табл. 11 Окончателен многофакторен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	$\beta$	SE	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
<b>Satellite sign</b>	<b>1,798</b>	<b>0,379</b>	<b>6,04</b>	<b>0,40-1,81</b>	<b>0,007</b>
Island sign	1,544	0,840	4,68	1,07 – 33,33	0,06
Swirl sign	0,923	0,502	2,52	0,96 – 6,93	0,06

При наличие на данни за трите образни находки, Satellite sign остава значим с р-стойност 0,007, с висок коефициент на вероятност (6,04), което предполага,

че той е силен предиктор за лош функционален изход. Island sign и Swirl sign имат съотношения на шансовете съответно 4,68 и 2,52 с p-стойности, близки до прага на значимост (0,066), което показва, че те все още могат да допринасят за модела, въпреки че не са толкова силни предиктори, колкото Satellite sign (фиг. 16).

Фиг. 16 Графично представяне на модела, съдържащ само невроизобразяващи маркери



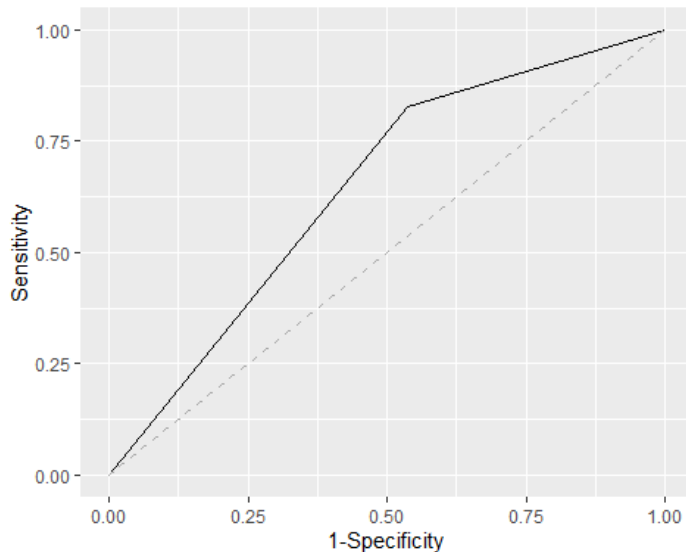
Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. На следващата таблица са представени стойностите от проведеня анализ. Стойностите на точност показват, че моделът се представя умерено, но с възможност за подобрене, особено при откриването на положителни случаи. Чувствителността е сравнително ниска, което означава, че моделът пропуска значителна част от положителните случаи. Специфичността е по-висока, което показва добро представяне при откриването на отрицателни случаи. По отношение на положителна прогностична стойност (PPV) моделът предсказва положителен резултат в 52% от случаите. Това показва известна надеждност на неговите положителни прогнози. По отношение на отрицателна предсказваща стойност (NPV) моделът предсказва в 79,45 % от случаите, което доказва модела като надежден при предсказването на отрицателни резултати. Карпа стойността предполага добро съответствие, но то не е много силно, което показва, че моделът е само умерено по-добър от случайността. AUC показва умерена дискриминационна способност (табл. 12).

Табл. 12 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,72
95% CI	(0,63-0,81)
Карпа	0,30
Sensitivity	0,46
Specificity	0,83
PPV	0,52
NPV	0,79
AUC	0,65 (0,54-0,75)

ROC кривата показва, че чувствителността на модела е 46%, а специфичността на модела е 83% (фиг. 17).

Фиг. 17 ROC крива на изготвения модел на база на невроизобразяващи маркери



## 6. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали

### 6.1 Демографска характеристика

Пациентите се разпределиха в две групи - преживели и починали. В първата група попаднаха 67 души, а в групата на починалите – 31 души. Групата на преживелите включва 35 мъже и 32 жени. Групата на починалите е съставена от 15 мъже и 16 жени. Не се установи статистически значима разлика по отношение на пола в двете групи ( $p=0,89$ ). Наблюдава се малко по-голям процент на преживелите мъже, спрямо починалите.

Средната възраст на преживелите пациенти беше 68,9 ( $\pm 13,4$ ) като най-младият пациент е на 29 години, а най-възрастният на 95 години. Средната възраст на пациентите в групата на починалите е 74,4 ( $\pm 12,7$ ) като най-младият пациент е на 46 години, а най-възрастният на 91 години. Установи се статистически значима разлика по отношение на възрастта – починалите пациенти са по-възрастни от преживелите ( $p=0,03$ ).

### 6.2 Оценка на придружаващи сърдечно-съдови заболявания и рискови фактори

Преобладаващото придружаващо сърдечно-съдово заболяване при пациентите и от двете групи е артериалната хипертония, последвана от предсърдно мъждене, захарен диабет и затлъстяване. При провеждането на статистически анализ не се установяват статистически значими разлики по отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания и рискови фактори. Въпреки това преживелите пациенти имат по-голям процент придружаваща артериална хипертония, като наличието ѝ е статистически гранично (табл. 13).

Табл. 13 Разпределение на пациентите от двете групи по отношение на придружаващите заболявания

Състояние, n (%)	Преживели	Починали	P-value
<b>Артериална хипертония</b>	<b>58 (86,6%)</b>	<b>21 (67,7%)</b>	<b>0,05</b>
Предсърдно мъждене	20 (29,8%)	8 (25,8%)	0,86
Захарен диабет	10 (14,9%)	7 (22,6%)	0,52
Затлъстяване	8 (11,9%)	1 (3,23%)	0,31
Алкохолна злоупотреба	8 (11,9%)	3 (9,7%)	1,00

### 6.3 Оценка на съпътстващата терапия

В групата на преживелите 27 души (40,3%) са получавали антихипертензивна терапия, в сравнение с 15 пациенти (48,4%) от групата на починалите. Сравнението между двете групи по отношение на антихипертензивната терапия не показва статистическа значимост ( $p=0.59$ ).

По отношение на антиагрегантната терапия в групата с преживели пациенти, такава са получавали 12 души (17,9%) спрямо 6 души (19,4%) в групата с починали пациенти. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи по отношение на приема на антиагрегантна терапия.

По отношение на антикоагулантната терапия в групата с преживелите, такава са получи 11 души (16,4%) спрямо 4 души (12,9%) в групата с починалите. Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи по отношение на антикоагулантната терапия.

### 6.4 Оценка на сърдечно-съдовия статус при хоспитализация

Систолното артериално налягане при хоспитализация в групата с преживелите е от минимална стойност 110 до максимална 260 mmHg, а в групата с починалите е от минимална стойност 80 до максимална стойност 260 mmHg. По отношение на диастолното артериално налягане - в групата с преживелите пациенти минималната стойност е 50, а максималната стойност 140 mmHg. Сърдечната честота в групата с преживелите е в диапазона от 56 до 121 уд/мин. Сърдечната честота в групата с починалите е в диапазона от 38 до 130 уд/мин. По отношение на тези три показателя не се наблюдава статистически значима разлика при сравнението между двете групи (табл. 14)

Табл. 14 Сърдечни показатели в двете групи пациенти. САН=систолно артериално налягане; ДАН=диастолно артериално налягане; СЧ=сърдечна честота

Показател	Преживели	Починали	P-value
САН	163,7 ± 33,3	167,1 ± 43,3	0,70
ДАН	90,4 ± 16,2	91,9 ± 21,9	0,58
СЧ	82,5 ± 16,1	85,7 ± 21,3	0,46

### 6.5 Оценка на неврологичния дефицит при хоспитализация

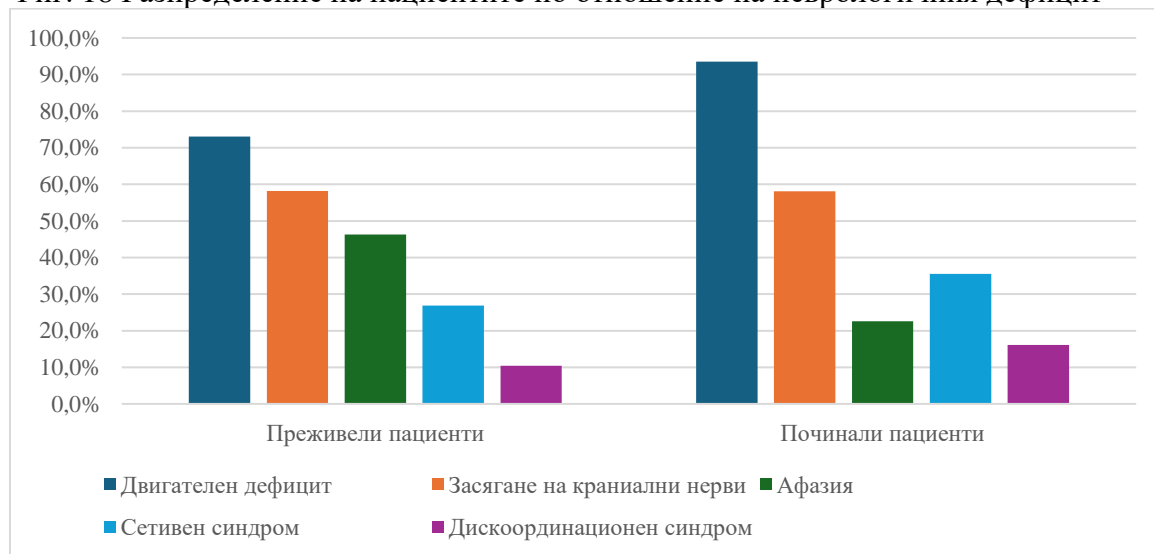
По отношение на тежестта на кръвоизлива, оценен чрез скалата NIHSS при хоспитализацията, средната стойност в групата с преживелите е 5 точки (IQR 3-11) с най-ниска стойност 0 и максимална стойност 18. В групата с починалите средната стойност на NIHSS е 18 (IQR 13-28) с най-ниска стойност

5 точки и най-висока стойност 39 точки. При обработката на данните се установи, че двете групи статистически се различават по показателя NIHSS ( $p < 0.001$ ), т.е. в групата на починалите, пациентите са имали по-тежка симптоматика при приемането.

По отношение на нивото на съзнание, оценено по GCS, в групата с преживелите са постъпили пациенти със средна стойност 13,6 (IQR 12-15), с минимална стойност от 4 и максимална стойност от 15 точки. В групата с починалите, средната стойност по GCS е 7,8 (IQR 3-15) с минимална стойност от 3 и максимална от 15. При анализа на данните се установи, че починалите пациентите имат статистически значима по-ниска стойност по GCS при приемането ( $p < 0,001$ ).

Преживелите пациенти са били както следва: основно с двигателен дефицит (49 болни), последван от увреда на краниални нерви (39 болни), наличие на афазия (31 болни), сетивен синдром (18 болни) и 7 пациенти са с дискоординационен синдром. В групата на починалите почти всички пациенти са постъпили с двигателен дефицит (29 болни), последвани от пациенти със засягане на краниални нерви (18 болни), сетивен синдром (11 болни), афазия (7 болни) и дискоординационен синдром (5 болни). Процентното отношение на неврологичния дефицит в двете групи е представено на фиг. 18.

Фиг. 18 Разпределение на пациентите по отношение на неврологичния дефицит



## 6.6 Оценка на лабораторните резултати

При анализиране на резултатите от лабораторните изследвания се установи, че пациентите в групата с преживелите се различават статистически значимо от групата на починалите по отношение на стойността на левкоцитите и на кръвната захар – пациентите, които са починали са със значимо по-високи стойности по тези два показателя. В останалите показатели от лабораторните изследвания не се установи статистически значима разлика между двете групи (табл. 15).

Табл. 15 Резултати от лабораторните изследвания в двете групи пациенти

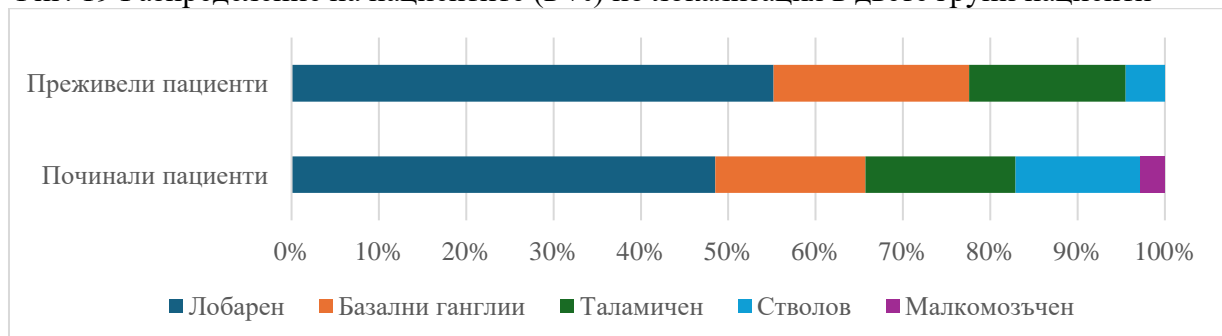
Показател	Преживели	Починали	P-value
HBG, g/L	139,1 ± 17,7	143,8 ± 17,1	0,21
WBC, 10 <sup>9</sup> /L	9,9 ± 3,6	12,4 ± 3,9	< 0,001
PC, 10 <sup>9</sup> /L	285 ± 192,8	283,7 ± 127	0,56
RDW, %	14,3 ± 2,1	14,7 ± 1,8	0,24
RPR	0,062 ± 0,032	0,063 ± 0,033	0,82
Glu, mmol/L	7,5 ± 2,4	9,7 ± 3,1	< 0,001
Na <sup>+</sup> , mmol/L	138,8 ± 3,9	138,9 ± 3,3	0,90
INR	1,5 ± 1,0	1,3 ± 0,5	0,40
Creatinine, μmol/L	88,8 ± 48,6	92,2 ± 41,5	0,41

## 6.7 Резултати от образните изследвания

### 6.7.1 Резултати от неспецифичните белези

По отношение на локализацията на СИХ се установи, че в групата с преживелите пациенти преобладава лобарната локализация (37 пациенти), последвана от кръвоизлив в базалните ганглии (15 души). При 12 пациенти се наблюдава таламичен кръвоизлив, а трима са със малка стволова хеморагия. Не се наблюдаваха пациенти с малкомозъчен кръвоизлив в тази група. В групата на починалите пациенти повече от половината са с лобарен кръвоизлив (n=18), последвани от кръвоизлив в базалните ганглии (n=6), в таламуса (n=5) и в ствола (n=4). При 1 пациент се наблюдава малкомозъчна хеморагия. Не се установяват статистически значими разлики при сравняването на двете групи по отношение на лобарната локализация (p=0.96), локализация в базалните ганглии (p=0.94), таламуса (p=1.00) и ствола (p=0.28). Въпреки това се наблюдава значимо по-висок процент на разпределение на стволите кръвоизливи при починалите пациенти сравнени с преживелите. Не се извърши анализ за малкомозъчната локализация поради наличието само на един пациент с хеморагия в тази област. Процентното разпределение по отношение на локализацията е представена на следващата фигура (фиг. 19).

Фиг. 19 Разпределение на пациентите (в %) по локализация в двете групи пациенти



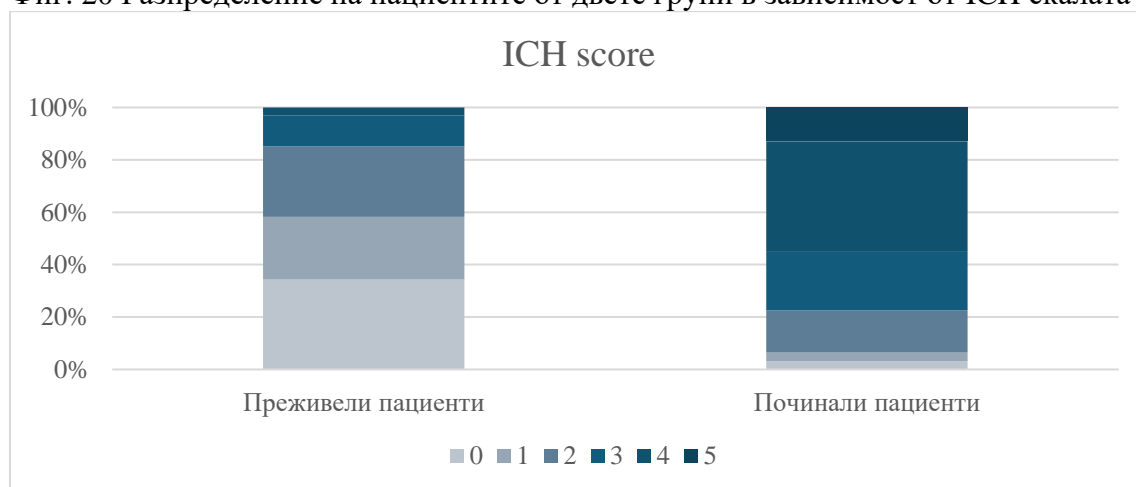
По отношение на формата на кръвоизливите се установи, че при преживелите пациенти 33 души (49,3%) са с неправилна форма и 34 пациенти (50,7%) с правилна. В групата с лош изход при 24 пациенти (77,4%) се установи неправилна форма, спрямо 7 пациенти (25,8%) с правилна. При извършване на

статистически анализ се установи, че неправилната форма е статистически значимо по-често срещана при починалите пациенти ( $p=0.016$ ).

Изместване от срединната линия в групата с преживелите пациенти се наблюдава при 19 пациенти (28,4%), пробив във венстрикулната система е наблюдаван при 19 пациенти (28,4%), множествен кръвоизлив се установява при трима пациенти (4,5%), а разрастване в субарахноидното пространство – при 8 пациенти (11,9%). В групата с починалите при 16 пациенти (51,6%) се наблюдава изместване от срединната линия, при 20 пациенти (61,3%) пробив във венстрикулната система, при 4 пациенти (12,9%) се установява множествен кръвоизлив, а при 9 пациенти (29%) е настъпило субарахноидно разрастване. При извършване на анализа се установява, че при починалите пациенти изместването от срединната линия е статистически значимо по-често в сравнение с преживелите пациенти ( $p=0.04$ ). Пробивът във венстрикулната система също се среща статистически значимо по-често при починалите пациенти ( $p=0.001$ ). Наличието на множествен кръвоизлив и наличието на субарахноидно разрастване не се различава статистически значимо между двете групи. Средният обем на хеморагията в групата на преживелите пациенти е 23,4 мл ( $\pm 26,4$ ), а средният обем в групата на починалите е 69 мл ( $\pm 66$ ). Починалите пациенти са със статистически значимо по-голям обем на кръвоизлива ( $p=0,003$ ).

При оценката по скалата ICH се установи, че средната стойност при преживелите пациенти е 1, най-ниската стойност е 0, а най-високата 4 точки. В групата на починали пациенти се установи средна стойност по ICH скалата 4 като най-ниската стойност беше 0, а най-високата 5 точки (фиг. 20). При обработка на данните се установи, че пациентите с лош функционален изход имат статистически значимо по-висок резултат от скалата ICH спрямо пациентите с добър изход ( $p<0,001$ ).

Фиг. 20 Разпределение на пациентите от двете групи в зависимост от ICH скалата



### 6.7.2 Резултати от специфичните белези

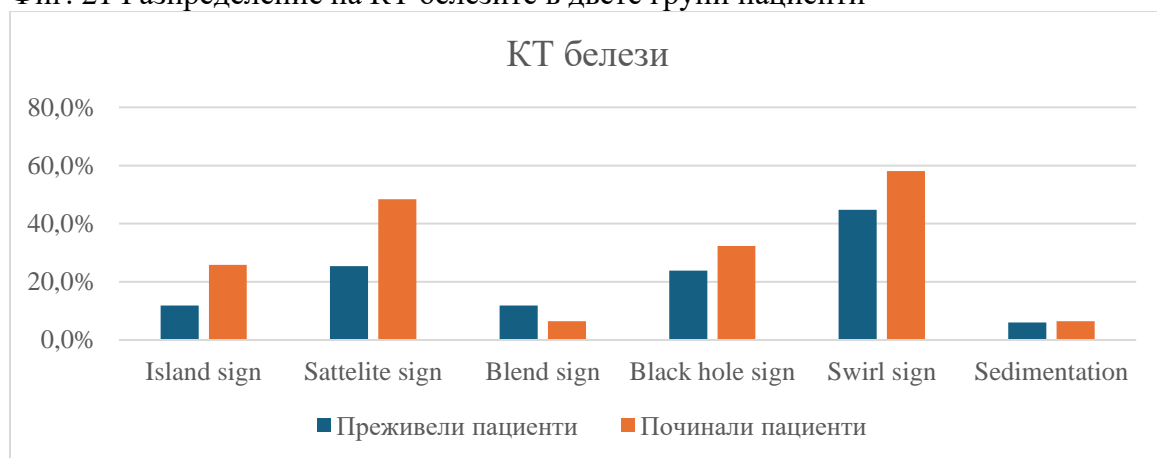
В групата на преживелите пациенти Island sign се установи при 8 пациенти. При 17 пациенти се установи Satellite sign, при 8 души – Blend sign, при 16 –

Black hole sign, при 30 – Swirl sign, а при 4 пациенти се откри ниво на седиментация.

В групата на починалите пациенти Island sign се установи при 9 пациенти. При 15 пациенти се установи Satellite sign, при 1 пациент – Blend sign, при 10 – Black hole sign, при 19 – Swirl sing, а при 2 пациенти се откри ниво на седиментация.

При извършване на анализа се установи, че в групата на починалите пациенти се среща статистически значимо по-често Satellite sign ( $p=0.04$ ). Въпреки че, Island sign, Black hole sign и Swirl sign се наблюдават по-често при починалите пациенти, не се установи статистическа значима разлика между двете групи пациенти по тези показатели (фиг. 21).

Фиг. 21 Разпределение на КТ белезите в двете групи пациенти



## 6.8 Резултати от изхода на заболяването

Средният престой в болницата в групата на преживелите пациенти е 7 дни (IQR 4-10) с минимален болничен престой от 1 ден и максимален от 61 дни. В групата на починалите пациенти средният болничен престой е 4 дни (IQR 2-12) с минимален престой от 1 ден и максимален от 90 дни. При извършване на статистически анализ не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на дните болничен престой ( $p=0,16$ ).

Анализът на усложненията, показва, че в групата на преживелите пациенти 9 от тях са с епилептични пристъпи, при 14 пациенти е наблюдаван фебрилитет, а при 17 е установена инфекция. При 14 пациенти се постави назогастрална сонда поради нарушена гълтателна функция, а при 9 се проведе изкуствена белодробна вентилация. В групата на починалите при 2 пациенти се наблюдаваха епилептични пристъпи. При 26 пациенти е регистрирано фебрилно състояние, а при 18 се установи инфекция. При 28 пациенти се наложи поставяне на назогастрална сонда и започване на механична вентилация. Анализът на данните показва, че епилептичните пристъпи не се различават значимо между двете групи. В групата на починалите пациенти се срещат статистически значимо по-голям брой пациенти с хипергликемия ( $p=0.002$ ), фебрилитет ( $p<0,001$ ), инфекция ( $p<0,001$ ), необходимост от назогастрална сонда ( $p<0,001$ ) и от механична вентилация ( $p<0,001$ ).

## 7. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели

За да се установят независими предиктори за смъртност, се използва едномерен регресионен модел. От клинично-демографските характеристики едномерния регресионен анализ установи, че независими предиктори за смъртност са по-ниската оценка по GCS и по-високите оценки по NIHSS и ICH score при хоспитализация (табл. 16).

Табл. 16 Едномерен регресионен анализ на клинично-демографските характеристики

Показател	Odd ratio	95 <sup>th</sup> Confidence interval	P-value
Възраст	1,03	1,00 - 1,07	0,06
Пол	1,17	0,50 - 2,75	0,72
<b>Артериална хипертония</b>	<b>0,33</b>	<b>0,11 - 0,91</b>	<b>0,03</b>
Хипертонична криза	0,94	0,39 - 2,30	0,89
Захарен диабет	1,66	0,55 - 4,86	0,35
Предсърдно мъждене	0,82	0,30 - 2,09	0,68
Затлъстяване	0,25	0,01 - 1,43	0,20
Прием на антихипертензивни	1,39	0,59 - 3,29	0,45
Прием на антикоагуланти	0,75	0,19 - 2,44	0,65
Прием на антиагреганти	1,10	0,35 - 3,18	0,86
Систолно артериално налягане	1,00	0,99 - 1,01	0,66
Сърдечна честота	1,01	0,99 - 1,03	0,41
<b>Оценка по NIHSS</b>	<b>1,29</b>	<b>1,18 - 1,45</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Оценка по GCS</b>	<b>0,59</b>	<b>0,46 - 0,70</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Оценка по ICH score</b>	<b>3,95</b>	<b>2,45 - 7,28</b>	<b>&lt;0,001</b>
Болничен престой в дни	1,01	0,99 - 1,05	0,24
Епилептични пристъпи	0,44	0,07 - 1,87	0,32
Механична вентилация	60,1481	17.184 -292.096	0,99

От проведения едномерен регресионен анализ по отношение на лабораторните показатели се установи, че независими предиктори за смъртност са по-високите стойности на левкоцитите и на кръвната захар (табл. 17)

Табл. 17 Едномерен регресионен анализ на лабораторните показатели

Показател	Odd ratio	95 <sup>th</sup> Confidence interval	P-value
HbG	1,0158	0,991 - 1,042	0,21
WBC	1,1906	1,059 - 1,359	<b>0,006</b>
PC	1,00	0,997 - 1,002	0,97
RDW	1,0892	0,879 - 1,347	0,42
RPR	3,4655	0,000 - 1646626,376	0,85
Glu	1,3215	1,125 - 1,592	<b>0,001</b>
Na <sup>+</sup>	1,0068	0,896 - 1,134	0,91
INR	0,7106	0,269 - 1,272	0,36
Creatinine	1,0019	0,992 - 1,011	0,68

От проведения едномерен регресионен анализ, свързан със стойности от невроизобразяването се установи, че независими предиктори за смъртност са по-високият обем на хеморагията, наличието на неправилната форма, наличието на изместване от срединната линия, разрастване в субарахноидното пространство, както и наличието на Island sign и Sattelite sign (табл. 18).

Табл. 18 Едномерен регресионан анализ на находката от компютърната томография

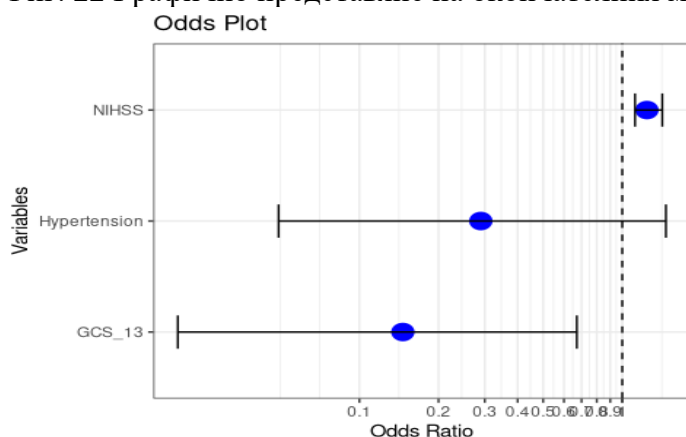
Показател	Odd ratio	95 <sup>th</sup> Confidence interval	P-value
Обем на хеморагията	1,02	1,011 – 1,035	<0,001
Неправилна форма	3,53	1,395 - 9,895	<b>0,011</b>
Лобарна локализация	1,12	0,476 - 2,690	0,79
Локализация в базалните ганглии	0,83	0,270 - 2,320	0,73
Локализация в таламуса	0,88	0,258 - 2,652	0,83
Локализация в ствола	3,16	0,655 - 16,962	0,15
Изместване от срединната линия	2,69	1,120 - 6,601	<b>0,028</b>
Множествен кръвоизлив	3,16	0,655 - 16,962	0,15
Субарахноидно разрастване	3,0170	1,032 - 9,018	<b>0,043</b>
Island sign	3,0170	1,032 - 9,018	<b>0,043</b>
Satellite sign	2,76	1,131 - 6,825	<b>0,026</b>
Blend sign	0,25	0,01 - 1,43	0,20
Black hole sign	1,52	0,58 - 3,87	0,38
Swirl sign	1,95	0,83 - 4,75	0,13
Ниво на седиментация	1,09	0,15 - 5,90	0,93

След извършването на стъпков многомерен регресионен анализ значимите предиктори за прогнозиране на летален изход, които останаха в модела са стойностите по NIHSS и GCS<14. (табл. 19 и фиг. 22).

Табл. 19 Окончателен многостъпков регресионен модел за лош функционален изход след СИХ.

Показател	B	SE	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
Оценка по NIHSS	<b>0,216</b>	<b>0,060</b>	<b>1,24</b>	<b>1,12 - 1,42</b>	<0,001
GCS ≤ 13	<b>-1,921</b>	<b>0,850</b>	<b>0,15</b>	<b>0,02 - 0,67</b>	<b>0,02</b>
Артериална хипертония	-1,239	0,850	0,29	0,05 - 1,47	0,14

Фиг. 22 Графично представяне на окончателния многомерния модел

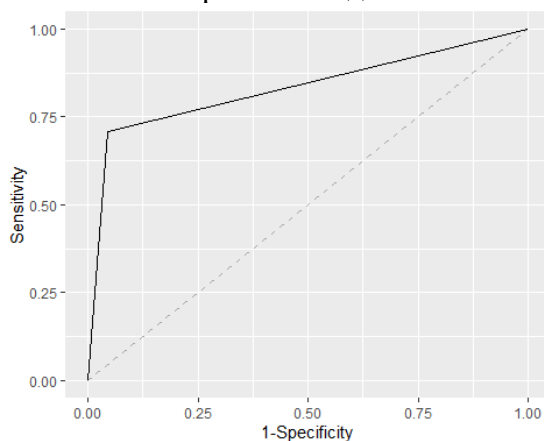


Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. На следващата таблица са представени стойностите от проведения анализ. Моделът се представя добре с висока точност, чувствителност и положителна предсказваща стойност. Той показва добро разграничаване между двете групи, но има възможност за подобряване на специфичността. Стойността на карра също предполага значително съответствие между прогнозираните и действителните стойности. (табл. 20 и фиг.23).

Табл. 20 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,88
95% CI	(0,80-0,94)
Карра	0,70
Sensitivity	0,95
Specificity	0,71
PPV	0,88
NPV	0,88
AUC	0,83 (0,75-0,92)

Фиг. 23 ROC крива на модела



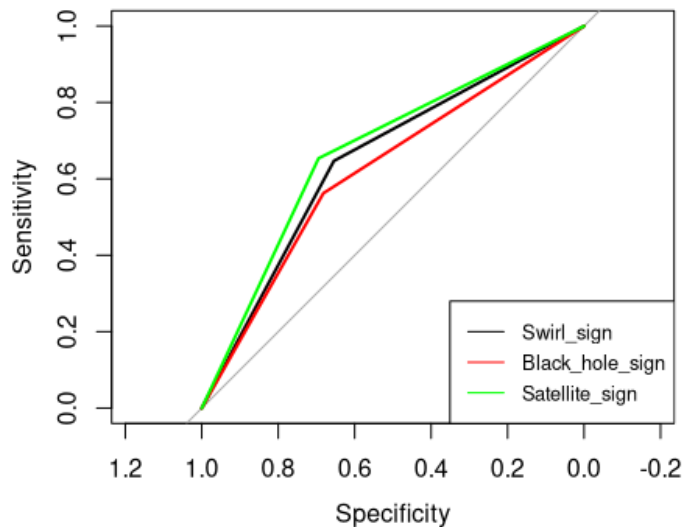
## 8. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели

За изготвянето на модела се включиха 5 показателя – Island sign, Satellite sign, Blend sign, Black hole sign и Swirl sign. От проведения едномерен регресионен анализ се установи, че независими предиктори за смъртност са Island sign, Satellite sign и Black hole sign (табл. 21 и фиг. 24).

Табл. 21 Едномерен регресионен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
Island sign	3,47	1,192 ± 11,014	<b>0,026</b>
Satellite sign	2,76	1,16 - 6,68	<b>0,022</b>
Blend sign	0,74	0,14 - 2,98	0,68
Black hole sign	4,29	1,69 - 11,53	<b>0,003</b>
Swirl sign	0,92	0,41 - 2,07	0,84

Фиг. 24 ROC крива, свързана с КТ показателите



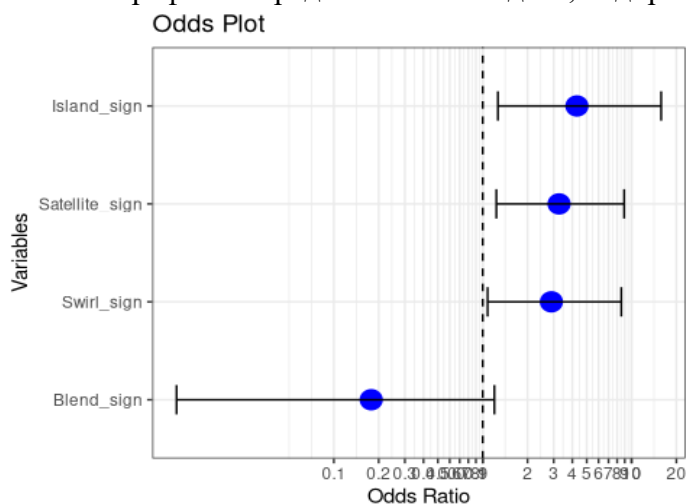
Стойностите на AUC варират от 0,546 до 0,629, което показва, че нито един от едномерните модели няма силна дискриминационна мощ. Те имат умерена до слаба ефективност при разграничаването на двете групи.

За да установим комбинация от КТ предиктори, които водят до по-висок риск от летален изход, се използва множествена стъпкова регресия. В заключение се установи, че пациентите с наличие на Satellite sign, Island sign и Swirl sign имат по-голям риск от смъртен изход. (табл. 22 и фиг. 25).

Табл. 22 Окончателен многомерен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	B	SE	OR	95 <sup>th</sup> CI	P-value
<b>Satellite sign</b>	<b>1,181</b>	<b>0,500</b>	<b>3,26</b>	<b>1,23 - 8,92</b>	<b>0,01</b>
Blend sign	-1,725	1,144	0,18	0,01 - 1,12	0,13
<b>Island sign</b>	<b>1,457</b>	<b>0,636</b>	<b>4,29</b>	<b>1,27 - 15,81</b>	<b>0,02</b>
<b>Swirl sign</b>	<b>1,062</b>	<b>0,522</b>	<b>2,89</b>	<b>1,08 - 8,53</b>	<b>0,04</b>

Фиг. 25 Графично представяне на модела, съдържащ само невроизобразяващи маркери



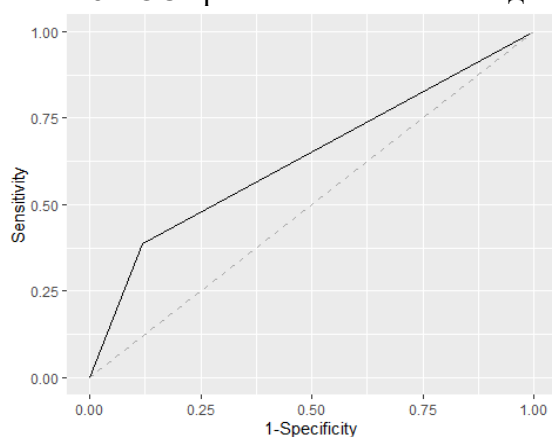
Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. Установи се, че многомерният модел е с ограничена дискриминационна сила, но се представя

малко по-добре от едномерните модели. Анализът показва висока чувствителност, но по-ниска специфичност, което означава, че моделът е по-добър при идентифицирането на леталния изход, но по-малко ефективен при правилното идентифициране на преживелите пациенти. На следващата таблица са представени стойностите от проведенния анализ (табл. 23 фиг. 26).

Табл. 23 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,73
95% CI	(0,63-0,81)
Карпа	0,30
Sensitivity	0,88
Specificity	0,39
PPV	0,76
NPV	0,60
AUC	0,63 (0,54-0,73)

Фиг. 26 ROC крива на изготвения модел на база на невроизобразяващи маркери



## **V. ОБСЪЖДАНЕ:**

### **1. Резултати на общата група пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия**

Спонтанната интрацеребрална хеморагия се характеризира с висока смъртност и тежка инвалидизация при преживелите. Своевременното лечение и възможностите на съвременните невроизобразяващи методики дават шанс да се прогнозира изхода при тези болни и да се подобри прогнозата на определени пациенти. Липсата на утвърдена специфична терапия при СИХ води до необходимост от установяване на предикторни клинични, лабораторни и компютър-томографски белези за ранното откриване на подходящи пациенти за по-агресивно терапевтично поведение и по-добра прогноза при пациенти със СИХ.

Средната възраст на пациентите в нашето проучване е 70,7 години, което показва, че заболяването се среща предимно в напреднала възраст. Тя е с повече от 5 години по-висока в сравнение с проучването INTERACT-2, почти 10 години по-висока в сравнение с пациентите от проучването ERICH, над 11 години по-висока в сравнение с проучването UKV и някои проучвания в Индия, Египет, Китай, но близка до тази в Испания, Гърция и Израел. Множество проучвания установяват, че по-възрастните пациенти имат както по-висок риск от възникване на СИХ, така и последваща по-висока степен на инвалидизация. Прави впечатление, че средната възраст на женския пол е с почти 10 години по-висока в сравнение с мъжкия пол. Подобни резултати са получени и при други автори. Най-вероятно това е свързано с факта, че мозъчните кръвоносни съдове експресират андрогенни рецептори, което ги прави директна цел на андрогените, като засягат кръвообръщението, ангиогенезата, мозъчно-съдовата реактивност и целостта на кръвно-мозъчната бариера.

В нашето проучване се установи, че разпределението по пол е с лек превес на мъжкия – 51% спрямо женския – 49%. Подобно е било и разпределението в други проучвания. В подкрепа на това един мащабен мета-анализ е установил, че възникването на СИХ не се различава статистически значимо спрямо пола на пациентите. Въпреки тези данни в повечето проучвания в литературата мъжкят пол е преобладаващ - от 54,4% до 79,4%. Съществуват и проучвания, в които женският пол е преобладаващ. По отношение на придружаващите сърдечно-съдови заболявания в нашето изследване се установи, че 80,6% от пациентите страдат от артериална хипертония. Подобна честота на АХ се е наблюдавала при множество други автори. Настоящата извадка е в съответствие със световната литература по отношение на важността на АХ като основен рисков фактор за възникване на СИХ. По отношение на захарния диабет се установи, че 17,4% от пациентите страдат от заболяването. През последните години се проведеха много проучвания, изследващи връзката между ЗД и СИХ, като честотата му варира между 9% и 20%. При 28% от нашите пациенти се наблюдава предсърдно мъждене. Разпространението му сред нашата група е значимо по-високо от

големи проучвания, свързани със СИХ. В други студии обаче, честотата на предсърдното мъждене сред популацията пациенти със СИХ е сходна с тази на нашето проучване. Въпреки различното му разпространение сред пациентите със СИХ, то остава едно от водещите придружаващи заболявания сред тази популация болни, което би могло да има роля в прогнозата при тези пациенти, особено в контекста на приложението на антикоагулантна терапия и степента на развитие на съдовата болест. В нашето проучване се установи, че затлъстяването се среща при 9,8% от пациентите, което е сравнимо с данни от литературата. Относно етилизма 11,2% от нашите болни злоупотребяваха с алкохол, което е сравнимо с някои проучвания, чиито стойности варират между 8,8% и 15,2%, но по-високо от други студии. Антиагрегантна терапия употребяват 18,4% от пациентите в нашата популация, като тази стойност е сравнима с големи анализи, където приемът варира между 16,2% и 20%, но значително по-ниски от други, където тази терапия варира между 40% и 47,2%. Антикоагулантна терапия приемаха 15,3% от нашите болни, което е близко до стойностите на анализите на Roh et al. и Zis et al. В други студии антикоагулантна терапия получават широк диапазон пациенти - между 7% и 21,7%. На фона на високата честота на артериалната хипертония, едва 53% от нашите пациенти с това съпътстващо заболяване приемат антихипертензивна терапия. Тези резултати са по-лоши в сравнение с големи проучвания от литературата, където процентите варират между 61% и 87%. От изложението се вижда, че различните студии включват разнообразни контингенти пациенти след СИХ, което до голяма степен би обяснило и разлика в получените резултати спрямо конкретни клинични, лабораторни и невроизобразяващи маркери. Голямо значение има също и разликата в приеманата терапия за основните придружаващи заболявания.

## **2. Резултати от разпределението на пациентите спрямо някои КТ белези**

Невроизобразяването има водеща роля за диагностицирането на СИХ. В нашата популация, средният обем на кръвоизливите е 37,8 мл и медианният размер 17 мл. Li. et al. в своето проучване е установил сходен медианен обем от 17,2 мл. Някои автори са изчислили по-ниски медианни стойности на обемите – между 10 и 16 мл, а други автори са включили пациенти с по-високи обеми. Първоначалният обем на хеморагията е основен показател—за оценка на тежестта и разпределението на пациентите в специфични таргетни групи. По отношение на локализацията се установи, че 54% от пациентите са постъпили с лобарен кръвоизлив. Danovska et al. в своето проучване сред българска популация е установила такава локализация при 11,4% от пациентите. Li et.al. са изчислили, че 13% от пациентите в тяхната извадка са с лобарен кръвоизлив. В друго проучване същият авторски колектив е намерил, че 12% от пациентите са с лобарен кръвоизлив. Лобарната локализация се асоциира с церебрална амилоидна ангиопатия. Доказано е, че заболяването се среща по-често в напреднала възраст. В потвърждение на това, в горепосочените проучвания средната възраст на пациентите е била около 61 год, за разлика от нашето, при

което средната възраст е 70,7 год. В потвърждение на тази връзка са резултатите от проучване, в което лобарна локализация се среща при 45,3% от пациентите, които са били със средна възраст 68 год. При друго проучване със средна възраст на пациентите от 73 год, лобарна локализация се е наблюдавала при 43%. В проучване сред италианска популация пациенти е установено, че 40,8% са с лобарна локализация при средна възраст на пациентите от 78 год. Дълбок кръвоизлив (включващ базалните ганглии и таламуса) се среща при 38% пациенти в нашата популация. Различни автори цитират в проучванията си по-висок процент на дълбоки кръвоизливи. По отношение на инфратенториалната локализация в нашата популация се установи, че тя се среща при 8% от пациентите. Тези резултати са сходни с някои автори, но други са установили по-висок процент на инфратенториалното разпределение на кръвоизлива. В заключение за локализацията на кръвоизлива може да се обобщи, че в нашата популация се среща по-често лобарен кръвоизлив. Данните отчасти могат да се обяснят, както с по-високата средна възраст на включените пациенти, така и с други демографски и клинични характеристики на българската популация. Пробив във вентрикулната система се установи при 39,8% в нашата популация, като тези резултати са сходни с някои данни от литературата. Други автори са установили по-голям процент на пациенти с пробив във вентрикулната система. Изместване от срединната линия се установи при 35,7% в нашето проучване. Masotti et al. са изчислили, че при 55,1% от пациентите се наблюдава изместване от срединна линия, а Du et al. съответно 22,1%. Разликите могат да бъдат обяснени с броя на включените пациенти, както и с демографските характеристики на болните.

### **2.1. Разпределение на пациентите спрямо формата на хеморагията.**

В нашето проучване при 58,2% се наблюдава неправилна форма на кръвоизлива. Тези стойности са по-високи от резултатите някои изследвания и по-ниски спрямо проучването на Masotti, който е установил, че 64,2% от пациентите имат неправилна форма на кръвоизлива. Пациентите с неправилна форма на кръвоизлива са по-възрастни, въпреки че резултатите не са статистически значими – извод, който съответства и на други проучвания. В нашата популация се установи, че пациентите с неправилна форма са значимо по-често с придружаващо предсърдно мъждене. Въпреки това не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите с правилна и неправилна форма по отношение на приема на антикоагуланти, тоест предсърдното мъждене най-вероятно играе роля за формата на кръвоизлива извън контекста на приема на антикоагулант. Пациентите с неправилна форма са със значимо по-тежък кръвоизлив оценен чрез скалите NIHSS и GCS. При пациентите с неправилна форма обемът на кръвоизлива е значимо по-голям и по-често се среща лобарна локализация за разлика от локализация в базалните ганглии. Неправилната форма статистически значимо по-често се асоциира с изместване от срединната линия и с пробив във вентрикулната система – данни потвърдени и в предишни проучвания в литературата. В допълнение при пациентите с

такава компютър-томографска находка по-често се наблюдават усложнения на кръвоизливите – хипергликемия, инфекции, фебрилитет, необходимост от поставяне на назогастрална сонда и изкуствена белодробна вентилация. Това неминуемо означава, че тези пациенти са с по-тежко протичане и вероятно с лоша прогноза.

## **2.2. Разпределение на пациентите спрямо наличието на Island sign**

В нашето проучване се установи, че Island sign е наличен при 17,4% от пациентите. Li et al. в своето валидиращо за маркера проучване са установили, че белегът се среща при 16,3% от болните със СИХ. В друго проучване е установено, че белегът се наблюдава при 25% от болните. В нашето проучване пациентите с наличен Island sign са статистически значимо с по-тежък кръвоизлив, оценен чрез скалите NIHSS и GCS, като резултатите са подобни и на други проучвания. Друг важен резултат е, че в нашата извадка пациентите с Island sign са със статистически значим по-голям обем на хеморагията и при тях по-често се наблюдава пробив във венстрикулната система – резултати потвърдени също в литературата. Установихме, че Island sign се среща значимо по-често при лобарните кръвоизливи – резултати сходни с предходни проучвания. В допълнение болните с положителен Island sign по-често развиват хипергликемия, фебрилитет, по-често се налага поставянето на назогастрална сонда и изкуствена белодробна вентилация. Всичко това води до извода, че Island sign може да се използва като маркер за по-комплициран кръвоизлив, с лоша прогноза.

## **2.3. Разпределение на пациентите спрямо наличието на Satellite sign**

В нашето проучване се установи, че при 32,7% от пациентите е наличен Satellite sign. Shimoda et al. са установили, че този маркер се среща при 40,7% в тяхната популация болни. Близки резултати са получили и авторите от друго проучване, в което наличен Satellite sign е наблюдаван при 37,9% от пациентите. За разлика от това една студия, свързана с компютър-томографски маркери за прогнозиране на лош изход от СИХ е установила наличен Satellite sign при 27,4% от кохортата за разработване и 30,3% от валидиращата кохорта пациенти. Нашите пациенти с наличен Satellite sign са със статистически значимо с по-тежък кръвоизлив (по-високи стойности по скалата NIHSS), с по-нисък резултат по GCS и по-висок резултат по скалата ICH score. Всичко това води до извода, че пациентите с наличен такъв знак са с по-увреждащ кръвоизлив, което е потвърдено и в други проучвания. В доказателство на това е и фактът, че в нашата извадка пациентите с наличен Satellite sign, статистически значимо по-често развиваха хипергликемия, инфекции, фебрилитет и по-често се налагаше поставяне на назогастрална сонда и инвазивна белодробна вентилация. От друга страна пациентите с наличен Satellite sign са и със статистически значим по-голям обем на хеморагията, по-често се наблюдава неправилна форма и е наличен пробив във венстрикулната система – резултати потвърдени и в предходни проучвания. На базата на тези данни може да се предложи, Satellite

sign да се използва като маркер за по-тежък кръвоизлив, което да е свързано с лоша прогноза при заболяването.

#### **2.4. Разпределение на пациентите спрямо наличието на Swirl sign**

В нашето проучване се установи, че половината пациенти са с наличен Swirl sign. Подобно разпределение на пациентите по отношение на Swirl sign е наблюдавано в проучването на Connor et al., където маркерът е бил установен при 46% от пациентите. Различни проучвания се различават по честотата на Swirl sign. Така напр. Boulouis et al. са го установили при 20%, Selariu et al. са го открили при 30%, а в проучването на Gökçe et al. маркерът е бил идентифициран при 80% от пациентите. Честотата на наличие на маркера може да се дължи на различни причини. Една от тях е свързана с времето до извършване на невроизобразяването след СИХ. При пациентите, пристигнали в болницата по-късно от 24 часа след появата на симптомите, Swirl sign се е наблюдавал по-рядко, отколкото при пациентите, пристигнали по-рано от 2 часа, което показва, че късно пристигналите пациенти са преживели фазата на активно кървене и при хоспитализацията им след 24 часа кръвоизливите им често са били плътни и съсирени. В нашата извадка се установи, че пациентите с наличен Swirl sign са имат статистически значимо повече захарен диабет. Нехомогенността на кръвоизлива, свързана с наличието на Swirl sign е възможно да се дължи на нарушена микроструктура на съдовете, една от основните последици на захарния диабет. Въпреки това при други автори връзка между Swirl sign и наличието на захарен диабет не е установена. В нашето проучване пациентите с наличен Swirl sign са с по-високи средни стойности по скалата NIHSS и по-ниски по GCS, но разликата не е статистически значима. Подобна зависимост се наблюдава и по отношение на обема на кръвоизлива. При 42,9% от пациентите с наличен Swirl sign установихме изместване от срединната линия, спрямо 28,6% от болните без наличен такъв маркер. Въпреки това статистическите методи не установиха значимост. Най-вероятно това се дължи на малкия брой пациенти. В доказателство на това са резултатите от проучване с по-голяма извадка болни, при което изместването на срединната линия е статистически значимо по-често срещано при пациенти с наличен Swirl sign.

#### **2.5. Разпределение на пациентите спрямо наличието на Black hole sign**

Според получените резултати при нашите болни установихме, че при 26,5% от пациентите е наличен Black hole sign при постъпването. Разпространението на маркера в нашата извадка е по-високо, отколкото в предходни проучвания, при които маркерът се среща при около 14% от пациентите. Друго скорошно проучване е установило, че при 30% от пациентите се наблюдава Black hole sign. Разликата в наличието на знака е възможно да се дължи на включването на пациенти с т.нар. Black hole-имитиращи маркери. В нашето проучване се установи, че средните стойности по NIHSS при пациентите с наличен маркер са по-високи от тези без маркер. Наблюдава се гранична статистическа значимост по отношение на скалата NIHSS, което най-вероятно се дължи на малкия брой болни включени в извадката. Установихме, че пациентите с наличен Black hole

sign са със статистически значим по-нисък резултат по скалата GCS. Тази зависимост се е наблюдавала и в предходни проучвания. По отношение на скалата ICH score също се забелязва, че при пациентите с наличен белег има значимо по-високи стойности. Данните от усложненията на кръвоизливите показваха, че при по-голям процент от пациентите с наличен Black hole sign се наблюдава хипергликемия и инфекции, но без статистически значима разлика. По отношение на фебрилитета, поставянето на назо-гастрална сонда и включването на инвазивна вентилация се установи, че при пациентите с наличен Black hole sign тези усложнения се срещат статистически значимо по-често. От друга страна пациентите с наличен Black hole sign са със статистически значими по-голям обем на хеморагията, по-често се наблюдава неправилна форма, изместване от срединната линия и е наличен пробив във вентрикулната система. От всички тези резултати може да се предложи, Black hole sign да се използва като маркер за по-тежък кръвоизлив и лоша прогноза при заболяването.

## **2.6. Разпределение на пациентите спрямо наличието на Blend sign**

В нашето проучване при 9,2% от пациентите се наблюдава наличен Blend sign. В своето валидиращо за маркера проучване Li et al. са установили наличен Blend sign при 16,9% от пациентите си. В друго проучване белегът е установен при 11,6% от извадката пациенти. Резултатите от нашето проучване не установиха разлика в зависимост от наличието или не на Blend sign по отношение на първоначалната тежест на кръвоизлива, оценена чрез скалите NIHSS и GCS. Възможно е това да се дължи на малкия брой пациенти с наличен белег, което да прави трудна интерпретацията на резултатите. От друга страна прави впечатление, че пациентите с наличен Blend sign са със среден обем на кръвоизлива 50,17 мл спрямо 36,55 мл за тези без Blend sign, като разликата не е статистически значима. Наблюдава се статистически значима разлика по отношение на неправилната форма на кръвоизлива, която е налична при повече пациенти с Blend sign. Друг резултат е, че пациентите с наличен маркер са предимно с лобарен хематом, като тези данни са подобни и на предишни проучвания. Пациентите с наличен Blend sign са със статистически значимо по-висока стойност на тромбоцитите. Възможно е това да се дължи от една страна на самото предположение за поява на знака (наличие на двуетапно кървене, изобразявано с различна атенюацията на компютърно-томографските образи), а от друга страна да е поради включването на тромбоцитната каскада след възникване на кръвоизлива.

## **3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход.**

При 71,4% (n=70) от пациентите се наблюдавахме лош функционален изход при дехоспитализацията, дефиниран чрез модифицираната скала на Ранкин  $\geq 3$ . Подобни резултати са получени и в други проучвания, оценяващи функционалния статус на пациентите след СИХ при дехоспитализация. Обособяването на две групи чрез скалата на Ранкин се определи въз основа на

това дали пациентите остават независими в своите ежедневни активности или не. В литературата са налични и проучвания, при които се приема пациентите с лош изход да са със стойности по модифицираната скала на Ранкин  $\geq 4$ . Така дефиниран лошият изход в тях се наблюдава между 56,7 и 75,2% (26, 328). При разпределение на пациентите с така дефиниран лош изход ( $mRS \geq 4$ ) в нашата популация биха попаднали 56,1% от пациентите. В сравнение с множество други проучвания с критерии  $mRS \geq 3$ , лош функционален изход се наблюдава при по-висок процент пациенти в тях. В няколко проучвания като разграничаващ инструмент за изхода от заболяването е използвана Скала за изхода по Глазгоу (Glasgow outcome scale). Авторите, които са я използвали са посочили, че лош функционален изход се среща между 57,5 и 67% от пациентите. В заключение се потвърждават научните данни, че спонтанната интрапаренхимна хеморагия е сериозно заболяване с висок процент на инвалидизация. При анализа на данните се установи, че по-високата възраст е независим прогностичен белег за лош функционален изход. Тези резултати са сходни с множество други проучвания. Скорошен мета-анализ също потвърди напредналата възраст като рисков фактор за лоша прогноза след СИХ. Съществуват и проучвания, които не са установили възрастта като независим предиктор за лош функционален изход при дехоспитализацията. Различните резултати е възможно да се дължат на разлики в методологията, както и на географски и социално-икономически фактори. Така например по-дългата продължителност на живота в развитите страни и склонността в развиващите се страни да се наблюдават по-млада възраст за рисковите фактори за СИХ като неконтролирана хипертония и захарен диабет, е друго възможно обяснение. В нашето проучване се установи, че полът не влияе на изхода от заболяването. Тези резултати са сходни и при други проучвания. Една студия е установила, че женският пол е свързан с лош функционален изход след СИХ и е изказана хипотезата, че жените са склонни да имат по-силен възпалителен отговор при някои заболявания, което да доведе до по-лош функционален изход. Според друго проучване зависимостта на пола с изхода след СИХ може да се дължи на някои социални фактори. Така например жените обикновено надживяват мъжете и е по-вероятно да живеят сами в по-късните си години. От друга страна авторите на проучване са установили, че жените може също така да имат по-малък достъп до медицински грижи и рехабилитационни услуги.

Връзката между различни сърдечно-съдови рискови фактори и функционалния изход след СИХ е била проучвана в множество предишни студии. В нашето проучване артериалната хипертония, захарния диабет и наличието на предсърдно мъждене се срещат по-често при пациентите с лош функционален изход, но тази разлика не е статистически значима. Подобни резултати са били получени и от други автори. Не установихме зависимост между затлъстяването и лошия функционален изход, дори се наблюдава тенденция то да е по-често срещано при пациенти с добър функционален изход. Подобни резултати са получени и в други проучвания. Не се установи асоциация между приема на алкохол и лошия функционален изход, което

отговаря на данни от литературата. Не се откри връзка и между приема на антихипертензивни, антиагрегантни и антикоагулантни медикаменти спрямо функционалния изход след СИХ. Подобни резултати са получени и в предишни проучвания. По отношение на сърдечно-съдовите показатели – систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане и сърдечна честота не се установи зависимост с функционалния изход при дехоспитализацията. Такива резултати са получили и други автори. В друго проучване е установено, че първоначалното високо систолно артериално налягане е свързано с неврологично влошаване след СИХ при дехоспитализация. Danovska et al. са установили, че повишеното диастолно артериално налягане е свързано с лош функционален изход 1 месец след СИХ. В една студия, включваща пациенти с малкомозъчен кръвоизлив е показано, че по-високите стойности на сърдечната честота са свързани с лош функционален изход.

Първоначалната клинична тежест на кръвоизлива, оценена чрез GCS и NIHSS, е от водещо значение за функционалната прогноза на пациентите. Доказателство за това е включването на тези две скали в множество прогностични модели след СИХ. В нашето проучване се доказва, че по-ниските стойности на GCS са свързани с лош функционален изход. Множество други студии са доказали, че оценката по GCS може да се използва както за прогноза на болничния функционален изход, така и за тримесечна функционална прогноза, шестмесечна функционална прогноза и едногодишна прогноза след прекаран СИХ. В нашето проучване се установи, че по-високите стойности по скалата NIHSS са свързани с лош функционален изход. Gui-Nv et al. са заключили, че колкото по-голяма е стойността по NIHSS, толкова по-вероятно е пациентите със СИХ да имат разширяване на хематома – един от най-сигнификантните белези за лош функционален изход. В друго проучване сред пациенти със СИХ е установено, че повишеният резултат от NIHSS скалата при приемането оказва негативно влияние върху функционалния изход при дехоспитализация. След модифицирането на оригиналната ICH score скала, с включена оценката по NIHSS, е установено, че тя е с по-добри показатели по отношение на 30 дневната прогноза след кръвоизлива. Авторът на проучването е установил, че скалите GCS и NIHSS са значими фактори в едномерните анализи, като оценката по NIHSS, но не и по GCS, е независим предиктор както за смъртността, така и за добрия изход след 30-дневния период на проследяване при пациентите след СИХ. Като причина за това е посочено, че чрез NIHSS се измерва не само нивото на съзнание, но и неврологичния дефицит. Weimar et al. са я интегрирали в своя модел за функционална прогноза на пациенти със СИХ. В хода на разработване авторите на модела са установили, че единствено възрастта и оценката по NIHSS остават независими предиктори за пълното възстановяване след 100 дни при некоматозни пациенти, приети в рамките на шест часа след СИХ. В една студия със 156 пациенти е установено, че скалата NIHSS корелира с функционалния изход и смъртността на 30 ден и на 3-тия месец от хеморагията. Друго проучване е интегрирало оценката по NIHSS в създаването на модел за дългогодишна прогноза при пациенти след СИХ и е

показало, че моделът има повишена прогностична валидност с намаляване на объркването от ограниченията от фактора грижи за пациентите, което го прави полезен инструмент за оценка на тежестта при пациенти със СИХ след едногодишен период. Проучване сред българска популация пациенти е установило, че скалите GCS и NIHSS корелират с тежестта на клиничния изход при пациенти със СИХ след 30 дни от настъпване на заболяването. Скоросен мета-анализ потвърди връзката на тежестта на кръвоизлива, оценена чрез NIHSS и нивото на съзнанието, оценено чрез GCS, като независими предиктори за лош функционален изход. В нашето проучване се установи, че пациентите с по-високи стойности по скалата ICH score имат над 3 пъти по-голям вероятност за лош функционален изход. Въпреки че скалата е разработена да прогнозира 30-дневната смъртност след прекаран СИХ, тя се използва и в множество проучвания, изследващи функционалния изход на заболяването. В проучване сред 70 пациенти със СИХ е установено, че ICH score е независим предиктор за ранно неврологично увреждане. В друго проучване е установено, че по-високият резултат по ICH score корелира с по-висок резултат по модифицираната скала на Ранкин. В студия при 89 пациенти е установено, че ICH score оценен на 24-тия час след хоспитализацията дава по-успешна прогноза по отношение на смъртността и лошия функционален изход (30). Множество други проучвания са установили, че освен краткотрайна, ICH score може да определи и едно-, три-, шест- и дванайсетмесечна прогноза след прекаран вътремозъчен кръвоизлив.

По отношение на лабораторните показатели при приемането в нашето проучване се установи, че повишеният брой на левкоцитите е независим прогностичен белег за лош функционален изход. В някои проучвания е установено, че броят на левкоцитите е свързан с по-висок риск за ранно неврологично влошаване след СИХ и лош функционален изход. Behrouz et al. установяват, че по-високите стойности на левкоцитите при приемането са свързани с по-тежък СИХ, оценен чрез намалено ниво на съзнанието и наличието на пробив във вентрикулната система. Въпреки това авторите не са открили връзка с лошия функционален изход при изписването. При анализа на 423 пациенти със СИХ е показано, че промените в броя на левкоцитите на 72-ия час след приемането предсказват по-добре краткосрочните и дългосрочните функционални резултати след СИХ в сравнение с тези при хоспитализацията. Мета-анализ при 6417 пациенти е заключил, че първоначалният брой на левкоцитите е значимо свързан с по-лоши общи (OR = 1,13, 95% CI 1,05-1,21, P = 0,001), краткосрочни (OR = 1,20, 95% CI 1,05-1,38, P = 0,009) и дългосрочни функционални резултати (OR = 1,12, 95% CI 1,04-1,20, P = 0,004) при пациенти след СИХ. В друго проучване обаче е установено, че след контролиране на други фактори, определящи изхода от заболяването, включително възраст, начален обем на хематома и оценка по GCS, левкоцитозата не прогнозира самостоятелно лоша прогноза за СИХ. Механизмите, по които левкоцитозата е свързана с неблагоприятен ефект върху мозъка, се дължат най-вероятно на връзката ѝ с възникването на мозъчен оток. Една от теориите, използвани за

обяснение на мозъчния оток е, че натрупването на левкоцити води до повишена пропускливост на съдовете, докато при друга теория мозъчният оток, причинен от левкоцитите, е следствие на пряко увреждане на мозъчната тъкан чрез оксидативен стрес. Увреждащият ефект на левкоцитозата върху мозъка може да се обясни и с левкоцитните подгрупи. Едно скорошно проучване показва, че различните левкоцитни подвидове имат противоположен ефект върху разширяването на кръвоизлива. Изследователите са установили, че по-високият брой неутрофили е свързан с намален риск от разширяване на хематома, за разлика от броя на моноцитите, който корелира с по-висок риск от разширяването му. Тази констатация предполага, че различните подгрупи левкоцити имат различен ефект върху обема на СИХ, а оттам и различен ефект върху смъртността. В нашата извадка от пациенти се установи, че високият брой на тромбоцитите е независим рисков фактор за лоша функционална прогноза. В световната литература проучванията, свързани с броя на тромбоцитите са показали противоречиви резултати. Така например сходни резултати като тези в нашата популация са получени сред 80 пациенти със СИХ, при които е установено, че първоначалният брой на тромбоцитите корелира с тежестта на мозъчния оток след СИХ и повишаването на броя им е белег за влошаването на отока. Авторите са посочили, че връзката на броя на тромбоцитите, както с ранния обем на отока, така и с нарастването му през първите 5 дни предполага, че фактори, получени при агрегацията на тромбоцитите, са отговорни за възникването му. Един такъв фактор е съдовият ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF), който се освобождава от гранулите на тромбоцитите при агрегация. Тромбинът предизвиква освобождаването на VEGF от тромбоцитите, а VEGF от своя страна води до активиране на тромбина в цикъл, водещ до ретракция и хиперпропускливост на ендотелните клетки, пролиферация, ангиогенеза и секреция на фактори, участващи в каскадата на коагулацията. По този начин взаимодействието на VEGF и тромбина осигурява механизъм за увеличаване на пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера (КМБ) в допълнение към възпалителния процес и директната клетъчна токсичност. Друго проучване е установило връзка между перихематомния оток и повишения брой на тромбоцитите. Авторите са предположили, че наличието на нискостепенна консумираща коагулопатия от масивното освобождаване на прокоагулантен тъканен фактор води до по-висок брой тромбоцити, но с нарушена функция. Множество други проучвания не са установили връзка между броя на тромбоцитите и лошия функционален изход след СИХ. Съществуват и данни, че ниският брой на тромбоцитите е свързан с разрастване на хематома. Авторите са посочили, че високият брой на неутрофилите е свързан с разширение на кръвоизлива и увреждането на кръвоносните съдове, причинено от неутрофилите, може да бъде медирано от тромбоцитите. Взаимодействието между неутрофилите и тромбоцитите може да играе различна роля в съдовото възпаление на различните етапи на СИХ. В друго проучване е установено, че броят на тромбоцитите не корелира с разрастването на хематома, но такава роля

е отредена на отношението на лимфоцитите към тромбоцитите. В още едно проучване е установено, че броят на тромбоцитите не влияе на функционалния изход след 90 дни при пациенти със СИХ. В противоречие на тези резултати са данните от скорошно проучване сред 3262 пациенти със СИХ, което е установило, че повишеният брой на тромбоцитите е свързан дори и с намаляване на смъртността. Авторите са открили критична стойност на тромбоцитите от  $194 \times 10^9$ . Под тази стойност при всяко увеличение на броя на тромбоцитите с 10 единици, смъртността на пациентите със СИХ намалява с 10%. Интересен е фактът, че когато броят на тромбоцитите надхвърля  $194 \times 10^9$ , рискът от болнична смърт при СИХ не показва значимо намаляване с понататъшното увеличаване на стойностите на тромбоцитите. Авторите са заключили, че ако броя на тромбоцитите се увеличи до  $194 \times 10^9$ , това може да играе роля на независим протективен фактор за пациентите със СИХ. Друго проучване сред пациентите с малкомозъчна хеморагия е установило, че броят на тромбоцитите е значимо по-нисък при пациентите с лош функционален изход. Противоречивите резултати от проучванията, изследващи лошия функционален изход и смъртността при пациенти със СИХ и връзката им с тромбоцитите, е възможно да се дължат не толкова на влиянието на абсолютния брой на тромбоцитите, а на тяхната нарушена функция и различните им субпопулации. Така например проучване при 95 пациенти след СИХ е установило, че смъртността не е свързана с абсолютния брой на тромбоцитите, а със специален субклас от активирани с колаген и тромбин тромбоцити („покрити“ тромбоцити). При здрави контроли нивото на „покритите“ тромбоцити представлява 32% от цялата тромбоцитна популация. Проучване е установило, че пациентите със СИХ имат значително по-ниски нива на „покрити“ тромбоцити скоро след хеморагичния инцидент в сравнение със здравите контроли, като тези нива са в обратна корелация с размера на кръвоизлива. Друго проучване на същия авторски колектив е разпределило пациентите в три групи. В групата с най-ниски стойности на „покритите“ тромбоцити смъртността е най-висока и обратно – тя е най-ниска в групата с високи стойности на „покритите“ тромбоцити. Интересен е фактът, че общият брой на тромбоцитите не се различава в трите групи. Необходими са допълнителни изследвания върху голяма група пациенти, оценяващи не само общия брой тромбоцити, но и някои техни специфични морфологични характеристики, за да се верифицира връзката между тромбоцитите и функционалния изход след СИХ. Друг маркер от лабораторните показатели, който се оказва асоцииран с лош функционален изход е повишената стойност на RDW. Няколко проучвания са установили връзка на повишените стойности на RDW с разрастването на хематома. В основата на тези резултати авторите са посочили връзката между СИХ и възпалението. Според тях RDW може да има роля в патогенезата чрез възпалението. Възможните механизми могат да включват факта, че по-високите нива на RDW могат да отразяват подлежащо възпалително състояние, което е свързано с лоши резултати за пациентите. Установено е, че възпалителните цитокини потискат създаването на

еритроцитите и следователно увеличеното количество незрели еритроцити може да води до по-високи нива на RDW. Освен за разрастването на хематома други проучвания са установили, че високите стойности на RDW са свързани с по-лоша 3-месечна прогноза след прекаран СИХ. От друга страна няколко проучвания са установили, че високите стойности на RDW са свързани и с повишена смъртност 30 дни след прекаран СИХ. Достъпността и рутинното изследване позволяват RDW да бъде използван като важен маркер за лоша прогноза при пациенти със СИХ. В нашето проучване се установи, че отношението на RDW към тромбоцитите (RPR) има значение за прогнозирането на заболяването. Пациентите с по-ниски стойности на RPR са с по-голяма вероятност за лош функционален изход. Няколко други проучвания са намерили връзка между показателя и прогнозата на пациентите, прекарвали СИХ. Lehman et al. са установили, че пациенти със стойности на RPR < 0.06 имат по-малка вероятност за летален изход. Авторите на проучването не са посочили отделно стойности на RDW и броя на тромбоцитите, като са отбелязали само, че нито медианната стойност на RDW, нито тази за броя на тромбоцитите показват значима разлика между преживелите и непреживелите с дълбоко разположена СИХ (съответно  $p = 0,2$  и  $p = 0,07$ ). В нашето проучване стойностите на тромбоцитите при пациентите с лош функционален изход са статистически значимо по-високи от тези на пациентите с добър изход, което би обяснило разликата в резултатите. От друга страна при разпределение на пациентите на преживели и починали не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи по отношение на стойностите на тромбоцитите, RDW и RPR. Друго обяснение на разликите в резултатите е, че в проучването на Lehmann 69% от пациентите са били с анемия, която е била свързана с повишена смъртност, докато при нас средните стойности на хемоглобина в групите разпределени и по функционален изход, и по смъртност са с нормални стойности. Suprasanna et al. са установили, че повишената стойност на RPR е свързана с разширяване на хематома. В тяхното проучване стойността на тромбоцитите при пациентите с прогресия е значимо по-ниска, спрямо тези без промяна и без разширение на хематома, обратно на резултатите получени в нашето проучване. Други автори установяват, че повишените нива на RPR са свързани с повишен риск от 30-дневна смърт при пациенти със СИХ, без да са посочили отделно стойности на RDW и броя на тромбоцитите. Различните резултати от проучванията потвърждават необходимостта от допълнителни изследвания, които да включат хомогенни извадки от пациенти и по-прецизен анализ на основните лабораторни показатели.

В нашето проучване се установи, че високите стойности на кръвната захар при хоспитализацията са свързани с лош функционален изход. Резултатите са сходни с множество други проучвания, на връзката между стойностите на кръвната захар и изхода след СИХ. Qureshi et al. са установили, че повишените стойности на глюкозата са свързани с риск повече от два пъти за разширяване на хематома и риск повече от 1,25 пъти за разширяване на отока. Мета-анализ на 16 проучвания е установил връзка между повишените стойности на кръвната

захар и лошия функционален изход след СИХ. В друга студия, пациентите с високи стойности на кръвната захар са имали по-лош функционален изход, но оценката на глюкозата не е попаднала в крайния предиктивен модел. Appelboom et al. са установили, че високите стойности на кръвната захар са свързани с по-голям размер на хематома, но не оказват роля върху функционалния изход след СИХ. Друго проучване е установило, че повишените стойности на кръвната захар са свързани само с късно неврологично увреждане, но не и с ранно такова при пациенти след СИХ. Една студия е открила връзка между наличието на диабет и най-високите стойности на кръвна захар измерени в болницата, но не е била наблюдавана асоциация между диабета и функционалния изход три месеца след кръвоизлива. Причина за това е, че болничната хипергликемия след СИХ може да се дължи на повишаване на стойностите на катехоламините, глюкагона и кортизола в рамките на физиологичния стресов отговор на организма и това колерира с нашите резултати. Въпреки доказателствата за различните причини довели до повишени стойности на кръвната захар при пациенти след СИХ, световните консенсуси препоръчват поддържането на нормогликемично състояние на пациентите с цел подобряване на функционалния изход.

Резултатите от проведения КТ на глава в нашата популация пациенти показва, че първоначалният обем на кръвоизлива е независим рисков фактор за лоша прогноза. Множество други проучвания са установили, че от всички невроизобразяващи прогностични маркери, изходният обем на хематома остава най-мощният показател за прогнозиране както на краткосрочния, така и на дългосрочния изход. В доказателство на това, обемът на хематома е внедрен в редица прогностични модели, оценяващи както функционалния изход след хеморагията, така и смъртността. Едно проучване е установило, че големият обем на СИХ (над 25 мл) е свързан с по-лоши резултати при изписването и след 30-дневния период. Друго изследване е показало, че обемът на хематома по-малък от 30 мл се свързва с благоприятни функционални резултати, а по-големият от 30 мл обем е независим предиктор на болничната смъртност. От друга страна две проучвания са установили, че първоначалният обем на хематома няма връзка, както с ранното неврологично увреждане, така и с разширяването на хематома. Според авторите тези резултатите се дължат на различния контингент включени пациенти, както и на това, че невроизобразяването е направено прекалено рано и не е било взето под внимание разрастването на хематома. Скорошни данни показват, че първоначалната оценка на неврологичния дефицит, оценен чрез скалата NIHSS, отразява едва 14% от функционалния резултат при изписване при по-големи по обем хематоми и 30% при по-малки по обем хематоми. От една страна ефекти като разширяване на хематома, перихематомния оток, исхемията и възпалението, токсичните ефекти, свързани с кръвта и хидроцефалията могат да причинят вторично влошаване на състоянието на пациентите, а от друга - събития след приемането, свързани с необходимостта и продължителността на интензивните медицински грижи (включително нежелани ефекти като

респираторни инфекции) и ефективността на рехабилитацията вероятно допринасят за обяснението на несъответствието между първоначалната неврологична оценка при приемането, обема на хематома и функционалния резултат.

По отношение на формата на кръвоизлива в нашето проучване се установи, че неправилната форма е свързана с лош функционален изход след изписването. Редица други проучвания са доказали връзката между неправилната форма и разрастването на хематома, белег свързан с лошия функционален изход. *Blasquiere et al.* са открили независима връзка между неправилната форма и разширяването на кръвоизлива с чувствителност 0,69 (0,59-0,78) и специфичност 0,46 (0,40-0,53) в извадка от 356 пациенти. По подобен начин в ретроспективна едноцентрова кохорта от 1029 пациенти е установено, че неправилните граници на кръвоизлива са независимо свързани с разширяването му (OR 1,72; 95 CI, 1,07-2,76; P=0,02) с чувствителност и специфичност съответно 0,66 и 0,56. В друго скорошно изследване при 782 пациенти със СИХ е установено, че неправилната форма е свързана с лош функционален изход и повишена 90-дневна смъртност. От друга страна съществуват и няколко проучвания, които не са установили връзка между формата на кръвоизлива и неговото разширяване. Допълнителни проучвания върху големи извадки пациенти биха потвърдили ролята на формата на кръвоизлива за функционалния изход на пациентите. При обработката на нашите данни установихме, че пробива във вентрикулната система е свързан с лош функционален изход. Множество други студии са установили сходни резултати. В голямо международно проучване сред 2598 души със СИХ е установено, че пробивът във вентрикулната система е независим прогностичен фактор както за ранно, така и за късно неврологично увреждане. Няколко проучвания доказват, че пробивът е свързан с лош функционален изход при изписване от болницата след прекаран СИХ. Освен лоша краткосрочна прогноза, пациенти с хеморагия с пробив във вентрикулната система имат и лоша дългосрочна прогноза. От друга страна проучване сред 1498 пациенти не е установило, че пробивът във вентрикулната система е лош 90-дневен прогностичен маркер. От специфичните невроизобразяващи КТ маркери в нашето проучване установихме, че *Satellite sign* е значим рисков фактор за лош функционален изход. Нашите резултати са сходни с няколко проучвания, които са установили връзка между *Satellite sign* и разрастването на хематома. Друго проучване е установило връзка между наличието на *Satellite sign* и кръвоизлив с пробив във вентрикулната система. Скорошен мета-анализ е установил, че *Satellite sign* показва умерена чувствителност и специфичност за прогнозиране за разрастване на хематома при пациенти със СИХ. Авторите са посочили, че са необходими допълнителни анализи, за да се проучи стойността му в клиничната практика. В допълнение проучване, свързано с независима валидация на специфичните КТ белези за функционална прогноза при пациенти със СИХ е установило, че *Satellite sign* е независим предиктор за разширяване на кръвоизлива, но в многомерния анализ не е показал значимост. Един

прогностичен модел, свързан с невроизобразяващи и клинични белези на пациенти със СИХ, не е установил връзка на Satellite sign с лошата прогноза на пациентите. По отношение на останалите специфични маркери не се установи връзка с лошия функционален изход в многомерния анализ, включващ различни клинични, лабораторни и КТ находки в нашето проучване.

Въпреки че установихме множество клинично-демографски, лабораторни и КТ маркери като независими предиктори за лоша прогноза, стъпковият регресионен анализ сведе модела до четири показателя – стойностите на NIHSS, GCS, RDW и наличието на неправилна форма на хематома. От тях значими останаха само оценката по NIHSS и неправилната форма на хематома. Скалата NIHSS показва силна и ясна връзка с изхода от заболяването, като се установи, че по-високите стойности по NIHSS са силно свързани с по-висока вероятност за лош изход от СИХ. Това е доказателство за най-голямата ѝ тежест по отношение за прогнозата на пациентите. Другият прогностичен фактор от модела е наличието на неправилна форма на кръвоизлива. Тя също играе значителна роля като показва, че пациентите с неправилна форма са много по-склонни да имат лош функционален изход. В многомерния модел попаднаха още стойността на RDW и оценката по GCS. Въпреки че GCS е важен клиничен инструмент за оценка на съзнанието, в този набор от данни тя не показва силна връзка с лошия изход от заболяването след коригиране на другите фактори. В заключение, стъпковият регресионен модел подчертава оценката по NIHSS и неправилната форма на хеморагията като най-надеждни предиктори за лош функционален изход, което позволява моделът да се съсредоточи върху тези критични променливи. Други фактори, като RDW и оценката по GCS, не показват статистическа значимост, но са запазени в модела поради потенциалното им клинично значение. Скорошен консенсус потвърди тезата, че на този етап не съществува единичен маркер, който е достатъчно чувствителен и специфичен за прогнозируемост след СИХ. По отношение на останалите маркери са необходими допълнителни проучвания, за да се установи тяхната роля в комплексната оценка на пациентите.

За да анализираме по-обстойно специфичните КТ маркери ги включихме в индивидуален модел, без други клинични и лабораторни предиктори. Satellite sign се потвърди като независим предиктор за лош функционален изход както в едномерния, така и в многомерния регресионен анализ. Въпреки че останалите КТ предиктори не показаха независима статистическа значимост за лош функционален изход, при включването им в многомерен регресионен анализ се установи, че маркерите Island sign и Swirl sign попадат в модела, което показва ролята им при прогнозирането. В литературата са докладвани няколко мета-анализа, свързани с оценката на определен КТ маркер като предиктор за разрастване на хематома и лош функционален изход, но проучванията, които са анализирали едновременно няколко КТ маркера в една и съща популация са малко. Cai et al. са изследвали Black hole sign, Swirl sign, Blend sign и Island sign. Авторите са посочили, че четирите образни маркера не могат да предскажат разрастването на хематома, което е свързано с ограничена чувствителност,

висока специфичност и добра точност. Тези резултати са предположили, че КТ маркерите все още не са подходящи за бързо идентифициране на пациенти със СИХ и висок риск от разрастване на хематома. Друго проучване сред 1498 пациенти със СИХ е включило множество КТ маркери за оценка на прогнозата на пациентите. Авторите са заключили, че единствено хиподенсностите, Black hole sign и Island sign могат да предскажат лошия функционален изход 90 дни след съдовия инцидент. Резултатите от още едно проучване показват, че всички КТ маркери са по-чести при пациентите, починали в рамките на 30 дни след СИХ, като единствените независими прогностични фактори са „неправилни граници на хематома“ (OR=4,54, 95%CI=1,63-12,66, p=0,004) и Satellite sign (OR=2,49, 95% CI=1,07-5,75, p=0,034). В студия сред 682 пациенти със СИХ е установено, че всички ранни КТ маркери са свързани с лош изход. При многомерния анализ обаче само изходният обем на хематома се оказва независим предиктор за лош функционален изход и смъртност. Друго проучване е изследвало комбинацията от няколко КТ белега и влиянието им върху изхода на заболяването. Авторите са заключили, че наличието на какъвто и да е маркер има висока чувствителност (90%; 95%CI, 79%-97%) за предсказване на разрастването на хематома, но ниска специфичност (21%; 95% CI, 12%-32%). В допълнение липсата на какъвто и да е маркер би променила вероятността за разрастването на хематома от 41% на 25%. Специфичността за прогнозиране на разрастването на хематома леко нараства с броя на наличните КТ маркери. Въпреки това комбинациите от 2 до 6 положителни КТ маркера имат ниска чувствителност по отношение на разширението на хематома (6-22%). Всичко това доказва, че КТ маркерите могат да влязат в съображение по отношение на прогнозирането, но в комбинация с други клинични и лабораторни параметри. Необходими са допълнителни проучвания, включващи подобрена методология и унифицирана дефиниция, за определянето на най-значимите КТ маркери.

#### **4. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали**

В нашата популация при 31,6% от пациентите настъпи летален изход в рамките на болничния престой. В проучвания сред американска, европейска и китайска популация болничната смъртност варира между 13,7% и 24%. Скорошно румънско проучване сред пациенти със СИХ е изчислило летален изход от 44,8%. В проучванията от развиващите се страни е докладван леталитет 30,6-35,6%. Данните потвърждават как различни методологични, социал-демографски и икономически фактори влияят върху болничната смъртността след СИХ. Сходни са резултатите, оценяващи смъртността 1 месец след прекарания съдов инцидент. Различните проучвания са посочили стойности между 12,8% и 45,2%. Проучване сред българска популация пациенти е установило, че при 29,5% от пациентите е настъпил летален изход 1 месец след прекаран СИХ. Друго проучване сред гръцка популация е изчислило смъртност от 31,9%. Резултатите от тези проучвания потвърждават СИХ като изключително сериозно заболяване с висок леталитет.

По отношение на клинично-демографските характеристики на пациентите се установи, че починалите са по-възрастни от преживелите, с гранична статистическа значимост по отношение на възрастта. Въпреки че тя се приема като рисков фактор за лоша прогноза след СИХ, в световната литература резултатите по отношение на смъртността са противоречиви. Има няколко проучвания, които не са установили възрастта като рисков фактор за болнична смъртност, докато повечето показват, че по-напредналата възраст е рисков фактор за летален изход след СИХ. В допълнение важноста на възрастта по отношение на смъртността след СИХ се потвърждава и от факта, че множество прогностични скали са я включили в оценката на пациентите. По отношение на придружаващите сърдечни заболявания се установи, че пациентите с анамнеза за артериалната хипертония имат по-ниска смъртност в сравнение с тези без хипертония. Резултатите са сходни с други проучвания. Javalkar et al. са посочили, че артериалната хипертония (OR 0,76, 95% CI 0,72-0,81, P < 0,001) се свързва с намалена смъртност при СИХ. Според авторите пациентите с анамнеза за хипертония са имали по-добре контролирано кръвно налягане от тези, които са диагностицирани с хипертония за първи път. В друго проучване сред 204 механично вентилирани пациенти след СИХ е установено, че анамнезата за хипертония е протективен фактор за смъртност. Въпреки че точният механизъм е неизвестен, според авторите антихипертензивните лекарства могат да осигурят фармакологичен защитен фон за ограничаване на разширяването на кръвенето. Подобни резултатите са получени в още едно проучване, което е установило, че анамнезата за артериална хипертония е протективен фактор за смъртност, но не влияе на функционалния изход след изписване. Няколко проучвания са установили, че артериалната хипертония не е прогностичен рисков фактор за смъртност след СИХ. От друга страна Nevesi et al. отбелязват, че нелекуваната артериална хипертония е независим рисков фактор за болнична смъртност след СИХ. Една от причините е, че нелекуваните пациенти с хипертония имат и други подлежащи нелекувани заболявания, които допринасят за повишената смъртност. В нашето проучване се установи, че приемът на антиагреганти и антикоагуланти не е рисков фактор за смъртност. Подобни резултати са получени и в други проучвания. Някои анализи са установили, че приемът на антиагреганти и антикоагуланти е свързан с повишен риск от смъртност след СИХ. Мета-анализ сред 92 923 пациенти със СИХ ги е сравнил по отношение на приема на антиагреганти. Резултати са показали, че пациентите приемащи антиагреганти са имали по-голям първоначален обем на хематома, по-голям риск от развитие на нарастване на хематома, както и по-лош функционален изход и повишена смъртност 3 месеца след заболяването. Друг мета-анализ е установил, че приемът на варфарин е свързан с по-голям обем на хематома, повишена честота на нарастване на хематома и по-висока смъртност в сравнение с пациенти, които не са приемали варфарин. Според многонационален анализ обема на хематома, разрастването му, както и 90-дневната смъртност и функционалния изход не се различават спрямо вида на приемания антикоагулант. В допълнение голям ретроспективен

анализ сред 141 311 пациенти е установил, че сред болните със СИХ употребата на директни орални антикоагуланти или варфарин е свързана с по-висока болнична смъртност в сравнение с липсата на прием на антикоагуланти. Употреба на директни орални антикоагуланти в сравнение с предишната употреба на варфарин е свързана с по-нисък риск от болнична смъртност. От друга страна скорошно голямо проучване не е установило връзка между смъртността след СИХ и предишната употреба както на новите перорални антикоагуланти, така и на употреба на антитромботици (OR 1,34, 95% CI 0,44-4,05, P = 0,606). Разликата в резултатите може да се дължи на различни причини като броя включени пациенти, методологията на различните проучвания, процента на употреба на медикаментите в различните популации болни, както и придържането към лечението. Необходими са допълнително изследвания, които да дадат повече ясното по проблема.

По отношение на скалите за оценка на тежестта на кръвоизлива се установи, че по-ниските стойности на GCS са свързани с по-голям риск за болнична смъртност. Нашите резултати съответстват на множество други проучвания, които са установили, че скалата може да прогнозира както болничната смъртност, така и 30-дневна смъртност. Важността на скалата се потвърждава и от факта, че тя е част от множество прогностични модели за смъртност след СИХ. В нашето проучване се установи, че тежестта на неврологичната симптоматика също корелира със смъртността. Колкото по-високи са стойностите по скалата NIHSS, толкова рискът за смъртност е по-висок като резултатите съответстват на световната литература. Освен за болнична смъртност, скалата NIHSS се използва като маркер и за по-дългосрочна прогноза при пациенти след СИХ. В нашето проучване се установи, че по-високите стойности на ICH score са свързани с по-голям риск за летален изход. Скалата е създадена за прогноза на смъртност 1 месец след СИХ и е използвана в множество проучвания, които са валидирали нейното приложение. Въпреки това в нашето проучване и в множество други ICH score е прогностичен инструмент и за болнична смъртност.

По отношение на лабораторните показатели се установи, че високите стойности на левкоцитите са свързани с по-голям риск от летален изход. Тези резултати са подобни на други проучвания, оценяващи връзката между левкоцитозата и смъртния изход след СИХ. Механизмите, по които левкоцитозата води до по-висока смъртност са сходни с тези, които я свързват с лош функционален изход след СИХ. В едно проучване е установено, че броят на левкоцитите при приемането е свързан с повишена обща смъртност след СИХ на 90-тия ден. В допълнение средните и максималните стойности на левкоцитите през първата седмица след хоспитализацията на пациентите са показали по-добри предиктивни възможности за 90-дневната смъртност, отколкото броят левкоцити при приема. Мета-анализ, оценяващ броя на левкоцитите като прогностичен фактор при пациенти след СИХ, е установил, че увеличеното количество на левкоцитите при хоспитализация е статистически значимо свързано с общата и дългосрочната смъртност, но не и с

краткосрочната, което може да се дължи на сравнително малкия брой включени проучвания и сравнително голямата хетерогенност сред тях. В допълнение е посочено, че определена чрез гранични стойности левкоцитоза има значителна връзка с по-висока обща и краткосрочна смъртност, но не достига значителна връзка с дългосрочната смъртност, което може да се дължи на малкия брой включени проучвания и различните гранични стойности за левкоцитоза в различните проучвания. Като заключение мета-анализът е обобщил, че първоначалната оценка на левкоцитите би могла да помогне за прогнозиране на смъртността при пациенти със СИХ, но нейната роля трябва да се провери в допълнителни проучвания. Другият лабораторен показател, който установихме като значимо свързан с болничната смъртност е по-високата стойност на кръвната захар. Тези данни са в съответствие с публикациите в световната литература. Още едно проучване е установило увреждащото влияние на високите стойности на кръвната захар след СИХ и пряката му връзка със смъртността. Заключение на друго проучване е било, че хипергликемията се свързва с по-висок риск от смъртност и може да бъде потенциален маркер за прогнозиране на разширяването на хематома. Мета-анализ на 17 проучвания включващи 6527 болни е заключил, че хипергликемията значително увеличава риска от смъртност при пациенти със спонтанен интрацеребрален кръвоизлив (RR=2,36, 95% CI 1,79-3,12). В допълнение в анализа е посочено, че високите стойности на кръвната захар значително увеличават риска, както от краткосрочна смъртност (RR=3,97, 95% CI 2,13-7,43), така и от дългосрочна (RR=1,53, 95% CI 1,14-2,05). Авторите са изчислили, че относителният риск за летален изход за всяко увеличение с 1 mmol/L на нивото на глюкозата е 1,14 (95 % CI 1,06-1,22). Един от механизмите, който може да обясни тази връзка е, че хипергликемията влошава значително степента на остро нарушаване на кръвно-мозъчната бариера в сравнение с нормогликемията. Това предполага, че повишеното ниво на глюкоза в кръвта може да доведе до прохеморагично състояние след мозъчно увреждане и излагане на мозъчната тъкан на прекомерни нива на глюкоза, а то от своя страна до анаеробна гликолиза, натрупване на лактат, тъканна ацидоза, генериране на свободни радикали, освобождаване на възбуждащи аминокиселини, масивен приток на калций и увеличаване на мозъчния оток.

Резултатите от нашето проучване потвърдиха, че по-големият обем на кръвоизлива е свързан с повишената смъртност след СИХ. Този белег е един от най-ранно проучените и широко използваните за определяне на смъртността при пациенти със СИХ. Broderick et al. през 1993 г са заключили, че обемът на интрацеребралния кръвоизлив, в комбинация с първоначалната оценка по GCS е мощен и лесен за използване предиктор на 30-дневната смъртност при пациенти със спонтанен интрацеребрален кръвоизлив. Доказателство за важността му като прогностичен маркер е и фактът, че множество прогностични скали са включили и оценката на обема на кръвоизлива. Не установихме връзка между локализацията на хематома и риска от смъртност, като тези резултати са потвърдени в множество други проучвания. В нашето

проучване се установи, че неправилната форма е свързана с по-голям риск от настъпване на летален изход. Данните съответстват на световната литература като множество анализи са установили сходна връзка. Изместването на срединната линия е друг КТ маркер, който открихме, че се свързва с повишен риск от смърт след СИХ. Множество проучвания също са потвърдили тази връзка. Masotti et al. установяват, че изместването на срединната линия  $> 10$  мм е свързано с краткосрочна прогноза за повишена смъртност. Друго проучване е установило, че изместването на срединната линия с 4 мм е оптимален праг за предсказване на лоша прогноза при пациенти след супратенториална СИХ. В нашата популация се установи, че субарахноидното разрастване на кръвоизлива е свързано с повишен риск за болнична смъртност. Wang et al. в скорошна своя студия при 931 пациенти със СИХ са установили, че субарахноидното разрастване е свързано, както с лоша прогноза, така и със повишена смъртност след един месец, след три месеца и след една година. Други две проучвания не са установили връзка между субарахноидното разрастване и разширяването на хематома. В изследване при 342 пациенти не е установена връзка между субарахноидното разрастване и 30 дневната смъртност след СИХ. В потвърждение на противоречивите резултати скорошен мета-анализ е заключил, че няма достатъчно доказателства за връзката между субарахноидното разрастване, смъртността и лошите функционални резултати при СИХ. Въпреки това съществуват различни механизми, които са свързани с неблагоприятното влияние на субарахноидното разрастване след СИХ. Доказано е, че то се свързва с фебрилитет и е независим предиктор за фебрилитет след СИХ. То може да ускори увреждането на невроните чрез повишените метаболитни нужди и произтичащата от тях хиперемия, което може допълнително да влоши ексцитотоксичността, възпалението и да увеличи мозъчния оток и вътречерепното налягане. От друга страна едно проучване е намерило връзка между субарахноидното разрастване и наличието на ранни епилептични припадъци при пациенти със СИХ. Пристъпите след СИХ могат да доведат до внезапни колебания на кръвното налягане, повишено вътречерепно налягане и увреждане на невроните поради повишените метаболитни нужди и независимо се свързват с по-лош изход. Друг възможен механизъм за увреждащото действие на субарахноидното разрастване е, че то може да служи като маркер за крехкост на съдовете и активно кървене в малките съдове около кръвоизлива, което води до разрастване на хематома, особено при пациенти с лобарен кръвоизлив. Необходими са допълнителни проучвания, които да установят ролята на субарахноидното разрастване за прогнозата след СИХ. Друг маркер, който потвърдихме като независим рисков фактор за смъртност след СИХ е пробивът във вентрикулната система. Множество други анализи са оценили ролята му при изготвяне на прогнозата на пациентите. Доказателство за важността на пробива във вентрикулната система по отношение на прогнозата на кръвоизлива е включването на показателя в множество прогностични модели за изхода след СИХ, включително леталния. По отношение на специфичните КТ белези в нашата кохорта се установи, че

Island sign е свързан с по-висок риск за болнична смъртност след СИХ. Маркерът е изследван в множество проучвания и е доказан като предиктор за разширяване на хематома и лош функционален изход. Въпреки че съществуват проучвания, които не са показали маркера като прогностичен белег за лоша прогноза, два скорошни мета-анализа потвърдиха, че Island sign има добра прогностична точност за разширяване на хематома след СИХ и за оценка на функционалния изход. Малко са проучванията, които са изследвали пряко връзката между Island sign и смъртността. В една студия е установено, че Island sign въпреки че не показва по-лоша прогноза след изписването на пациенти след СИХ, се явява като независим предиктор за 30 дневна смъртност след СИХ. Един мета-анализ е заключил, че пациентите с наличен Island sign имат по-голям риск за смърт една година след прекаран СИХ. Освен че установихме Satellite sign като маркер за лош функционален изход, в нашата популация той се доказва и като независими предиктор за повишена смъртност. Подобни резултати са получени и в друго проучване, което е установило, че Satellite sign има връзка както с лошия функционален изход, така и със смъртността след СИХ.

Въпреки че установихме множество клинично-демографски, лабораторни и КТ маркери като независими предиктори за смъртност в многомерния модел, значими останаха само оценките по NIHSS и GCS. Това е доказателство за най-голямата им тежест по отношение на смъртността. В многомерния модел попадна и наличието на артериална хипертония, което също го потвърждава като важен маркер за оценка на смъртността, въпреки че не достига статистическа значимост. По отношение на останалите маркери са необходими допълнителни проучвания, за да се установи тяхната роля в комплексната оценка на пациентите със СИХ и връзката им с изхода при тези болни.

Специфичните КТ маркери бяха включени в индивидуален модел, за да се анализират по-обстойно, без да добавяме други клинични и лабораторни предиктори. Satellite sign и Island sign се потвърдиха като независим предиктор за смъртност както в едномерния, така и в многомерния регресионен анализ. В многомерния анализ като значим предиктор попадна и Swirl sign. Две проучвания са го изследвали и са доказали, че Swirl sign е значим фактор за определяне на 30-дневна смъртност след прекаран СИХ. Необходими са допълнителни проучвания върху голяма популация пациенти за оценка прогностичната роля на специфичните КТ маркери по отношение на смъртността при пациенти със СИХ.

## VI. ИЗВОДИ:

1. Спонтанната интрацеребрална хеморагия е сериозно неврологично заболяване, при което повече от 2/3 от пациентите се дехоспитализират с лош функционален изход, а около 1/3 от пациентите загиват още в болницата.

2. Основният рисков фактор за СИХ е артериалната хипертония.

3. Клинико-демографските фактори - напреднала възраст, по-висока оценка по NIHSS и по-ниска оценка по GCS при приемането се доказаха като независими предиктори за лош функционален изход.

4. Лабораторните данни за по-високи стойности на левкоцитите, кръвната захар, тромбоцитите, RDW и по-ниските стойности на RPR при приемането се доказаха като независими предиктори за лош функционален изход.

5. Невроизобразяващите белези - повишен обем на хеморагията, наличие на неправилна форма на хематома и на пробив във вентрикулната система са независими предиктори за лош функционален изход, самостоятелно и като част от ICH score. Специфичният КТ белег Satellite sign от първоначалното изследване е независим предиктор за лош функционален изход от СИХ. Наличието на Island sign и Swirl sign също допринасят за лошия функционален изход.

6. Комбинираният предикторен модел включващ клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези показва, че по-високите стойности по NIHSS и наличието на неправилна форма на хематома при приемането, са най-значимите независими предиктори за лош функционален изход. По-ниската оценка по GCS и по-високите стойности на RDW при приемането вероятно също имат роля в прогнозата.

7. Нелекуваната артериална хипертония се доказва като независим предиктор за болнична смъртност, докато лекуваната артериална хипертония може да намали риска от болнична смъртност. По-високите стойности по NIHSS, по-ниските стойности по GCS и по-високата оценка по ICH score при приемането също се доказаха като независими предиктори за болнична смъртност.

8. Лабораторните показатели - повишени стойности на левкоцити и на кръвна захар при приемането се доказаха като независими предиктори за болнична смъртност.

9. Невроизобразяващите белези - по-голям обем на хеморагията, неправилна форма на хематома, изместване от срединната линия и субарахноидно разрастване се доказаха като независими предиктори за болнична смъртност. Специфичните КТ белези Satellite sign и Island sign се доказаха като независими предиктори за болнична смъртност. Наличието на Swirl sign също допринася за болнична смъртността.

10. Комбинираният предикторен модел включващ клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези показва, че по-високите стойности по NIHSS и по-ниските по GCS при приемането са най-силните предиктори за болнична смъртност. Наличието на артериална хипертония също играе роля при прогнозата за смъртност.

## **VII. ПРИНОСИ:**

### **1. НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ**

1.1. За първи път в България е извършена комбинирана оценка на различни клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези, които допринасят за лошия функционален изход при дехоспитализация на пациенти със СИХ.

1.2. За първи път в България е извършена комбинирана оценка на различни клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези, които допринасят за болничната смъртност при пациенти със СИХ.

1.3. За първи път в България са използвани специфични КТ белези и е оценена тяхната роля за прогнозиране на лошия функционален изход и болничната смъртност при пациенти със СИХ.

### **2. НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ:**

2.1. Изготви се модел, включващ комбинация от различни клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези, който да прогнозира лош функционален изход след СИХ.

2.2. Изготви се модел, включващ комбинация от различни клинични, лабораторни и невроизобразяващи белези, който да прогнозира болничната смъртност след СИХ.

### **3. МЕТОДИЧНИ (С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР):**

3.1. Потвърдиха се някои рискови фактори за възникване на СИХ.

3.2. Потвърдиха се някои прогностични белези допринасящи за лошия функционален изход и за болничната смъртност след СИХ.

## **СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Публикации в научни списания**

1. **Антова, И.,** Тасков, Д., Топалов, Н., Миланов, И. Компютъртомографски прогностични белези за клиничния изход при пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия. *Българска Неврология*, 2021, 22, 2, 44-49.
2. **Антова, И.,** Топалов, Н., Тасков, Д., Миланов, И. Лабораторни прогностични белези за клиничния изход при пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия. *Българска неврология*, 2021, 22, 3, 97-100.
3. **Antova, I.,** Taskov, D., Milanova, M., Tchorbadjieff, A., Topalov, N., Milanov, I. Predicting in-hospital mortality in Bulgarian patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 2024, /in press/

### **Участия в научни форуми**

**Антова, И.,** Семерджиева, Н., Атанасова, Д., Юруков, М., Тасков, Д., Миланова, М. Лабораторни и компютъртомографски отклонения при пациенти с остра интрацеребрална хеморагия. XXI Национален конгрес по неврология, 2022