

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Изабел Огнянова Антова

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение.....	6
Глава I: Литературен обзор	8
1. Епидемиология	8
2. Рискови фактори.....	10
2.1. Немодифицируеми рискови фактори	10
2.2 Модифицируеми рискови фактори.....	13
3. Патофизиология.....	17
4. Клинична картина.....	21
5. Лечение.....	22
6. Клинико-демографски прогностични белези	26
7. Невроизобразяване	36
8. Невроизобразяващи прогностични белези.....	41
9. Лабораторни прогностични белези.....	55
10. Прогностични модели	75
Глава II: Цели и задачи	82
Глава III: Клиничен контингент, материали и методи	83
1. Клиничен контингент.....	83
2. Методи на изследване	83
2.1 Документални методи	83
2.2. Демографски методи	84
2.3. Клинични методи	84
2.4 Лабораторни методи	85
2.5. Инструментални методи	85
2.6. Статистически методи	86
Глава IV: Резултати	89
1. Резултати на общата група пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия	89
2. Резултати от разпределението на пациентите спрямо някои КТ белези	100

3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход	119
4. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели	132
5. Изготвяне на прогностичен модел за лош изход от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели.....	140
6. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали	144
7. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност, съдържащ клинични, лабораторни и невроизобразяващи показатели	157
8. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели.....	165
Глава V: Обсъждане	168
1. Резултати на общата група пациенти със спонтанна интрацеребрална хеморагия	168
2. Резултати от разпределението на пациентите спрямо някои КТ белези.....	170
3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход	178
4. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали	194
Глава VI: Изводи	204
Глава VII: Приноси	206
1. Научно-теоритични	206
2. Научно-приложни	206
3. Методични (с потвърдителен характер)	206
Глава VIII: Приложения	207
Библиография	212
Списък с публикации	241

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АВМ – артерио-венозна малформация

АГ – антиагрегант

АК - антикоагулант

АН - артериално налягане

АХ – артериална хипертония

БТЕ – белодробен тромбоемболизъм

ВТЕ – венозен тромбоемболизъм

ДАН – диастолно артериално налягане

ДВТ – дълбока венозна тромбоза

ДСА – дигитална субтракционна ангиография

ЗД – захарен диабет

ИВК – интравентрикулен кръвоизлив

КМБ – кръвно-мозъчна бариера

КТ - компютърна томография

КТА – компютърно-томографска ангиография

МРА – магнитно-резонансна ангиография

МРТ - магнитно-резонансна томография

НП – непровокирани пристъпи

ОСП – остри симптоматични пристъпи

ПАВ – психоактивни вещества

ПМ - предсърдно мъждене

САН – систолно артериално налягане

СИХ – спонтанна интрацеребрална хеморагия

СНАДХ – синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон

СЦСЗ – синдром на церебрална солева загуба

СЧ - сърдечна честота

ТИА – транзиторна исхемична атака

ХБН – хронична бъбречна недостатъчност

Ang- 1 – ангиопоетин-1
ARDS – остър респираторен дистрес синдром
CAA – cerebral amyloid angiopathy
CRP – C- реактивен протеин
DALY – загуба на една година пълноценно здраве
G-CSF – фактор стимулиращ колониите на гранулоцитите
GCS – Glasgow Coma Scale
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
ICH score – Intracerebral hemorrhage score
INR – международно нормализирано съотношение
LDL – липопротеини с ниска плътност
mRS – modified Rankin Scale
pCO₂ - парциално налягане на въглероден диоксид
pO₂ – парциално налягане на кислород
RDW – ширина на разпределение на еритроцитите
RPR – съотношение между ширина на разпределение на еритроцити и тромбоцити
rFVIIa - рекомбинантен фактор на кръвосъсирването VIIa
TXA – транексамова киселина
VEGF – vascular endothelial growth factor

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. Постмортално се установява масивен хематом. В съвременното, 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. Скорешни 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.

ГЛАВА I: ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Епидемиология

Според проучване на Global burden of diseases, през 2021г, интрацеребралната хеморагия е била шестата водеща причина за загуба на една година пълноценно здраве (Disability-adjusted life year - DALY) - 75.5 милиона, причинявайки 3.31 милиона смъртни случая в света. От 1990г. насам честотата на интрацеребралните кръвоизливи се е увеличила с 46,1%. В сравнение между 1990 г. и 2019 г. абсолютният брой на СИХ, смъртните случаи и DALYs са се увеличили съответно с 43,0% (41,0-45,0), 37,0% (22,0-51,0) и 25,0% (12,0-36,0), тоест продължава да се наблюдава тенденция за покачване на случаите на СИХ (336).

В последните години се натрупаха много данни по отношение на епидемиологията на спонтанната интрацеребрална хеморагия както в Европа, така и в България. Според мащабен анализ сред 204 държави смъртността в България за СИХ през 2010г. е 1.36 (1.15-1.6) на 1000 души, през 2019г е 1.07 (0.81-1.39) на 1000 души, което представлява намаляване на смъртността с 21,1%. Годишните на живот с пълноценно здраве (DALY), по отношение на СИХ за България през 2010г са 30.9 (26.2-35.9) на 1000 души, а за 2019г са 23.9 (17.9-31.4) на 1000 души, което представлява подобрене с 22,8% (-39,2 -2,5) (123).

Проучване в Норвегия е установило, че между 1995 г и 2012 г заболяемостта и смъртността от интрацеребрална хеморагия не се е променила (69). Друго проучване, оценило тези стойности в периода между 1980 г и 2006 г, също е установило, че заболяемостта не е намаляла (356). Според мета-анализ на Wang et al., включващ 52 проучвания сред 28 държави, по-голямата част от които в Европа, честотата на спонтанните интрацеребрални хеморагии

варира между 8.6/100000 и 161/100000 със средни стойности 29.9 на 100 000 (95% CI: 26,5-33,3) човекогодина. Авторите на мета-анализа са установили най-висока честота в Китай (161/100000), последвана от Япония (52.4/100000) и Гърция (50.3/100000). Гърция има най-високата честота на кръвоизливи в Европа, което може да е свързано с по-възрастното население, включено в анализа и високата честота на придружаващи сърдечни заболявания (180, 255, 369). Според прогноза на Wafa et al. до 2050 г. в Европа случаите на спонтанна интрацеребрална хеморагия, както и смъртността след такъв инцидент, ще нараснат (361). Моделите са изготвени на базата на множество рискови фактори, демографски характеристики на населението и други независими фактори за социално-икономически промени. Изчисленията показват, че до 2050г. броят на новите случаи на интрацеребрален кръвоизлив ще се увеличи с 0,6 %. Ако в страните от ЕС се наблюдават по-лоши здравни тенденции по отношение на социално-икономическите и рисковите фактори свързани с интрацеребрален кръвоизлив, се прогнозира увеличение от 16,7 %, като общият брой на новите страдащи може да достигне 164 хиляди през 2050 г. Обратно, ако държавите следват траекторията на по-добро здравеопазване, се очаква спад от 10 % на случаите на интрацеребрален кръвоизлив. Що се отнася до смъртността, прогнозите показват, че през 2050 г. при 144 хиляди души изходът ще бъде летален, което е увеличение с 8,9% в сравнение с 2019 г. Анализът на Wafa et al. е установил 6261 (5838-6720) случаи на СИХ в България за 2019 г. и е прогнозировал за 2050 г. те да са 4233 (3738-4807), което представлява намаляване с 32,4% (-36% до -28.5%). Проучването е създавало 2 прогностични модела – с по-добра и по-лоша прогноза, като за България за по-добрия модел стойностите са 3874 (3413 – 4433), а за по-лошия 4821 (4244-5478) (361).

2. Рискови фактори

Рисковите фактори за СИХ могат да бъдат разделени на модифицируеми и немодифицируеми. Модифицируемите рискови фактори включват артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, прекомерна консумация на алкохол, понижен общ холестерол и липопротеини с ниска плътност, ниски триглицериди и прием на лекарства, включително антикоагуланти, антиагреганти и симпатикомиметици. Немодифицируемите рискови фактори включват напреднала възраст, мъжки пол, церебрална амилоидна ангиопатия, хронична бъбречна недостатъчност, вродена коагулопатия и етническа принадлежност (22). Проучването INTERSTROKE, включващо 6000 лица в 22 държави по света показва, че хипертонията, тютюнопушенето, съотношението талия-ханш, диетата и високият прием на алкохол представляват 88,1% от основните рискови фактори за СИХ (256).

2.1 Немодифицируеми рискови фактори

2.1.1. Възраст

Според възрастта интрацеребралните кръвоизливи се срещат по-често при хора на средна и напреднала възраст, а при хора под 45 години е рядкост и по-често се касае за структурни аномалии (60, 356). Мета-анализ, включващ 32 проучвания от 2020 г. установява, че честотата на тези съдови инциденти при хора под 45-годишна възраст е 2.37/100 000 човекогодини (95% CI: 1,9-3) (369), което е по-високо от тази от 1.9/100 000 човекогодини (95% CI: 1,6-2,3) в мета-анализ през 2010 г. (356). Резултатите от изследването показват, че честотата на хеморагичния инсулт нараства експоненциално с възрастта, но и намалява след 85 години, което може да се обясни отчасти със смъртността от други заболявания. С напредването на възрастта се увеличава честотата на хипертонията и атеросклерозата, които могат да допринесат за появата на

СИХ. Тези нарастващи рискови фактори са важна причина за бързото увеличаване на честотата на СИХ при възрастни хора на средна и напреднала възраст (368). Настоящият преглед на литературата показва, че възрастовите граници за повишена смъртност и заболяемост варират от 60 до 80 години, като най-често срещаните са от 65 до 70 години. В допълнение към възрастта като определящ фактор за изхода от СИХ, тя оказва и въздействие върху организма по отношение на промените във физиологията, като същевременно увеличава риска от множество хронични здравословни състояния и съпътстващи заболявания, включително артериална хипертония, захарен диабет и антикоагулантно лечение за предсърдно мъждене, които също са рискови фактори за СИХ (55).

Според проучване на Chen et al. най-високата честота на СИХ се наблюдава във възрастовите групи 50-59 и 60-69 години. По-младите пациенти също така са имали сходна краткосрочна смъртност, но по-благоприятни функционални резултати в сравнение с възрастните хора (60).

2.1.2. Пол

Честотата на СИХ при мъжете е по-висока, отколкото при жените, както показват повечето проучвания. Анализи в Гърция, Япония, Китай, Чили, Италия, Хърватия, Испания и Португалия, потвърждават тези данни. Обратно, в изследвания проведени в Германия и Швеция, честотата на СИХ при жените е по-висока, отколкото при мъжете (369). Мета-анализ на Yang et al., обобщаващ резултатите от повече от 30 проучвания от страни с високи и средни доходи потвърждава, че рискът от развитие на СИХ е по-висок при мъжете, отколкото при жените, но и установява сходен риск от смъртност при мъже и жени със СИХ (384).

2.1.3. Етническа принадлежност

Известно е, че етническата принадлежност влияе върху риска от СИХ и повторната му поява. Честотата на инсултите при латиноамериканците и чернокожите е повече от два пъти по-висока от тази при белите хора (190). Според проучване на Rodriguez et al., изследвало расовите и етническите различия в риска от рецидивираща СИХ установило, че чернокожите и латиноамериканските пациенти са изложени на по-висок риск от белите пациенти (294). Няколко години по-късно проучване на Leisure et al. установява, че рискът от повторна поява на СИХ при чернокожите и азиатските пациенти е по-висок от този при белите пациенти (190).

Докато интрацеребралните и субарахноидните кръвоизливи съставляват 15-20% от инсултите при белите, при чернокожите, латиноамериканците и азиатците, той е значително по-висок (20-30%). Смъртните случаи от СИХ, също са много по-често срещани сред хората, които не са от бялата раса (190).

2.1.4. Церебрална амилоидна ангиопатия (САА)

Церебралната амилоидна ангиопатия също е заболяване, свързано с възрастта. При натрупването на амилоид в артериалните съдове се наблюдава загуба на гладкомускулни клетки. Това води до фибриноидна некроза и отслабване на стената на съда, последвано от окончателното му разкъсване. САА се появява предимно в съдовете на церебралния кортекс, лептоменингите и малкомозъчните хемисфери и се свързва с мозъчни кръвоизливи или повърхностна сидероза (135). Фамилната форма на САА се появява в по-ранна възраст и се причинява от мутация в гена на амилоидния прекурсорен протеин (288). Спорадичната форма на САА се характеризира с по-късна възраст на поява и с натрупване на амилоид в кортикалните капилляри, артериите,

артериолите, вените и венулите. Няколко проучвания показват, че при алелите АРОЕ 2 или 4 има по-голям риск от развитие на САА и последваща СИХ (347).

Радиологичната находка за церебрална амилоидна ангиопатия повишава риска както от лобарни кръвоизливи (9), така и от повторни такива (222). Последните проучвания показват, че амилоид- β 40, продукт от разграждането на амилоидния прекурсорен протеин, разрушава перицитите и допринася за повишаването на съдовата пропускливост. Смята се, че хипертоничната ангиопатия и САА са със синергични ефекти и увеличават риска от СИХ и неврокогнитивни увреждания (222).

2.1.5. Вродени и придобити коагулопатии

Коагулопатиите, свързани с вроден (най-вече хемофилия) или придобит (чернодробна недостатъчност, дифузна интравазална коагулация) дефицит на тромботични фактори или тромбоцитопения, могат да причинят или да влошат СИХ (153). В последните години инфекцията с COVID-19 беше свързана с повишен риск от СИХ в резултат на ендотелна дисфункция, дифузна интравазална коагулация и употреба на антикоагуланти (230).

2.2. Модифицируеми рискови фактори

2.2.1. Артериална хипертония

Артериалната хипертония се смята за най-честата причина за спонтанна интрацеребрална хеморагия при пациенти под 70 годишна възраст (222). Известно е, че тя води до липохиалиноза (още позната като артериолосклероза) и дегенеративните промени на пенетриращите артериоли, които от своя страна водят до образуването на т. нар. микроаневризми на Шарко-Бушард в малките артериални съдове, кръвоснабдяващи дълбоките мозъчни структури (3, 394).

Най-често артериолосклерозата засяга съдовете на базалните ганглии, таламуса, мозъчния ствол и ядра на малкия мозък (3, 138).

От 10-те рискови фактора, разгледани в един мета-анализ (артериална хипертония, захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, предсърдно мъждене, тютюнопушене, ексцесивна консумация на алкохол, прием на антикоагуланти, прием на антиагреганти, дислипидемия и предишни ТИА), пациентите с хипертония са с най-висока честота на СИХ, следвани от тези с прекомерна консумация на алкохол и сърдечни заболявания. През 2004 г. честотата на хипертоничната СИХ в Китай е била най-висока – 104.5/1000 души, а през 2000 г. честотата на хипертоничната СИХ в Япония също е достигнала 41.8 на 100 000 души. Честотата на този вид съдови инциденти, при населението на Азия е много по-висока, отколкото в другите континенти, което може да е тясно свързано с високата честота на хипертонията. Хипертонията е най-честият рисков фактор за СИХ, а честотата на СИХ при хипертониците е 28/100 000 души годишно, което е много близо до общата честота на СИХ от 29.9/100 000 души годишно (369).

2.2.2. Антикоагулация и антиагрегация

Антикоагулантите и антиагрегантите, които се използват за лечение на множество хематологични или съдови заболявания, са известен рисков фактор за СИХ. Исторически погледнато, употребата на варфарин се свързва с 8- до 19-кратно повишен риск от СИХ (111, 136). По-новото поколение директно действащи антикоагуланти се свързва със значителен риск от интрацеребрални кръвоизливи (271), но този риск е по-нисък от този, наблюдаван при варфарина и се свързва с по-малки обеми на хематома. Остава спорно дали свързаната с директно действащи антикоагуланти СИХ е свързана с по-ниска смъртност или по-добри резултати в сравнение със СИХ, свързана с приема на варфарин (352).

Наред с по-високата честота на СИХ, пациентите на антикоагулантна терапия страдат и от по-големи хематоми и повишен риск от смъртност (115). Антиагрегантната терапия също допринася за риска от СИХ, който е по-голям при клопидогрел и други средства от тази група, отколкото само при аспирин, но е по-нисък от този при антикоагулантите (222).

Свързаната с антикоагуланти СИХ се различава от тази, дължаща се на други причини поради факта, че често се развива постепенно и коварно в продължение на много часове или дори дни (278). Пациентите с подлежаща коагулопатия са изложени на висок риск от разрастване на хематома за по-дълъг период от време, защото кръвенето само по себе си продължава или се възобновява, след като е спряло (115). Рискът от разрастване на хематома при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К е над 50 % както през първите 6 часа след появата на симптомите, така и след 24 часа. Рискът от летален изход е два пъти по-висок в сравнение с болните, които не приемат подобна терапия. По отношение на хеморагиите, свързани с прием на директни перорални антикоагуланти, пациентите също имат повишен риск за експанзия на кръвоизлива, но той е по-малък в сравнение с този при витамин К антагонисти и прогнозата им е по-добра (9, 184). Приемът на антиагреганти също е предиктор за разрастване на хематома, въпреки че рискът не е толкова голям, в сравнение с риска при пациенти, приемащи антикоагулант (244).

2.2.3. Захарен диабет

Захарният диабет (ЗД) е хронично, тежко метаболитно заболяване, което се характеризира с хипергликемия и последващи микро- и макросъдови усложнения. То е резултат от нарушена инсулинова секреция, както е при ЗД тип 1, или инсулинова чувствителност, както е при ЗД тип 2, или и от двете (92). Въз основа на данните от Глобалното изследване на тежестта на

заболяванията почти 90 % от риска от инсулт може да бъде свързан с модифицируеми рискови фактори, например хипергликемия, хипертония, затлъстяване, бъбречни заболявания и повишени стойности на липидния профил (37). Пациентите със ЗД са изложени на по-голям риск от СИХ (395). Според някои автори ЗД се свързва с по-големи обеми на хематома, а множествена локализация на СИХ е значително по-често срещана при диабетици отколкото при пациенти без диабет. Това най-вероятно е свързано с ангиопатията на малките съдове, предизвикана от ЗД (27).

2.2.4. Други рискови фактори

Употребата на симпатикомиметични средства, като амфетамин и кокаин, може да доведе до СИХ. Фенилпропаноламинът, който преди това е бил открит в препаратите за потискане на апетита и лекарствата за кашлица, увеличава риска от СИХ. Смята се, че преходното свръхфизиологично повишаване на кръвното налягане води до разкъсване на кръвоносния съд (175). Други психоактивни вещества (ПАВ) не са добре проучени, но се предполага, че предизвикват васкулитни промени, отслабване на стената на съда и разкъсването ѝ. Тютюнопушенето, прекомерната консумация на алкохол, диабетът и предшестващите съдови заболявания, като например предшестващ интрацеребрален кръвоизлив или миокарден инфаркт, увеличават риска от СИХ (28). Въпреки че патологичната причина не е ясна, много проучвания са установили защитен ефект на хиперлипидемията върху СИХ и всъщност са докладвали за връзка между ниския серумен холестерол и повишения риск от СИХ (222). Според проучване на Kim et al. продължителността на съня над 8 часа също води до повишен риск от СИХ (177).

Регулирането на рисковите фактори е ключът към предотвратяването и лечението на СИХ, а хипертонията е най-честият и важен модифицируем рисков фактор за появата ѝ. Освен това тютюнопушенето, употребата на алкохол и антикоагулантните лекарства също играят важна роля за възникването на СИХ (2, 56).

Въпреки това честотата на интрацеребралните кръвоизливи и връзката с рискови фактори като хипертония и консумация на алкохол, остава неясна. Мястото на възникване на хеморагията е свързано с различни рискови фактори и различните локализации на кръвоизлива могат да имат важно влияние върху прогнозата му (369).

3. Патофизиология

Кръвоизливите в мозъчния паренхим причиняват първична увреда – незабавна увреда на мозъчната тъкан и вторична увреда – последващи патологични промени, които настъпват в следствие на кръвоизлива (222). Въпреки че спонтанната интрацеребрална хеморагия се смята за еднофазно събитие, напоследък тя се разглежда като динамично състояние с няколко последователни фази:

1. Първоначална екстравазация на кръв (първично увреждане) в мозъчния паренхим и механична компресия:

- уврежда се околната нервна тъкан и нейните сигнални пътища, в следствие на което се наблюдава съответен неврологичен дефицит, като при относително високи налягания кръвта може да премине през пътищата на бялото вещество, причинявайки директно прекъсване на аксоните (108). При относително ниско налягане кръвта се движи по линиите на най-малкото съпротивление, най-често по пътищата на бялото вещество, което води до механично разтягане на аксоните и по-нататъшно увреждане (53).

- механичната компресия може да се дължи както на локална компресия, дължаща се на повишаването на вътречерепното налягане, така и на по-широкото разпространение на механичната увреда, хидроцефалията или мозъчното херниране (399).

2. Последващо кървене, водещо до разширяване на хеморагичната зона (вторично увреждане) (108): според различните автори нарастване на хематома се наблюдава при 14 до 73 % от пациентите и обикновено настъпва през първите 6 часа. При около 17% от пациентите нарастване се появява 6 до 24 часа по-късно, а при по-малка част от тях и до 14 дни по-късно. Най-простият биологичен модел на нарастване на хематома предполага, че интрацеребралният кръвоизлив произхожда от руптура на един малък съд, като формирането на хематома продължава до стабилизиране на съсирека и механичното съпротивление от околните мозъчни структури противодейства на силата на активното кървене (53).

- в модела на "лавината", въведен от Чарлз Милър Фишър мас ефектът на първоначалния кръвоизлив предизвиква руптура на съседните патологични малки съдове около първичен кръвоизлив, което допринася за по-нататъшно кървене и води до крайния обем на хематома (113).

- многобройни проучвания показват, че острият интрацеребрален кръвоизлив може да бъде съставен от кръвни области с различна давност, което подкрепя хипотезата за няколко кръвоизлива (80).

- кръвното налягане и състоянието на коагулация могат да повлияят образуването на остър интрацеребрален кръвоизлив, но дали тези два фактора имат пряк причинно-следствен ефект или са кофактори, които влияят върху степента на кръвоизлив, остава неясно (244).

3. Образуване на оток около хематома (вторично увреждане): патогенезата на перихематомния оток и съпътстващите го мозъчни увреждания все още не

са напълно изяснени, но включват вазогенни, цитотоксични, възпалителни и оксидативни механизми, придружени от нарушаване на кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Перихематомният оток настъпва както остро, така и подостро, като започва още в първите 4 часа след първоначалното кървене, достига връхната си точка приблизително на 5-6 ден и продължава до 14 дни. Отокът е един от основните фактори, допринасящи за вторичното увреждане, тъй като може да доведе до последваща исхемия и инфаркт на околните тъкани. Отокът се развива на четири етапа, всеки от които има свои собствени характеристики (181).

- първата фаза на едема се дължи на клетъчна некроза в периферията на кръвоизлива. Тя настъпва в рамките на часове след първоначалното кървене, когато механичното разтягане на аксоните в комбинация с олигемията или исхемията от хематома води до освобождаване на глутамат от аксоните. Глутаматът се свързва с N-метил-D-аспартатните (NMDA) рецептори и предизвиква приток на калций, който намалява наличността на АТФ и води до глюкозен хиперметаболизъм и митохондриална дисфункция. Тази каскада от събития води до натрупване на оксидативни странични продукти, увреждане на клетъчните помпи и цитотоксичен оток, а той от своя страна увеличава клетъчната некроза и освобождаването на глутамат с поддържане на този порочен цикъл (53).

- втората фаза на едема настъпва едновременно с първата в рамките на първите часове след първоначалното кървене. Свиването на първоначалния съсирек води до повишено хидростатично налягане в съсирека. Това повишено налягане води до вазогенен оток, тъй като произхождащият от съсирека серум се изтласква в перихематомната област (53).

- третата фаза на едема настъпва през първите 2 дни, когато се активира коагулационната каскада, което води до производството на тромбин. В някои

отношения тромбинът е полезен, тъй като помага за спиране на първоначалния кръвоизлив, предотвратява разширяването на хематома и може да окаже невропротективно действие чрез регулиране на протеините, които се свързват с желязото. Но тромбинът също така води до вторично мозъчно увреждане чрез няколко взаимосвързани пътища. Тромбинът активира микроглиалните клетки, които освобождават интерлевкин-1 β (IL-1 β) и тъканен некротизиращ фактор- α (TNF- α) (161). Тези фактори водят до повишаване на регулацията на адхезионните молекули, инфилтрация на полиморфонуклеарни клетки и по-нататъшно освобождаване на цитокини и хемокини. Това предизвиква оксидативно увреждане, което в крайна сметка води до повишаване на регулацията на матриксните металопротеинази (ММП), разрушаване на протеините в базалната ламина и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, което завършва с вазогенен оток. IL-1 β и TNF- α могат също така пряко да активират ММП със същия резултат. IL-1 β и TNF- α също активират каспазните протеини, което води до апоптоза, по-нататъшно локално освобождаване на глутамат, активиране на NMDA рецепторите и ексцитотоксично увреждане. Тромбинът може да активира и астроцитите, което води до реактивна глиоза, допълнително освобождаване на глутамат и ексцитотоксично увреждане (53).

- четвъртата фаза на едема е резултат от тромбин-медираното активиране на каскадата на комплемента, което завършва с образуването на мембранно-атакуващ комплекс и лизиране на еритроцитния съсирек.

Последващата резорбция на хематома може отново да причини пряко механично увреждане на невроните и глията. По-важното е, че разграждащите действия на хемоксигеназата водят до образуване на хемоглобинови странични продукти като хем и желязо, които активират транскрипционния фактор Nrf2 и причиняват оксидативен стрес и директна невротоксичност. Този процес води до по-нататъшно възпаление, апоптоза и пропускливост на

КМБ и „късен стадий“ на вазогенен оток. Многобройните пътища за вазогенен оток затвърждават порочния кръг, тъй като повече тромбин, който обикновено не преминава през КМБ, може да навлезе в мозъка и да продължи да активира споменатите пътища (381).

В резултат на всички тези механизми се покачва интракраниалното налягане, нарушава се мозъчният кръвоток и възниква риск от мозъчно херниране (318).

Към момента няма убедителни доказателства за съществени разлики в протичането на СИХ при артериолосклерозата и свързаната с САА хеморагия, освен разликите в локализацията (138).

4. Клинична картина

Клиничната картина при пациентите със СИХ включва внезапен неврологичен дефицит, който прогресира, придружаван от главоболие, гадене, повръщане, количествено нарушение на съзнанието и високи стойности на артериалното налягане по време на активност (6, 7). В много редки случаи, пациентите имат симптоми след събуждане. Неврологичният дефицит зависи от локализацията на хематома. Така например при малкомозъчен кръвоизлив се наблюдава атаксия, докато при локализация в областта на базалните ганглии първоначалната симптоматика може да е свързана с пареза (8). При над 50% от пациентите се установява ранно прогресиране на неврологичния дефицит и нарушаване на нивото на съзнание. Много често тази симптоматика е свързана с продължаващото кървене и нарастване на хематома. В сравнение с пациентите с исхемичен мозъчен инсулт, главоболие и повръщане се наблюдават 3 пъти по-често при пациенти със СИХ. Въпреки различията в клиничната картина между двата съдови инцидента е необходимо образно изследване за поставяне на окончателната диагноза (302).

5. Лечение

5.1. Първа помощ

СИХ е спешно неврологично състояние, чието първоначално лечение е свързано с оценка на дихателните пътища, дихателната функция, кръвното налягане и признаци на повишено вътречерепно налягане. При необходимост – риск от аспирация, $pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ или $pCO_2 > 50 \text{ mmHg}$, пациентът трябва да бъде интубиран (48). Главата на пациента трябва да бъде повдигната на 30 градуса, да се започне венозна инфузия с хиперосмоларни разтвори и провеждане на кислородотерапия с цел хипервентилация и понижаване на pCO_2 до 30-35 mmHg. Тези мерки имат за цел да понижат вътречерепното налягане възможно най-бързо (4). В първите часове и дни след СИХ, фокусът и целите на лечението са насочени не само към лечението на кръвоизлива и предотвратяването на разрастването му, но и към ранно идентифициране и превенция на остри медицински усложнения. Водещите проблеми са свързани с нарушено преглъщане, хемодинамичен отговор, инфекция и промяна в съзнанието. Медицинските усложнения могат да варират по тежест, но се свързват с по-дълъг престой в болницата, повишена честота на смъртност и по-лоши функционални резултати след 90 дни (138).

5.2. Остро понижаване на артериално налягане

При повечето пациенти със СИХ, се установяват високи стойности на АН, което е свързано с по-висок риск от разрастване на хематома, неврологично влошаване и летален изход. Настоящите препоръки за остро понижаване на АН са базирани на две големи проувания – INTERACT-2 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage) (24) и ATACH-2 (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) (279). При пациенти хоспитализирани със СИХ с лека до умерена тежест и систолно АН между 150 и 220 mmHg,

целевият диапазон е понижаване на систолното артериално налягане от 130 до 140 mmHg. Препоръчва се започване на лечението възможно най-рано и внимателно титриране на антихипертензивната терапия, с цел осигуряване на непрекъснат, плавен и устойчив контрол на налягането, тъй като стойности под 130 mmHg са потенциално опасни (5, 138).

5.3. Ранна хемостатична терапия

При пациенти, приемащи антикоагулантна терапия, тя трябва да бъде преустановена незабавно, поради риск от разрастване на кръвоизлива, ранно неврологично влошаване и лош изход. Спешните мерки изискват корекция на коагулационния профил (9, 334). При пациент на терапия с инхибитори на фактор Ха или директни тромбинови инхибитори може да се приложи лечение с прясно замразена плазма или 4-факторен протромбинов комплексен концентрат, когато не са налични специфичните антидоти (138).

Влиянието на антиагрегантните (АГ) средства върху изхода след СИХ е несигурно. Систематичен преглед на 25 проучвания установява, че приемът на антиагреганти е свързан с 27% увеличение на риска от смъртност. Доказано е, че трансфузиите на тромбоцити, дезмопресинът и транексамова киселина (ТХА) са ефективни за намаляване на кръвенето при други клинични показания (87). Според други автори при пациенти със СИХ, лекувани с антиагреганти, няма убедителни данни за ефективността на такъв тип терапия (188). Единственото изключение е при спешна краниотомия за отстраняване на хематома, при която преливането на тромбоцити може да намали обема на постоперативния кръвоизлив при пациенти, които са били на терапия с АГ (138).

Разрастване на кръвоизлива се среща при до една трета от пациентите след СИХ и се свързва с лош изход (18). Хемостатичната терапия за превенция

остава привлекателна терапевтична цел. Към момента все още няма сигурни данни за ефективността от приложението на рекомбинантен фактор на кръвосъсирването VIIa (rFVIIa) и ТХА (138).

5.4. Епилептични пристъпи и антиконвулсивна терапия

При пациенти с клинично изявен епилептичен пристъп и/или пароксизмална активност на ЕЕГ се започва антиепилептична терапия (229). Други болни, с флукутиращ ментален статус и съмнение за епилептичен пристъп, се препоръчва 24-часово ЕЕГ мониториране (74). Към момента няма доказан ефект от провеждане на профилактична антиепилептична терапия (5, 138).

5.5. Фебрилитет и антипиретична терапия

При фебрилитет фармакологичното лечение води до по-добър изход при пациентите със СИХ. Все още няма убедителни данни за ефективността на терапевтичната хипотермия (<35.0C) (138).

5.6. Профилактика на венозна тромбоза

Механичната профилактика на дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) рядко е противопоказана и се препоръчва използването на устройства за интермитентна механична компресия от деня на поставяне на диагнозата. Мета-анализът на 4 проучвания показва, че хепарин или ниско-молекулярен хепарин намаляват риска от белодробна емболия, когато се прилагат от 48 до 96 часа след началото на кръвоизлива без това да увеличава риска от разрастване на хематома (43, 261). Чорапите с градуирана компресия с всякаква дължина не са ефективни срещу симптоматична ДВТ според 2 големи проучвания и 2 мета-анализа (138). Балансът между избягването на рецидив на

СИХ и венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) остава предизвикателство, особено през първите няколко дни. В голям регистър на пациенти с ВТЕ, поставянето на филтър на долна празна вена при пациентите с висок риск от кървене, намалява риска от смъртност в следствие на БТЕ, в сравнение с пациентите без филтър (250). В 2 ретроспективни проучвания на пациенти със симптоматичен кръвоизлив, свързан с травма и симптоматичен ВТЕ, започването на терапевтична антикоагулация 1 до 2 седмици след появата на хематома, не повишава риска от разрастване на хематома (138).

5.7. Хирургично лечение

Краниотомия при супратенториални СИХ с обем >10 ml при пациенти със значителен неврологичен дефицит остава с несигурна полза в сравнение с консервативното лечение. Три мета-анализа, публикувани през 2020 г. предоставят противоречиви резултати: 2 мета-анализа предполагат полза за функционалния изход и смъртността при всяка операция (196, 323), а 1 мета-анализ не установява полза във функционалния изход или смъртността (143). При пациенти със супратенториална СИХ, които са в кома, имат големи хематоми със значително изместване от срединната линия, или имат повишено вътречерепно налягане, което е рефрактерно на лечение, декомпресивна краниектомия с или без евакуация на хематома може да се обмисли за намаляване на смъртността (138). При пациенти със СИХ, пробив във вентрикулите и количествено нарушение на съзнание, вентрикулният дренаж води до намаляване на смъртността (154). При пациенти със спонтанен малкомозъчен кръвоизлив, които се влошават неврологично, имат компресия на мозъчния ствол и/или хидроцефалия от вентрикулна обструкция, или имат обем ≥ 15 ml, се препоръчва евакуация на хематома с или без екстравентрикулен дренаж (138).

Проучването INTERACT 3 от 2023г, доказва че при групата от пациенти, при които е приложена комплексна медикаментозна терапия са с по-добър изход. Този комплексен подход включва: 1. интензивен контрол на повишеното кръвно налягане с цел постигане на САН под 140 mm Hg в рамките на 1 час след започване на лечението, като САН от 130 mm Hg е прагът за прекратяване на лечението; 2 интензивен контрол на повишената кръвна захар с целеви стойности на глюкозата между 6.1-7.8 mmol/L, за пациенти без диабет и 7.8-10.0 mmol/L, за пациенти със ЗД възможно най-скоро след започване на лечението, както се препоръчва в насоките за минимален риск от увреждане от хипогликемия; 3. лечение на пирексия с цел достигане на телесна температура под 37.5 °C в рамките на 1 час след започване на лечението; 4. приложение на прясно замразена плазма или протромбинов комплексен концентрат с цел достигане на INR под 1.5 в рамките на 1 час след започване на лечението при пациенти приемащи Варфарин; са с по-добър изход (219).

6. Клинико-демографски прогностични белези

6.1. Възраст

Възрастта е свързана не само с риска от появата на СИХ, но и с неговата прогноза. Според едно проучване възрастните хора със СИХ имат по-лоша прогноза в сравнение с по-младите пациенти, по отношение на смърт, зависимост и качество на живот (28). Доказана е връзка на остаряването с няколко клинични фактора - тежест на кръвоизлива (определена чрез висок резултат по NIHSS), характеристики на хематома (включително пробив във вентрикулната система), съпътстващи сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и предшестваща анти тромботична терапия (28, 59). Обемът на хематома е бил по-голям при по-младите пациенти, докато резултатите по NIHSS са били по-високи при възрастните пациенти. Това видимо несъответствие може да се

обясни с разликите в мястото на хематома при младите в сравнение със старите и наличието на пробив във вентрикулите при възрастните хора. Може също така да се твърди, че по-възрастните хора може да имат по-малък „мозъчен резерв“. При азиатците делът на свързаната с хипертония СИХ е по-висок (373), докато при западните народи делът на кортикалната СИХ е по-висок, което може да е свързано с амилоидната ангиопатия и с приема на антиагреганти и антикоагуланти (228). Това може да обясни наблюдаваните разлики в асоциациите по отношение на по-младите пациенти със СИХ в китайските подгрупи. Антихипертензивните медикаменти са по-често използвани при възрастните хора, но анамнезата за хипертония е еднакво често срещана във всички възрастови групи, което предполага, че по-младите хипертоници са имали по-малко адекватно лечение на АН. Установено е, че увеличаването на възрастта е свързано с влошаване на качеството на живот (56, 330) - констатация, потвърдена в кохортата INTERACT2, където почти половината от лицата над 75-годишна възраст са имали проблеми с тревожност или депресия. Предишни проучвания показват, че по-възрастните пациенти с инсулт е по-вероятно да изпитат депресия (38), дори тези, за които се счита, че са се възстановили напълно физически (56, 283).

6.2. Пол

Противно на високия риск при мъжкия пол за СИХ, женският пол показва по-лоша прогноза за смъртност и изход от заболяването. Проучване на Craen et al. установява, че средната възраст на жените с нетравматична СИХ е по-висока от тази на мъжете, което може да обясни по-високата им смъртност и изписване в хоспис. Въпреки това, дори след контролиране на възрастта, вероятността жените да умрат или да бъдат изписани в хоспис е значително по-голяма. Обратно, мъжете и по-младите пациенти са имали по-дълъг болничен

престой и по-голяма вероятност да бъдат изписани у дома (62). Мета-анализ на Yang et al., обобщаващ резултатите от повече от 30 проучвания от страни с високи и средни доходи, установява сходен риск от смъртност при мъже и жени със СИХ, но мъжкият пол се свързва с по-добри функционални резултати в сравнение с женския (384).

6.3. Артериално налягане

Освен че високи стойности на АН са свързани с риск от СИХ, те се свързват с по-висок риск от летален изход и лоша прогноза. Мета-анализ на 3315 пациенти показва, че интензивното намаляване на артериалното налягане е свързано с по-добър изход и намаляване на смъртността (351). Отбелязани са и значителни асоциации между агресивното намаляване на САН в рамките на 24 часа и редуцирано нарастване на хематома ($p < 0,05$). В проучване на Arima et al. намаляването на САН до 130-140 mm Hg в рамките на 24 часа от приемането на пациент, със СИХ показва най-висока ефективност срещу нарастването на хематома (29). Проучването Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT2) установява, че интензивното понижаване на САН до < 140 mm Hg значително намалява риска от лоша прогноза ($p < 0,05$). Освен това интензивното понижаване на артериалното налягане не е показало значими неблагоприятни ефекти (156). За по-нататъшно проучване на ефикасността от ранното понижаване на АН е проведено проучването Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (АТАСН-II), в което са включени 1000 пациенти в рамките на 4,5 часа от СИХ, с обем на хематома < 60 ml и САН > 180 mm Hg. Докато резултатите от INTERACT2 предполагат полза от понижаването на кръвното налягане, АТАСН-II не показва такава (279). Разликата се крие в по-бързото и интензивно понижаване на САН в проучването АТАСН-II. Комбинираните резултати предполагат, че

плавното намаляването на систолното артериално налягане до 140 mm Hg е подходящо (156, 279). В ръководството на АНА/ASA за СИХ от 2022 г. се препоръчва целево САН <140 mm Hg за тези пациенти с начално САН между 150 и 220 mm Hg и без противопоказания за лечение, както и че е разумно понижаването му при пациенти със стойности >220 mm Hg, но не се посочва конкретна целева стойност (138).

6.4. Захарен Диабет

Неотдавнашен системен анализ показва, че наличието на ЗД повишава смъртността след 30 дни или след дехоспитализация при пациентите със СИХ в сравнение с пациенти без диабет (44). Повечето проучвания се фокусират върху изследване на влиянието на ЗД върху исхемичния инсулт. Малко обаче се съобщава по отношение на СИХ. Наличието на ЗД задълбочава първичното и вторичното мозъчно увреждане при интрацеребрална хеморагия. Обемът на кръвоизлива и разрастването му при болни със ЗД, са пряко свързани с лошия изход при тези пациенти (98). ЗД също така усложнява прогнозата при СИХ, чрез засягане на няколко механични пътя по време на вторичното мозъчно увреждане като невровъзпалителните каскади, оксидативния стрес, съдовите увреждания и системната възпалителна реакция (73). Значителен брой клинични данни потвърждават и влошаването на когнитивните способности при пациенти със СИХ и ЗД, както и увеличаване на риска от деменция с около 60% (31, 68).

Според анализ на Passero et al. захарният диабет повишава риска от летален изход. Когато по-мощни предиктори за изхода са включени в модела, ЗД губи своята прогностична стойност за смърт. Анализът на подгрупите спрямо GCS показва липса на връзка между ЗД и смъртността само при пациентите в кома ($GCS \leq 8$) и това се дължи на факта, че повечето от тях са починали (83%), често

в рамките на няколко часа след настъпването на кръвоизлива. При некомадозните пациенти диабетът е бил значим независим предиктор както за 30-дневната смъртност (OR 1,31; 95% CI 1,08 до 1,58), така и 3-месечна смъртност (OR 1,30; 95% CI 1,08-1,56). Сред некомадозните пациенти, диабетиците по-често имат инфекциозни усложнения (38 срещу 32 %; многовариантен OR 1,24; 95% CI 1,03 до 1,49) и мозъчни усложнения (24 срещу 11%; многовариантен OR 1,42; 95% CI 1,10 до 1,83), отколкото пациентите без захарен диабет. Средната стойност на кръвната захар е била по-висока при некомадозните диабетици, които са починали в рамките на 30 дни, отколкото при тези, които са оцелели (247 срещу 198 mg/dl; $p=0,003$). Същите констатации се появяват когато се разглеждат всички пациенти с диабет 250 срещу 209 mg/dL ($p=0,007$) (264).

6.5. GCS

Скалата на Глазгоу за оценка на съзнанието (Glasgow Coma Scale – GCS) е разработена през 1974г. като оценка на „дълбочината“ на нарушение на съзнанието, при пациенти с остри мозъчни заболявания. Три аспекта на поведението се измерват самостоятелно – отваряне на очи, моторен и словесен отговор (345). СИХ често се свързва със симптоми и признаци на повишено вътречерепно налягане, включително понижено ниво на съзнание, което може да премине в кома (106). Проучване установява и връзка между хидроцефалия и по-ниска оценка по GCS (393). При повече от 20 % от пациентите със СИХ, резултатът от GCS се влошава с 2 или повече точки между първоначалната оценка от спешните медицински служби и пристигането в спешно отделение (237). Други 15-23 % от пациентите продължат да се влошават в рамките на първите няколко часа от хоспитализацията. Установено е, че по-ниският резултат на GCS или спадът му е независимо свързан с 4,4-кратно увеличение

на едноседмичната смъртност (11,0% спрямо 2,5%, $p < 0,001$), 1,8-кратно увеличение на 30-дневната смъртност (36,4% спрямо 19,6%, $p < 0,001$) и 5,9-кратно увеличение на необходимостта от хирургична интервенция (65% спрямо 11,1%, $p < 0,001$) (109).

6.6. NIHSS

Скалата за оценка на инсулт на Националните институти по здравеопазване (NIHSS) или Скалата за оценка на инсулт на NIH е валидирана като показател за тежестта на исхемичния инсулт, а напоследък се използва и като прогностичен показател за изхода от него (51). Скалата се състои от 11 елемента (142), при всеки от които конкретна способност се оценява между 0 и 4 точки, като 0 означава нормално функциониране и липса на дефицит. Отделните оценки за всеки елемент се събират, за да се изчисли общият резултат на пациента по скалата NIHSS. Максималният възможен резултат е 42, а минималният е 0. Desenbury et al. валидират NIHSS и за пациенти със СИХ. Според тяхното проучване приемният NIHSS е по-добър критерий за оценка на прогнозата при пациенти със СИХ в сравнение с GCS и ICH score, поради по-добрата възможност за оценка на разпознаване на редица функционални резултати извън леталния изход (89).

6.7. Сърдечна честота (СЧ)

Все още има противоречиви данни относно връзката между сърдечната честота и СИХ. Според проучване на Reunanen et al. една от възможните причини за връзката между по-високата сърдечна честота, по-голямата смъртност и по-лошия функционален изход е, че високата сърдечна честота при пациенти със СИХ може да отразява лошо общо здравословно състояние (287) и лошо физиологично състояние като дехидратация, анемия и

съпътстващо сърдечно заболяване, които са известни предиктори за лош изход от СИХ (346). Сърдечната честота е маркер и за остър симпатико-адренергичен стрес в отговор на тежка СИХ. Активирането на симпатиковата нервна система след исхемичен инсулт се счита за отключващ фактор на системна имunosупресия и последващ повишен риск от инфекция (93), която също е един от важните рискови фактори за смърт и инвалидизация след такъв съдов инцидент. Последващ анализ на проучването за интензивно намаляване на кръвното налягане при остър мозъчен кръвоизлив (INTERACT 1 и 2), не установява връзка между сърдечната честота и разрастването на хематома, но доказва че по-високата сърдечна честота при постъпване е независим рисков фактор за смърт и лош функционален изход след остър интрацеребрален кръвоизлив (232).

6.8. Фебрилитет

Фебрилно състояние се установява при 30 % от пациентите след СИХ и е по-често при пациенти с интравентрикулен кръвоизлив (ИВК) и дълбоко разположени хеморагии (311). Етиологията при пациенти със СИХ, може да бъде инфекциозна или неинфекциозна (централна) (375).

Инфекция, свързана с пневмония или бронхит, е най-честата причина за треска при пациенти, приети в интензивното отделение (239). Краниотомията, ендотрахеалната интубация и поставянето на катетър (включително централен венозен, артериален или вентрикуларен) също са свързани с повишен риск от фебрилитет (311).

Механичната вентилация е известен рисков фактор за развитието на пневмония, но и дисфагията също е често срещана след СИХ и може да допринесе за развитието на аспирационна пневмония при неинтубирани пациенти (96). Друг рисков фактор за аспирационна пневмония е храненето с

назогастрална сонда, което може да се предотврати чрез ранна перкутанна ендоскопска гастростомия (210).

Фебрилитетът се свързва и с лоши дългосрочни функционални резултати. Теориите за механизма на неинфекциозната (централната) температура, включват намаляване на кръвоснабдяването на средния мозък, което води до дезинхибиране на термогенезата, стимулиране на производството на простагландини и директна хемотоксична увреда на терморегулаторните центрове в преоптичната област (127).

Трудно е да се установи със сигурност диагнозата централна температура и в практиката тя рутинно се диагностицира по метода на изключване (311). В едно проспективно проучване, се установява значителна връзка между ранното покачване на температурата и по-лошите функционални резултати 1 година след СИХ. Освен това пациентите със СИХ, при които се наблюдава фебрилитет при постъпване (ранен фебрилитет), са имали значително по-продължителен болничен престой (375).

6.9. Епилептични пристъпи

Честотата на епилептични пристъпите след СИХ е приблизително 15-20%. При провеждане на продължителна електроенцефалография се диагностицират и неконвулсивни пристъпи, като честотата им достига до 30 % (359). Описани са няколко рискови фактора за появата им, включително кортикално разположение на интрацеребралния кръвоизлив, наличие на интравентрикуларен кръвоизлив, обем на кръвоизлива и анамнеза за злоупотреба с алкохол (87).

Пристъпи, възникващи като последица от мозъчни травми, каквато се счита СИХ, обикновено се разделят на остри симптоматични пристъпи (ОСП) и непровокирани пристъпи (НП) в зависимост от момента на появата им.

Международната асоциация срещу епилепсията (ILAE) дефинира ОСП като припадък, възникнал в рамките на 7 дни след СИХ, докато НП, като пристъп възникнал след повече от 7 дни (35). В предходни ОСП са били наричани „ранни пристъпи“, а НП - „късни пристъпи“ (40), но през последните години термините са заменени. Освен това НП се класифицират допълнително като рецидивиращи (ако пациентите преди това са имали ранен пристъп) или късни пристъпи (35). Ако при пациент със структурна лезия, като СИХ, се появи поне един НП, това увеличава риска от по-нататъшни пристъпи, като вероятността е сходна с общата вероятност за по-нататъшни припадъци след два непровокирани припадъка (най-малко 60 %), което води до поставяне на диагноза „епилепсия“ според ILAE (114). Етиологията на ОСП и НП е различна. ОСП в острата фаза на СИХ може да се дължи предимно на механичните ефекти на разширяващия се кръвоизлив, нарушаването на кортикалните връзки от хематома чрез неговите структурно увреждащо свойство и/или дразнене на кората от продуктите на кръвния метаболизъм. За разлика от ОСП, НП може да се дължи на по-фините кортикалните увреждащи ефекти на подлежащите малки мозъчни съдове, които действат бавно, но прогресивно с течение на времето, или може да се дължи на кортикално дразнене от хемосидеринови отлагания и глиозни промени, както и на възпалителните процеси, участващи в епилептогенезата (98).

Припадъци след интрацеребрален кръвоизлив могат да доведат до неблагоприятен изход, тъй като могат да предизвикат внезапни колебания на кръвното налягане, повишаване на вътречерепното налягане и увреждане на невроните поради повишените метаболитни нужди. Някои скорошни проучвания показват, че острите симптоматични припадъци (възникващи в рамките на 7 дни) са свързани с по-лош функционален изход и повишен риск

от смърт, въпреки отчитането на други известни прогностични фактори, като например възрастта и изходния обем на кръвоизлива (87).

В проучване, включващо 761 пациенти със СИХ, епилептични пристъпи са установени при 4,2 % от всички пациенти в рамките на 24 часа („незабавно“) и при 8,1 % в рамките на 30 дни („рано“). Незабавните пристъпи, настъпили в рамките на 24 часа, са свързани с по-малки обеми на хематома и с лобарна локализация. Анализът показва, че лобарното разположение на кръвоизлива има най-голяма прогностична стойност за незабавни пристъпи (OR 4,05; $p < 0,00001$) (263). Друго проучване на групата на Neshige анализира данни от 1920 пациенти след СИХ и потвърждава асоциациите, направени от Passero и сътр, показвайки значими връзки между припадъците и лобарен/кортикален кръвоизлив ($p < 0,001$), нехипертонична СИХ ($p < 0,001$) и неврологичен дефицит ($p < 0,001$) (252).

6.10. Необходимост от механична вентилация

Пациентите с остра мозъчна увреда, приети в интензивното отделение, често се нуждаят от механична вентилация или други форми на дихателна поддръжка. Тези пациенти могат да получат дихателна недостатъчност поради загуба на защитните рефлексии на дихателните пътища или намален дихателен стимул и са изложени на риск от белодробни усложнения като вече споменатата пневмония и остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Механичната вентилация се използва като механизъм за осигуряване на надеждна доставка на кислород и модулиране на мозъчната хемодинамика чрез контрол на парциалното налягане на въглеродния диоксид (292). При проучване на механично вентилирани пациенти със СИХ, обемът на кръвоизлива и засягането на мозъчния ствол са независими предиктори за повишен риск от летален изход (286).

7. Невроизобразяване

Клиничната неврорентгенология играе важна роля при диагностицирането на спонтанната интрацеребрална хеморагия и е от съществено значение за своевременното започване на лечението. Точното тълкуване на данните от образните изследвания изисква задълбочено разбиране на биологичните и техническите фактори, които определят вида на интрацеребралния кръвоизлив. Освен това образните находки предоставят важна информация по отношение на етиологията на кръвоизлива и насочват към правилно лечение на пациента.

7.1. Компютърна томография

Невроизобразяването е водещо за поставяне на диагнозата СИХ. Бързото извършване на компютърна томография или магнитно-резонансна томография е залегнало като средство на първи избор с най-висок клас и ниво на достоверност (138). Поради достъпността на метода, краткотрайността на изследването и високата му чувствителност за откриване на интрацеребрална хеморагия, компютърната томография е приета за златен стандарт за диагностициране на паренхимен мозъчен кръвоизлив (234). Компютърно-томографската плътност на спонтанния интрацеребрален хематом се променя с течение на времето в зависимост от механизмите на образуване на кръвен съсирек, ретракция и резорбция. Последователните промени в КТ плътността могат да преминат през няколко стадия. Непосредствено след екстравазацията от разкъсан кръвоносен съд, хематомът образува хетерогенна маса, състояща се от червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и малки тромбоцитни струпвания, всички в богат на протеини серум. На този етап плътността е малко по-висока от тази на съседния мозъчен паренхим. В първите часове след екстравазацията се образува мрежа от фибринови влакна и глобинови

молекули. Образува се съсирек, който след това започва да се свива, което води до повишаване на хематокрита. В някои случаи, особено при големи хематоми или при пациенти с нарушения в коагулацията или на терапия с антикоагуланти, може да се наблюдава „ефект на хематокрита“: хоризонтално наслявяване с ниво на течността, причинено от седиментация на клетъчните елементи и повърхностния кръвен серум. През първите дни след екстравазацията процесът на ретракция на съсирека продължава, което води до увеличаване на плътността в центъра на хематома. Рязко очертаният хематом с висока плътност е обграден от периферно хиподенсно хало, отразяващо екстравазацията на серум и вазогенния оток. След няколко седмици настъпва химическо разграждане на глобиновите молекули, като се започне от периферията и се върви към центъра на хематома. Това води до постепенно намаляване на плътността на КТ. След един месец макрофагите активно разграждат кръвните продукти. В крайна сметка това води до разпадане на съсирека, оставяйки след себе си хиподензна зона на загуба на тъкан. В резултат на загубата на обем настъпва локална мозъчна атрофия и разширяване на вентрикулите. Може да се наблюдава образуване на дистрофични калцификати (81). Освен времето на поява на СИХ, чрез КТ могат да се определят и други различни характеристики като обем, локализация, наличие на перихематомен оток, разрастване в субарахноидното пространство, форма и промяна в плътността на съсирека. Като обобщение може да се каже, че КТ е подходяща техника за невроизобразяването и ранно откриване на СИХ, както и за проследяване на пациента (рутинно или при влошаване в състоянието), която намира приложение за определяне на терапевтичния алгоритъм и прогнозата на заболяването.

7.2. КТ-ангиография

След откриването на СИХ повечето други невроизобразяващи методи се използват в търсене на етиология, въпреки че съществува голяма вариабилност във вида, броя и реда на образните техники, предпочитани от лекуващите лекари (64). КТ-ангиографията (КТА) обикновено е следващото изследване на избор, тъй като бързо и точно идентифицира някои съдови аномалии, които изискват незабавна интервенция, като АВМ или аневризми. Ако е показано, КТА може да се извърши веднага след КТ, без да се налага преместване на пациента. КТА, извършена до 96 часа от началото на симптомите, има висока точност за диагностициране на подлежащи съдови аномалии, като чувствителността е $\geq 95\%$, а специфичността се доближава до 100% (10). От друга страна, извършването на изследването в първите часове след острия СИХ е полезен метод за прогнозиране на разрастването на хематома, което е свързано с клинично влошаване, смъртност и по-лош функционален изход от заболяването (80). Недостатъците на КТА са свързани с рисковете от повишено излагане на радиация, контрастно-индуцирана нефропатия и животозастрашаващи алергични реакции. Потенциалните ползи от спешната КТА трябва да бъдат внимателно претеглени спрямо рисковете.

7.3. КТ венография

Венозните мозъчни структури често могат да се видят при извършването на КТ-ангиография в зависимост от времето на получаване на образа спрямо времето на прилагане на контраста. Методът е полезен за откриване на тромб във венозния синус, който може да доведе до венозен инфаркт с хеморагична трансформация. До 40 % от пациентите с тромбоза на мозъчните вени могат да имат придружаваща СИХ. Лобарното разположение на СИХ трябва да повдигне въпроса за наличие на тромбоза на мозъчните вени. Освен това

двустранната парасагитална СИХ може да предполага тромбоза на сагиталните синуси (170).

7.4. Дигитална субтракционна ангиография

Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) е приета за златен стандарт като диагностична модалност преди развитието на КТ-ангиографията за откриване на макросъдови причини за СИХ. Най-голяма полза от изследването е наблюдавана при по-млади пациенти (<45 г.) без анамнеза за артериална хипертония, с липса на КТ данни за заболяване на малките съдове и с церебеларни или лобарни локализации на СИХ (291). Развитието на невроизобразяването доведе до предпочитането на КТ-ангиографията пред дигиталната субтракционна ангиография като първоначално съдово скринингово изследване при пациенти със СИХ, поради неинвазивността и намалените дози радиация, при запазена отлична способност за откриване на макросъдови причини за СИХ (95% чувствителност и 99% специфичност) (291). Въпреки това дигиталната субтракционна ангиография може да се обмисли при пациенти с най-висок риск от макроваскуларна патология, ако КТ-ангиографията е негативна или неубедителна и при популации с по-нисък риск, ако не е установена друга етиология на СИХ.

7.5. Магнитно-резонансна томография

Магнитно-резонансната томография (МРТ) рядко се използва като начално невроизобразяващо изследване за остра СИХ, въпреки че е също толкова информативна, колкото и нативната компютърна томография. Използването на МРТ като основно изследване понастоящем не е практично поради цената, достъпността и потенциално повишения риск от удължаване на времето за изобразяване. В резултат на това техниките на МРТ са най-полezni за

разкриване на етиологията на СИХ с цел определяне на риска от рецидив и подпомагане на терапевтичния избор за вторична превенция. Обикновено МРТ с или без контрастна материя се провежда при негативна за съдови аномалии КТ-ангиография. Наличните образни секвенции позволяват богата оценка на етиологията в сравнение с други методи. МРТ осигурява отлично откриване на маркери за заболяване на малките съдове. В допълнение изследването е в състояние точно да идентифицира лобарни микрохеморагии, кортикална повърхностна сидероза и кортикална атрофия, които се използват в критерии за САА (291). Магнитно-резонансната томография превъзхожда компютърната томография за определяне на стадия на кръвоизлива и особено за визуализиране на хронични кръвоизливи. Появата и развитието на хематома зависи от парамагнитните ефекти на компонентите на хематома, свързани с времето на кръвоизлива, магнитната сила и последователността на импулсите.

7.6. Магнитно-резонансна ангиография

Магнитно-резонансната ангиография (МРА) е разглеждана като алтернатива на КТ-ангиография и ДСА за откриване на съдови аномалии. Двумерните или триизмерните МРА последователности „time-of-flight” (TOF) показват образи на мозъчните артерии въз основа на посоката на кръвния поток, без да е необходимо прилагане на контраст. Прилагането на интравенозен гадолиниев контраст значително съкращава времето за изследване. Времевите изображения (TR) добавят времева разделителна способност към МРА - серия от последователни изображения се получават в дадена област на мозъка след подаване на контраст (41). МРА TOF-TR изображенията заедно позволяват динамично изобразяване на кръвния поток в мозъка и могат да идентифицират хранещите артериални съдове и дрениращите вени при АВМ и дурални АВ фистули.

8. Невроизобразяващи прогностични белези

8.1. КТ прогностични белези

8.1.1 Неспецифични КТ прогностични белези

8.1.1.1. Обем на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Началният обем на хематома е един от най-важните прогностични белези, както за краткосрочния, така и за дългосрочния изход от заболяването. Множество проучвания потвърждават, че по-големият обем на кръвоизлива е свързан с по-лош изход и по-голяма вероятност за разрастване му (199, 217, 382). Някои от проучванията са установили, че начален обем на хематома от 30 мл или повече е предиктор за нарастване на кръвоизлива и лош изход, докато обем на хематома от 10 мл или по-малко е свързан с по-ниска вероятност за разрастване и прогнозира благоприятен функционален изход (50, 100). КТ позволява количествено да се определи обема на хематома и да се следи точно еволюцията на кръвоизлива. Първата формула, разработена за изчисляване на обема на хематома, е формулата на Тада, а именно $\pi/6ABC$ (342). Впоследствие други изследователи продължават да я опростяват и модифицират, за да получат няколко други формули – $ABC/2$, $ABC/3$, $2/3SH$, $ABC/2$ с коригирани стойности на С и $ABC/3$ с коригирани стойности на С (95, 165, 182, 186, 400). $ABC/2$ е най-широко използваният метод за оценка на обема на хематома в клиничната практика. В тази формула А е най-големият диаметър на кръвоизлива, В е перпендикулярният диаметър спрямо А, а С е приблизителният брой КТ срезове на които се наблюдава кръвоизливът, умножен по дебелината на срезове (182). Въпреки широкото приложение на формулата някои проучвания, оценяващи надеждността на метода $ABC/2$, показват, че той дава по-голям процент грешки в сравнение с други техники за измерване, особено за обекти с неправилна форма (95). Така например,

сравнявайки метода ABC/2 с ръчния планиметричен метод, първият надценява обема на хематома с медиана на фалшиво увеличение от 7,33 мл (266).

8.1.1.2. Локализация на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Локализацията на кръвоизлива е другият белег, който може да прогнозира лошия изход след СИХ. Масщабното проучване INTERACT 2 е установило, че СИХ в задното краче на вътрешната капсула, таламуса и инфратенториалната област са свързани с лош клиничен изход. СИХ, които засягат таламуса и задното краче на вътрешната капсула са с най-голяма вероятност за смърт или сериозни увреждания (82). Лобарните кръвоизливи, обикновено вследствие на амилоидна ангиопатия, са локализиращи в кората и подкоровото бяло вещество. Рискът от рецидив на интрацеребралната хеморагия е по-висок в случаите, свързани с амилоидна ангиопатия (10–20% годишно) в сравнение със случаите, свързани с хипертония (<2% годишно, ако артериалната хипертония е добре контролирана) (95). Хематомите при пациенти САА, се свързват и с по-голям обем и по-висок риск от субарахноидно разрастване и/или пробив във вентрикулната система (348). Независимо от обема си, малкомозъчните и стволите кръвоизливи са с най-висока предикторна стойност за 30-дневната смъртност, като се има предвид ограниченото пространство в задна черепна ямка и по-високият риск от вклиняване (16). Връзка между обема на хематома и местоположението е установена в проучване на Roh et al., което показва значително по-голям първоначален обем на хематома при лобарна СИХ в сравнение с дълбоката СИХ. Освен това е установено, че разширяването на хематома е по-рядко срещано при лобарна в сравнение с дълбоката хеморагия (296). Друго скорошно проучване установява, че връзката между обема и местоположението играе важна роля в прогнозирането на изхода от СИХ (169).

8.1.1.3 Форма на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Формата на спонтанната интрацеребрална хеморагия като прогностичен белег е изследвана от Fujii et al. като авторите обособяват три големи групи хеморагии – с окръглена, неправилна или сепарирана форма (199). В последващо проучване, включващо 627 пациенти, изследователите разкриват, че кръвоизливът от няколко места е склонен да има неправилна форма, а пациентите с неправилен хематом са с по-лоша прогноза (120). В своето проучване Vargas et al. предлагат 5-степенна категорийна скала, основана на формата и плътността на хематома. СИХ са категоризирани като хомогенни/правилни (категория 1-2) или хетерогенни/неправилни (категория 3-5). Установено е, че медианният размер на хематома (10-25 мл) е значително по-висок при големите, хетерогенни и с неправилна форма хематоми в сравнение с малките, правилни и хомогенни хематоми (33). От друга страна е потвърдена връзката между неправилната форма на хематома и ранното му разширяване. Неправилната форма също е свързана с по-голям обем на перихематомния оток в сравнение с тези при хематомите с правилна форма (45). Скорошно мащабно проучване доказва, че неправилната форма на СИХ е независим прогностичен белег за лош функционален изход и смъртност при пациентите (213).

8.1.1.4 Спонтанна интрацеребрална хеморагия с пробив във вентрикулната система

СИХ с пробив във вентрикулите се наблюдава при около 45% от пациентите. Тъй като кръвта изпълва вентрикулната система, в цереброспиналната течност могат да се образуват съсиреци, което води до запушване на ликворните пътища и съответно до обструктивна хидроцефалия и генерализиран мозъчен оток (383). При пациенти, постъпили по-рано от 3

часа след появата на симптомите, пробив във вентрикулите се наблюдава в 31–48%, а при 20% от пациентите той може да бъде открит при последващи образни изследвания (220). Това е следствие от разширяване на хематома, оказващ натиск върху ликворната система. Анатомичното местоположение на интрацеребралния хематом е важен определящ фактор за вероятността от пробив във вентрикулите. Хематомите, в таламуса или опашатото ядро, по-често се разпространяват във вентрикулната система поради по-близкото им разположение до нея. Hallevi et al. изчисляват за всяка анатомична локализация обема, под който този вид усложнение е много малко вероятен. Ако обемът на СИХ расте над този диапазон, засягането на вентрикулната система е много вероятно. Този диапазон е много тесен за хематоми, разположени в таламуса (7,0–12,7 мл) и моста (4,3–11,2 мл), но значително по-широк за лобарните хематоми (15,4–70,7 мл) (147). Това предполага, че ако пациент с таламичен или понтинен кръвоизлив без пробив във вентрикулите е постъпил рано след появата на симптомите или показва рентгенологични предиктори на активно кървене при провеждане на КТ, трябва да се обмисли по-късно повторно скениране поради голяма вероятност от последващ пробив във вентрикулната система (259).

Вентрикулният кръвоизлив може да се разглежда като отделен хематом и понякога може да се наблюдава увеличение на обема му. Steiner et al. съобщават, че 12% от пациентите с първоначален пробив във вентрикулите са претърпели увеличение на обема на кръвта между изходното и последващото скениране. Това разширяване е свързано с по-висок изходен обем на първоначалния СИХ, повишено кръвно налягане и ранното провеждане на КТ (333). Разширяването на обема на вентрикулния кръвоизлив е лош прогностичен белег и може да доведе до запушване на ликворните пътища и хидроцефалия. Интравентрикуларното хеморагично разрастване е свързано

както с ранно (под 48 часа след началото), така и с късно (48 часа - 1 седмица след началото) неврологично влошаване (259).

8.1.1.5 Перихематомен оток при спонтанна интрацеребрална хеморагия

Перихематомният оток може да се развие 1 час след настъпването на СИХ, да достигне максималния си растеж за 7 дни и да продължи седмици след това и е свързан с по-лоша прогноза. На КТ едемът е хиподензен спрямо околната тъкан (46, 243). Между 7-ми и 11-ти ден, обемът на перихематомния оток може да се удвои. Проучване, включващо 219 пациенти, показва увеличението му от 32,6 на 63,7 мл. Авторите установили, че обемът на интрацеребралната хеморагия силно корелира с абсолютния обем на перихематомния оток ($p < 0,001$). Установено е, че увеличаването на абсолютния обем на едема е свързано с по-лош изход за пациента и по-висока смъртност (124).

8.1.1.6 Нарастване на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Нарастването (експанзията) на хематома се определя въз основа на визуално забележими промени в обема на хематома между първоначалната и контролната компютърна томография (207). Честотата на нарастването в различните прочувания варира между 13 и 38%. Голямата разлика се дължи на различните дефиниции, които се използват за определяне на нарастването. Въпреки това при всички проучвания е установено, че нарастването на хематома е сигурен прогностичен белег за неблагоприятен изход. Увеличението на хематома може да бъде представено като процент или като абсолютна стойност. Fujii et al. като един от първите екипи, изследващи нарастването на хематома, го определят като абсолютно нарастване на обема с повече от 20 мл или относително нарастване на обема на хематома с повече от 50 % (119). В някои от съвременните публикувани големи клинични

проучвания за дефиниране на нарастване на хематома се използва относително нарастване на хематома с повече от 33 % или комбинация от абсолютно увеличение с 6 мл и относително увеличение от 33 % (86, 150, 329). Dowlatshahi et al. са провели проучване, което да установи дали дефиницията за нарастване на хематома влияе за прогнозирането на изхода при пациентите със СИХ. Авторите са заключили, че нарастването на хематома категорично предсказва лошия изход, независимо от определението за нарастване или дефинирането на изхода от заболяването. Най-високи позитивни прогностични стойности се получават при използване на абсолютна стойност на нарастване за прогнозиране на лошия изход (99).

8.1.2. Специфични КТ прогностични белези

8.1.2.1. Белези свързани с особености във формата на спонтанната интрацеребрална хеморагия

8.1.2.1.1 Island sign – „островен знак“

През 2017 г. Li et al. предлагат „островния знак“ като независим предиктор за разширяване на хематома и лош функционален изход при пациенти със СИХ, като описват хематома с този наличен знак като кръвоизлив с изключително неправилна форма (198). „Островният знак“ се дефинира като наличие на ≥ 3 разпръснати малки хематоми, всички отделени от основния или ≥ 4 малки хематоми, някои от които могат да бъдат свързани с основния (396). Островният хематом е кръгъл или овален и отделен от основния хематом, а малките хематоми, които са свързани с основния хематом, трябва да бъдат везикуларни или пъпковидни, но не и лобуларни. Авторите предполагат, че малките острови могат да са множество източници на кръвене поради нараняване на съседни артериоли. „Островният знак“ се наблюдава 16,3% от 252 пациенти със СИХ и при 44,7% от пациентите с нарастване на хематома.

При мултивариантния логистичен анализ чувствителността, специфичността, позитивна предиктивна стойност (PPV) и негативна предиктивна стойност (NPV) на „островния знак“ за прогнозиране на разрастване на хематома са съответно 44,7 %, 98,2 %, 92,7 % и 77,7 %. След коригиране спрямо оказващите влияние фактори „островният знак“ все още е силно независим предиктор за разрастване на хематома (OR, 31,89; 95%CI, 8,67-117,29; P < 0,001) и лоша прогноза при пациенти със СИХ (OR, 3,51; 95%CI, 1,26-9,81; P = 0,017) (198). Освен това използването на този признак като прогностичен показател за изхода е предимство поради лесната му различимост и точното му определяне. Наличието на островния знак на КТ е свързано с изхода от заболяването, независимо от други променливи и се превръща в ценен маркер за прогнозиране на изхода от заболяването (199). Скорошен мета-анализ потвърди „островния знак“ като важен маркер за разрастване на хематома и за определяне на прогнозата при СИХ (240).

8.1.2.1.2 Sattelite sign – „сателитен знак“

Shimoda et al. за първи път предлагат дефиницията за „сателитния знак“, който се характеризира с наличието на малък кръвоизлив, напълно отделен от основния, с диаметър по-малък от 10 мм и разстояние между малкия и основния хематом от 1 до 20 мм. Проучване сред 257 пациенти със СИХ показва, че наличието на поне един „сателитен знак“ при КТ изображенията е независим и сериозен рисков фактор за лоша прогноза при пациенти със СИХ (321). Чувствителността и специфичността на „сателитния знак“ за прогнозиране на хеморагичното нарастване са съответно 54,0% и 94,0% (321). Въпреки че механизмът на поява на „сателитния знак“ не е напълно изяснен се предполага, че е асоцииран с метаболитните промени, настъпващи около хематома, които са свързани с цитотоксични ефекти, водещи до хеморагична

трансформация или реперфузионно увреждане, което в крайна сметка води до разрушаване на капилярната кръвно-мозъчна бариера и образуване на знака като лезия около хематома (163). Скорошен мета-анализ потвърди, че „сателитният знак“ е свързан с повишен риск от разрастване на хематома (OR = 7.87, 95% CI = 2.17-28.47) и лош изход от заболяването (OR = 6.05, 95% CI = 4.44-8.24) (240).

8.1.2.2. Белези свързани с промяна в плътностните характеристики на спонтанната интрацеребрална хеморагия

8.1.2.2.1. Blend Sign - „смесен знак“

През 2015 г. Li et al. предлагат „смесен знак“ като потенциален прогностичен маркер и го описват като област с относително ниска плътност и съседна област с висока плътност в рамките на хематома, с добре очертана граница между тези две области. Разликата в единиците на Хънсфийлд между тези два региона трябва да бъде най-малко 18 HU, а регионът с относително ниска плътност не трябва да бъде напълно заобиколен от региона с висока плътност. Появата на знака се дължи на наличието на смесена кръв през различни периоди на кървене, а повторното кървене в хематома може допълнително да доведе до неговото разширение. В проучването на Li et al. сред 172 пациенти със СИХ „смесеният знак“ е открит при 29 (16,9%) пациенти при първоначалното компютърно томографско изследване. Чувствителността, специфичността, PPV и NPV на знака за предсказване на разрастване на хематома са съответно 39,3%, 95,5%, 82,7% и 74,10 %. Първоначалният обем на хематома при пациентите с наличието на този знак е по-голям от този на пациентите с липсата му. Освен това е по-вероятно хематомът да се разшири при пациентите със „смесен знак“, което предполага, че той може да се използва като независим предиктор за разширение на хематома (200). Според

мета-анализ на Yu et al., белегът е с чувствителност 28% и специфичност 92% за разрастване на хематома и е свързан с лоша прогноза при пациенти със СИХ (390). Друг скорошен мета-анализ потвърждава, че „смесеният знак“ е свързан с повишен риск от разширяване на кръвоизлива (OR = 3.49; 95% CI = 2.20-5.55) и лош изход от заболяването (OR = 2.21; 95% CI 1.16-4.18) (240).

8.1.2.2.2. Swirl Sign – „знак на завихряне”

„Знакът на завихряне“ е образна находка, която се отнася до област(и) на хипоатенюация или изоатенюация в рамките на хиператенюираната СИХ, които могат да варират по форма и да бъдат закръглени, ивичести или неправилни (39, 40). Дефиницията му се е развила с течение на времето, като през 2012 г. Selariu et al. го определят като области на хипоатенюация или изоатенюация в сравнение с мозъчния паренхим. Според тяхното проучване наличието му е независим прогностичен белег за летален изход в рамките на 1 месец (313). Някои проучвания показват, че Swirl sign при пациенти със СИХ е свързан с повишена смъртност през първия месец или по-лош резултат след 3 месеца (382). Честотата му в една проучена популация е 30%. Пациентите със Swirl sign са имали по-голям размер на първоначалния хематом и са по-склонни да имат изместване от срединната линия (313). Според мета-анализ на Yu et al, „знакът на завихряне“ е прогностичен белег за разрастване на хематома с 45% чувствителност и 79% специфичност (389). Друг скорошен мета-анализ потвърждава, че знакът е свързан с повишен риск от разрастване на хематома (OR = 3.33, 95% CI = 2.42-4.60) и лош изход от заболяването (OR = 3.70; 95% CI = 2.47-5.55) (240).

8.1.2.2.3. Black Hole Sign – „знакът на черната дупка“

„Знакът на черната дупка“ се характеризира като област с ниска плътност в хематома, която е напълно заобиколена от съседен хематом с висока плътност. Признакът има ясна граница, не е свързан със съседните мозъчни тъкани и стойностите на КТ плътността на двете области в рамките на хематома се различават с поне 28 HU. В проучване на 206 пациенти със СИХ, Li и сътр. установяват, че този нов образен маркер е с висока специфичност от 94% (коригиран OR, 4,12; 95% CI, 1,44-11,77; P = 0,008) за предсказване на разрастването на хематома (с умерена чувствителност от 31,9%) (201). Мета-анализ, включващ 5 проучвания (1495 пациенти) прави заключение, че чувствителността и специфичността на знака са съответно 30% (20%–41%) и 91% (87%–94%) като знакът е счетен за полезен образен маркер за прогнозиране на разширяването на хематома при СИХ (402). Друг скорошен мета-анализ потвърждава, че „знакът на черната дупка“ е свързан с повишен риск от разрастване на хематома (OR = 3.70, 95%CI = 1.42-9.64) и лош изход от заболяването (OR = 5.26, 95% CI = 1.75-15.76) (240).

8.1.2.2.4. Ниво на седиментация

"Нивото на кръв/течност" или "нивото на седиментация" представлява границата между плазмата, и седиментиралата кръв, и се обозначава рентгенологично като наличие на хиподенсна зона на КТ над и хиперденсна под дискретна разделителна линия в областта на интрацеребралния кръвоизлив (305). Нивото на седиментация при нативния КТ се свързва с употребата на антикоагуланти и лобарно разположение на СИХ (267). Нивото седиментация също може да представлява екстравазация на кръвоизлива в предварително съществуващи кистозни кухини (305). Едно скорошно проучване предполага,

че нивото кръв/течност може да бъде важен маркер за разрастване на интрацеребралната хеморагия (340).

Плътността на хематома при нативния КТ може да показва различни етапи на кръвоизлива. Това би могло да се свърже с клиничната прогресия след появата на симптомите. Вариабилността в плътността на хематома е свързана с еволюцията на съсирека и седиментацията на клетъчните компоненти на плазмата. Образната находка се определя най-вече от съдържанието на хемоглобин. Богатата на белтъци плазма е хиподенсна на КТ в сравнение с околната тъкан в началната фаза на СИХ (308). Когато настъпи резорбция на съсирека се появява относителна хиперденсност. В резултат на това хетерогенността на плътността на хематома според някои автори може да се използва за прогнозиране на риска (47, 217). Скорошен мета-анализ потвърждава, че хетерогенната плътност на хематома е свързана с повишен риск от разрастване на хематома (OR = 2.74; 95% CI = 1.71-4.39) и лош изход от заболяването (OR = 2.80; 95% CI = 1.78-4.39) (240).

8.1.2.2.5. Хиподенсности

Хиподенсности се определят като всяка област с хиподенситет (в сравнение със заобикалящата я кръв), която е капсулирана в рамките на кръвоизлива и няма ясна връзка с мозъчния паренхим около кръвоизлива. Хиподенсностите могат да имат всякаква форма и размери с ясно изразени или слабо изразени граници (241). Проучванията показват корелация между хиподенсности и разширение на хематома след СИХ (45). Освен това незадоволителен изход след 90 дни е свързан с хиподенситети. Фактори като по-голям размер на хематома, придружаваща употреба на антикоагулантни и по-кратко време до извършването на КТ, са свързани с хиподенситети (46). В едно проучване оптималното време за откриване на хиподенсности е 1,5-3 часа с най-висока

предиктивна стойност от 114,5 минути. Поради това се препоръчва повишена готовност за активно лечение от страна на невролозите, когато хиподенсностите се откриват между 1,5 и 3 ч след началото на СИХ, за да се предотврати вторично неврологично влошаване (97). Скорошен мета-анализ потвърждава, че хиподенсностите са свързани с повишен риск от разрастване на хематома (OR = 3.47; 95% CI = 2.18-5.50) и лош изход от заболяването (OR = 2.94; 95% CI = 2.28-3.78) (240).

8.1.3 Субарахноидно разширяване

В едно скорошно проучване беше предложен специфичен, свързан с местоположението, маркер за разширяване на хематома, наречен субарахноидно разрастване. То предсказва разширението на хематома при пациенти с лобарна СИХ. При мултивариантния анализ субарахноидното разрастване независимо предсказва риска от повишаване на обема на хематома при пациенти с лобарна СИХ след коригиране на другите влияещи фактори (248). Този нов маркер може да отразява наличието на нестабилни съдове и активно кървене в хематома около съдовете (308).

8.2. КТА прогностични маркери

8.2.1. Spot sign – „петнист знак“

„Петнистият знак“ се отнася до едно или повече огнища на контрастно усилване в рамките на острия паренхимен хематом, доловим на началното КТА изображение и е докладван като надежден образен маркер за прогнозиране на разрастване на хематома и лош неврологичен изход (217). Скорошно многоцентрово проспективно проучване потвърди, че „петнистият знак“ е свързан с разширение на хематома, висока степен на ранно клинично влошаване и смъртност при пациенти със СИХ (105). Мета-анализ на 18

проучвания, оценяващи точността на „петнистия знак“ за прогнозиране на разширение на хематома, събщи за чувствителност от 53 % и специфичност от 88 % (103). КТ-ангиография не може да бъде извършена при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. В сравнение с нативната КТ, КТ-ангиографията отнема повече време и не се използва широко за определяне на изхода при СИХ в световната практика (382).

8.2.2. Leakage sing – “знак за теч“

През 2016 г. Orito et al. са предложили концепцията за „знака за теч“ и са създали метод за определянето му въз основа на сравнение на изображенията на фазата на КТА и на забавената фаза на КТА (258). В началото на проучването всеки оценител е бил помолен да определи област на интерес с поле 1 см върху изображението на забавената фаза на КТА, която се е считала за областта с най-голяма промяна на HU между фазата на КТА и забавената фаза на КТА. След това същата област на интерес е била поставена върху изображението на КТА в същата анатомична област. Изчислени били стойностите на HU в областта на интерес на изображенията от фазата на КТА и забавената фаза на КТА, като увеличението на HU >10 % се считало за положителен белег, което показва фина екстравазация на контрастно вещество. Проучването установява, че „знакът за теч“ има по-високи стойности на чувствителност (93,3 %) и специфичност (88,8 %) за прогнозиране на разширението на хематома в сравнение с „петнистия знак“. Освен това пациентите с положителен „знак за теч“ са имали значително по-лоша прогноза от тези с отрицателен (258). Всъщност „знакът за теч“ може да отразява динамичната промяна на хематома и да бъде по-чувствителен маркер за прогнозиране на разширение на хематома при пациенти със СИХ (163).

Необходими са допълнителни изследвания за потвърждаване на тези резултати и установяване на клиничната му полезност.

8.2.3 Spot-tail sign – “знак за петно и опашка“

„Знакът за петно и опашка“ е описан от Sorimachi et al. като активен кръвоизлив от стриаталните артерии на коронарните изображения на КТА и е показал потенциал за по-точно предсказване на разширението на хематома и неврологичното влошаване в сравнение само с „петнистия знак“ (327). Друго сравнително проучване установява, че знакът е свързан с по-висок риск от ранно неврологично влошаване и е независим предиктор за разширение на хематома, докато само „петнистият знак“ не е значим за прогнозиране на тези резултати (269).

8.2.4. Iodine sign – „йоден знак“

Fan et al. изследват връзката между концентрацията на йод вътре в “петнистия знак“ и разширението на хематома чрез използване на Gemstone спектрална визуализация в проучване на 91 пациенти. Авторите установяват, че съдържанието на йод в хематома е независим показател за разширение на хематома и лоша прогноза (OR, 53,67; 95%CI, 8-242,42; P = 0,0028) (118). Друго сравнително проучване между „знака на черната дупка“, „петнистия знак“ и „йодния знак“ за предсказване на разширението на хематома при пациенти със СИХ показва, че наличието на „йоден знак“, базирано на Gemstone спектрална визуализация, има по-добра прогностична стойност за разширение на хематома с по-висока чувствителност и точност, в сравнение с останалите белези (317). Въпреки полезността на спектралното изобразяване, неговото приложение не е осъществимо в различни медицински институции, като по този начин се ограничава използването му.

8.3. МРТ прогностични маркери

8.3.1. Spot sign – „петнист знак“

Valyraki и сътр. за първи път дефинират „петнист знак“ на базата на МРТ със следните критерии: (1) петнообразен или серпигинозен висок интензитет на сигнала $>1,5$ мм в поне едно измерение, разположен в границите на хематома и без връзка с външен съд; и (2) липса на хиперинтензност на съответното място при неусилена T1-секвенция на магнитно-резонансна ангиография. В проучването на авторите сред 147 пациенти е установено, че наличието на „петнист знак“ на МРТ е независим маркер за разширение на хематома, а наличието на ≥ 2 петна е независимо свързано с лош 3-месечен изход. Обратно, липсата на „петнист знак“ е силно предсказваща за благоприятно развитие (355). Към настоящия момент липсват други МРТ маркери за идентифициране на пациенти със СИХ с висок риск от разрастване.

9. Лабораторни прогностични белези

Лабораторните биомаркери са вещества открити в серума, вследствие на директно попадане от мястото на патологията или в резултат на реакцията на организма към патофизиологичния процес. В някои случаи ролята на биомаркера в патофизиологията на СИХ е добре изяснена, докато в други случаи тази връзка не е толкова ясна. Откриването на серумните биомаркери на мозъчното увреждане има многобройни цели, тъй като молекулите имат потенциала да допринесат значително за по-нататъшните проучвания и клинични грижи при пациентите. От гледна точка на научните изследвания тези цели включват постигане на по-добро разбиране на патофизиологията, идентифициране на по-ефективни и надеждни цели за терапия. От клинична гледна точка целите включват подобряване на диагностиката на СИХ, по-добро характеризирание на тежестта на увреждането, стратифициране на

пациентите, адаптиране на лечението, проследяване на отговора към лечението и прогноза за изхода от заболяването (53).

Лабораторните прогностични белези (биомаркери) имат потенциал да предсказват параметри като различни усложнения, смъртност или лош функционален изход, което има голямо значение по отношение на превантивните и терапевтични стратегии. Идеалното изследване на лабораторните белези трябва да бъде просто, бързо и за предпочитане евтино. Ето защо лабораторните биомаркери трябва да могат да се измерват лесно в достъпна тъкан, да се възпроизвеждат и да са с относително стабилни стойности сред здравата популация. Комплексната и свързана с множество механизми патофизиология на СИХ позволи да се открият определени биомаркери, които да са тясно свързани с всеки механизъм на увреда. Някои от биомаркерите пряко отразяват увреждането, свързано със специфичен патофизиологичен механизъм. Много от биомаркерите са замесени в множество механизми, но са групирани според най-изявеното им действие. По този начин прогностичните биомаркери могат да се класифицират в няколко големи групи – свързани с възпалителната активация, свързани с нарушение на кръвно-мозъчната бариера, свързани с ендотелната дисфункция и биомаркери, свързани с клетъчното увреждане.

9.1. Прогностични белези от рутинните изследвания.

9.1.1. Хемоглобин

Няколко малки, едноцентрови проучвания са установили връзки между ниското ниво на хемоглобина и анемията при постъпване, и повишената заболяемост и смъртност при пациенти със СИХ (67, 93, 295). Предложените механизми, които биха обяснили тази връзка с по-лошия изход, включват нарушена доставка на кислород до мозъка и коагулопатия, водеща до

разширяването на СИХ - мощен предиктор за лош изход (12). Според проучване на Roh et al. по-ниският брой еритроцити може да доведе до по-малко ефективен пренос и агрегация на тромбоцитите към стената на съда, което предотвратява тромбоцитното ендотелно взаимодействие, жизненоважно за началото на хемостазата (295). Проучванията, оценяващи анемията при пациенти със СИХ, показват връзка между ниските нива на хемоглобина при постъпване и по-големите размери на хематома, което предполага коагулопатия, свързана с анемията (184). Скорошен мета-анализ потвърждава, че анемията при постъпване е свързана с по-висока смъртност и повишен риск от лош изход при пациенти със СИХ. Въпреки това авторите изтъкват, че стойността на резултатите се ограничава поради високата хетерогенност на включените проучвания (397). Съществуват и доказателства, че преливането на еритроцитна маса може да бъде свързано с намаляване на смъртността след 30 дни при СИХ (320). Самите еритроцити също могат да участват в хемостазата чрез адхезията си към увредената стена на съда в допълнение към взаимодействието си с тромбоцитите и фибриногена, което води до свиване на кръвния съсирек. Данните от това проучване подсказват, че ранното преливане на еритроцитна маса може да се обмисли с цел предотвратяване на разрастването на хематома и по-добър изход на заболяването (320). Едно скорошно проучване е установило, че по-високите нива на хемоглобина са свързани с по-добър изход при СИХ, но са необходими допълнителни изследвания за оценка на нивата на хемоглобина при постъпване като терапевтична цел и предиктор на изхода (12).

9.1.2. Ширина на разпределение на еритроцитите (RDW)

Ширина на разпределение на еритроцитите (Red Cell Distribution Width - RDW) представлява показател за вариабилността на размера на

циркулиращите еритроцити и се отчита рутинно като част от пълната кръвна картина. Показателят се използва предимно за диференциацията на различни анемии. Повишената RDW показва по-висок дял на големи или малки по обем еритроцити, което може да се дължи и на други многобройни метаболитни нарушения, като например възпалителни (212). През последното десетилетие броят на проучванията, изследващи връзката между RDW и различни заболявания се е увеличил многократно (343, 366). Установено е, че повишената RDW е прогностичен маркер при няколко съдови заболявания, а именно при остър инфаркт на миокарда, симптоматична хронична сърдечна недостатъчност и исхемичен мозъчен инсулт (273). В своето проучване Altintas et al. са установили значима връзка между повишената първоначална стойност на RDW, както с нарастването на хипертоничния хематом, така и с лошия изход при пациенти с хипертензивен интрацеребрален кръвоизлив (20). Друго проучване е установило, че стойностите на RDW са значимо по-високи при пациенти с разширение на хематома, сравнени с тези без разрастване (107). В проучване сред 235 пациенти със СИХ е установено, че RDW има връзка с лошия клиничен изход при пациенти със СИХ като високите стойности на RDW са свързани с лоша 30-дневна прогноза при пациентите (76). Скорошно проучване на Pinho et al. показва, че RDW е надежден и независим прогностичен фактор за 30-дневната смъртност при пациенти със СИХ (273). Точните механизми, които обясняват защо RDW е независим от анемията предиктор за смъртността при толкова много различни патологии, остават неизяснени. Някои от възможните патофизиологични механизми са свързани с намалената деформируемост на еритроцитите и последващото увреждане на микроциркулационния поток, с хранителните дефицити, както и с хроничното системно възпаление и оксидативния стрес (303). В няколко проучвания е установена последователна и стабилна връзка на RDW с възрастта и тежестта

на заболяванията (271), а Patel et al. предполагат, че нарастващата RDW всъщност може да отразява увреждане на множество физиологични системи, свързани с процеса на стареене (268). Друг механизъм, който би могъл да обясни връзката на повишената RDW със стареенето, е намалената преживяемост на еритроцитите поради прекомерен оксидативен стрес (273).

9.1.3. Бели кръвни клетки

Според някои автори СИХ се свързва с левкоцитоза, но левкоцитозата като израз на възпалителната активация, може на свой ред да играе роля за еволюцията на хеморагията. Резултатите от множество проучвания показват, че по-високият брой на бели кръвни клетки съпътства по-тежката СИХ, характеризираща се с нарушение в съзнанието, по-голям начален обем на хематома и наличие на пробив във вентрикулите (36, 341). Броят на левкоцитите е свързан и с по-висок риск от ранно неврологично влошаване, по-неблагоприятен изход от заболяването и като цяло по-голяма вероятност за последваща смъртност (1, 2, 4, 13, 337). Според други автори, левкоцитите взаимодействат с тромбоцитите, ендотела и факторите на коагулацията и са широко признати като важни за подпомагане на хемостазата при физиологични и патофизиологични условия (227). Косвено доказателство за това е установено при проучването на Di Napoli et al., а именно, че левкоцитозата не предсказва самостоятелно лош изход при СИХ, когато се контролират други фактори, включително възраст, начален обем на хематома и GCS (90). Според проучване на Marotti и сътр. по-високите стойности на белите кръвни клетки са независим прогностичен белег за намаляване на риска от разрастване на хематома. За да се определи дали ефектът се дължи на определена подгрупа бели кръвни клетки, авторите анализирали поотделно броя на неутрофилите, лимфоцитите и моноцитите. Според тях по-високият брой на неутрофилите е свързан с по-

нисък риск докато, по-високият брой моноцити при постъпване е независим предиктор за разрастване на хематома. Не е открита корелация между броя на лимфоцитите и експанзията на кръвоизлива (247). Неутрофилите са първите възпалителни клетки, които нахлуват в централната нервна система при възникване на СИХ. Отвъд добре познатите възпалителни и антимикробни действия, неутрофилите все повече се признават като важни за няколко физиологични процеса. Активираните неутрофили проявяват значителен прокоагулаторен ефект. Те променят баланса на коагулацията в полза на тромбообразуването, а неутрофили могат да активират тромбоцитите, фактор X и фактор XII, да увеличат генерирането на тромбин и да допринесат за стабилизирането на фибриновия съсирек. По този начин активирането на неутрофилите в свръх острата фаза на СИХ може да стимулира прокоагулантно състояние, което да ограничи разширяването на хематома (133, 247).

9.1.4. Тромбоцити

Тромбоцитите са от съществено значение за поддържането на хемостазата, а хипофункцията на тромбоцитите води до нарушена коагулация и кръвоизливи. Проучване на Zia¹ et al. установява, че ниският брой на тромбоцитите е свързан с увеличаване на обема на кръвоизлива (406). Няколко други проучвания са установили, че дисфункцията на тромбоцитите е свързана със смъртността на пациентите със СИХ (102, 226) Du et al. съобщават, че повишеният брой тромбоцити е свързан с намален риск от СИХ. Mayda-Domaç et al. установяват, че по-ниските нива на тромбоцити са свързани с повишен риск от СИХ. Скоротно проучване демонстрира нелинейна връзка между нивата на тромбоцитите и риска от смъртност при пациенти със СИХ. Прогностичният праг на нивото на тромбоцитите е на $194 \times 10^9 / L$. Под този

праг увеличението на тромбоцитите с 10 единици корелира около 10 % намаление на болничната смъртност при пациенти със СИХ. Когато тромбоцитите надхвърлят $194 \times 10^9 / L$, рискът от болнична смърт при СИХ не показва значително намаляване с по-нататъшното увеличаване им (162). Основните причини за тромбоцитопения при пациенти със СИХ включват повишено разрушаване на тромбоцитите, намалено производство на тромбоцити, разреждане на тромбоцитите или агрегация. Например пациентите с имунни заболявания като системен лупус еритематозус са най-предразположени към тромбоцитопения. Освен това пациенти без системни заболявания също могат да имат тромбоцитопения, потенциално предизвикана от фармакологични средства като антиагрегантни лекарства (376). От друга страна СИХ, усложнена с тежък сепсис и хиперспленизъм, може директно да доведе до намален брой на тромбоцитите (187). Други тежки заболявания като хронични чернодробни болести също могат да увредят хемопоезичната функция на костния мозък, което да доведе до намаляване на нивата на тромбоцитите (265).

9.1.5. Съотношение RDW към тромбоцити

Съотношение RDW към тромбоцити (RPR) е нов индекс, който отразява тежестта на възпалението и е използван за прогнозиране на смъртността при пациенти с рак на гърдата, глиобластом и травматично мозъчно увреждане (309, 343, 344). Проучване сред 102 пациенти с дълбок СИХ е установило статистически значимо повишение на RPR сред починалите в сравнение с преживелите, като пациентите с първоначален $RPR < 0,06$ имат значително по-ниска смъртност след 90 дни, отколкото при тези с начален $RPR \geq 0,06$ (27 срещу 57%; $p = 0,003$) (194). Интересното в проучването е, че нито медианната лабораторна стойност за RDW, нито тази за броя на тромбоцитите показват

значима разлика между преживелите и починалите (съответно $p = 0,2$ и $p = 0,07$). Друго скорошно проучване е показало, че RPR има статистически значимо увеличение ($p < 0,001$) при пациентите с прогресия на СИХ. При статистическата обработка на данните RPR като тестова променлива при прогнозиране на прогресията на хематома е показала гранична стойност на RPR от 0,0615 (64,3 % чувствителност, 63,3 % специфичност). Авторите са заключили, че пациентите с $RPR > 0,0615$ са имали по-големи шансове за прогресия на хематома (OR 3,1 (95 % CI 1,22 до 7,91); $p = 0,0174$) (339). Друго скорошно проучване установява, че повишените нива на RPR са свързани с повишен риск от 30-дневна смърт при пациенти със СИХ на възраст <65 години (HR = 1,77, 95%CI: 1,29-2,43) и на възраст ≥ 65 години (HR = 1,30, 95%CI: 1,05-1,61). Освен че предоставя по-силни доказателства въз основа на голяма извадка, в него не само е анализирана връзката между RPR и риска от смърт, но и допълнително е оценена прогностичната стойност на RPR за смърт при пациенти със СИХ (208).

9.1.6 INR

Рискът от разширение на хематома, бързо влошаване на състоянието и лош изход е повишен при пациенти със СИХ на антикоагулантна терапия. Част от антикоагулантната терапия, витамин К-антагонистите, се проследяват чрез международно нормализирано съотношение (INR). То се основава на протромбиновото време (PT) - тест, който определя колко време е необходимо за образуване на съсирек след присъединяване на тъканен фактор към плазмата. В проучване сред пациенти със СИХ е установено, че по-високите стойности на INR са свързани с повишен риск от 3-месечна смъртност. Друг важен резултат е, че половината от свързаните с антикоагулантна терапия СИХ са възникнали, когато INR е бил в терапевтичния диапазон, а при 7% дори и

при субтерапевтични стойности на INR. Повишена смъртност от СИХ, свързана с антикоагулантна терапия, се наблюдава както в рамките на терапевтичния диапазон на INR, така и над него (77). При друго проучване е установено, че употребата на витамин К-антагонисти е свързана с по-голям първоначален обем на интрацеребралния кръвоизлив, но този ефект се наблюдава само при стойности на INR >3,0 (115). Интересни са резултатите от проучване сред 191 пациенти със СИХ, при които не е била необходима неврохирургична интервенция. Авторите са установили, че повишените нива на INR има прогностична стойност за 30-дневната смъртност дори и независимо от употребата на антикоагуланти. Това означава, че дори при пациенти, които не са на антикоагулантна терапия, високият INR увеличава шансовете за лош изход за 30 дни (407). Стойностите на INR са залегнали в международните препоръки за лечение на СИХ с обръщащи антикоагулацията агенти. Експертите допускат използването на такива агенти при INR \geq 1.3 (138).

9.1.7. Кръвна захар

Висока стойност на кръвната захар (>8 mmol/l) често се наблюдава след СИХ, като засягат 43% до 59% от пациентите. Метаболизмът на кръвната захар е сложен процес и все още не са ясни потенциалните механизми за повишеното ниво на глюкоза в кръвта при пациенти със СИХ. Според няколко проучвания дисрегулацията на невроендокринната функция при критично заболяване, каквото е и СИХ, ускорява катаболизма на гликоген, протеини и мазнини, като повишава кръвната глюкоза. От друга страна когато организмът е подложен на стимулация, могат да се освободят голям брой цитокини като медиатори, регулиращи глюкозната хомеостаза, което води до инсулинова резистентност, допълнително допринасяща за хиперинсулинемия (172, 365). В едно скорошно

проучване се счита, че повишената кръвна глюкоза и разширяването на хематома могат да се използват като предиктори за смърт, а хипергликемията е свързана с ранно разширяване на хематома (коригирано OR: (8,03, 95%CI: 3,92-16,45, P < 0,01) (132). Мета-анализ на 17 проучвания, включващ 6527 пациенти със СИХ е показал, че хипергликемията (повечето проучвания използват гранична стойност между 6,0 и 8,0 ммол/л) значително увеличава риска от смъртност при пациенти със СИХ (RR = 2,36, 95 %CI 1,79-3,12). Анализът на подгрупите според времето на проследяване показва, че хипергликемията значително увеличава риска както от краткосрочна смъртност (RR = 3,97, 95 %CI 2,13-7,43) и така и от дългосрочна смъртност (RR=1,53, 95 %CI 1,14-2,05) при пациенти със СИХ (132). Друг мащабен мета-анализ е установил, че има значима връзка между повишените нива на глюкоза в кръвта и функционалния изход след СИХ (OR, 1,05; 95% CI, 1,03-1,07; P < 0,001) (401). Засилването на мозъчното увреждане при продължителна хипергликемия може да се обясни с няколко механизма. От една страна вътреклетъчният осмоларитет се повишава заедно с хипергликемията, което води до мозъчен оток и дисфункция на нервните клетки. От друга страна аминокиселините и азотният оксид представляват нитрити, произведени по време на метаболизма на глюкозата, които причиняват мозъчен оток. В допълнение инсулиновата резистентност, причинена от СИХ, взаимодейства с продължителна хипергликемия, за да засили ендотелното увреждане и съдовата руптура, което потенцира разширяването на хематома. Хематомът оказва вредно въздействие върху локалното кръвообращение и мозъчната перфузия, оставяйки мозъка в хипоксично-исхемично състояние. Дълготрайното хипоксично-исхемично състояние може да предизвика анаеробен метаболизъм и натрупване на метаболити, което влошава мозъчния оток. Като цяло продължителната хипергликемия уврежда мозъчните клетки и

съдовите функции, което води до мозъчен оток и съдово разкъсване (132). Скорошен причинно-следствен анализ е установил, че хипергликемията може да е последващ ефект на промени в други маркери за тежестта на СИХ, особено сред пациентите без диабет, което предполага възможно обяснение за ограничените данни за интервенции за понижаване на глюкозата (363). Независимо от ЗД наличието на хипергликемия при пациенти с интрацеребрална хеморагия влошава неврологичното състояние и увеличава риска от летален изход (395). При предклинични модели на СИХ е наблюдавано, че хипергликемията инициира разширяването на хематома чрез активиране на плазмения каликреин, който потиска агрегацията на тромбоцитите (214). Освен това хипергликемията задълбочава нарушаването на КМБ, съдържанието на вода в мозъка и клетъчната апоптоза (325). Едно проучване показва, че повишените нива на глюкоза в кръвта и захарният диабет предсказват сериозни последици при пациенти с предимно лека до умерена тежест на СИХ, като изглежда, че хипергликемията влияе върху прогнозата на кръвоизлива, като увеличава рисковете от ранно неврологично влошаване и смърт, но без да има видим ефект върху нарастването на хематома или перихематомния оток за 24 часа (307).

9.1.8. Креатинин

Едно проучване включващо над 6000 участници, 2914 от които със СИХ и 2954 контроли от различни раси и етноси, установява че хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е независимо свързана с по-висок риск от СИХ. ХБН е установена в 4,3 % (125 от 2914) при случаите на СИХ и в 1,3 % при контролите (некоригирано $P < 0.001$). Три месеца след СИХ 48,8% от участници в проучването са имали лош функционален резултат (т.е. mRS 4-6). Участниците с ХБН са имали по-висок риск от лош изход (58,8% спрямо 47,9%; некоригиран

$P = 0.003$) (357). В друго проучване е установено, че пациентите със съществуващо бъбречно заболяване и СИХ има повишен риск от смъртност, но не и от лош функционален изход от заболяването (176). Друг мащабен анализ е доказал, че нарушената бъбречна функция е свързана с повишена вероятност за смърт както един месец след СИХ, така и една година след кръвоизлива (362). От друга страна честотата на остра бъбречна недостатъчност (ОБН) след СИХ според различните проучвания е 15-40% според различните дефиниции на ОБН (282, 289, 364). Доказано е, че пациентите с ОБН след СИХ са с повишен риск от лош функционален изход и повишен риск от смъртност (25). Патофизиологията на ОБН след СИХ е комплексна и сложна. Могат да се отдиференцират две големи групи причини – хемодинамични и нехемодинамични. Хемодинамичните причини са свързани с развитието след СИХ на т.нар. „неврогенен зашеметен миокард“, водещ до преорганизация на циркулиращата перфузия със своите последствия. Нехемодинамичните причини могат да бъдат неврохормонални (активиране на хипоталамо-хипофизната ос, симпатико-адреналната ос и ренин-ангиотензин-алдостероновата ос), да са свързани с възпалението и оксидативния стрес или да бъдат ятрогенно предизвикани (вследствие на приложението на различни медикаменти) (70). В едно проучване е установено, че по-високите нива на серумния креатинин са свързани с по-голямо нарастване на кръвоизливите. Според авторите биологичното обяснение би могло да бъде, че креатининът е признат маркер за дългогодишна хипертония с акумулиране на съдови увреждания и повишена чупливост на малките съдове (50). Друг колектив е установил, че серумният креатинин не е надежден прогностичен маркер при пациенти със СИХ. Авторите са предложили няколко фактора, които са тяхното твърдение. Те са изтъкнали, че креатининът се произвежда чрез мускулния метаболизъм на креатин и фосфокреатин, като около 3 % от него

попадат в кръвния поток ежедневно. След това креатининът се филтрира свободно през гломерула и се секретира от проксималните тубулни клетки. Когато плазмените нива на креатинина се повишат рязко, клиницистите често отдават това на намаляване на скоростта на гломерулната филтрация. Въпреки това фактори като възраст, пол, мускулна маса, прием на протеини с храната и състояние на хидратация могат да повлияят на тази оценка, което я прави по-малко точен прогностичен маркер (249).

9.1.9 Натрий

Хипонатриемията (серумен $\text{Na} < 135\text{mmol/l}$) е най-честият електролитен дисбаланс при хоспитализирани пациенти, особено при тези с неврологични увреждания и е свързана с повишена заболяемост и смъртност. Ниските стойности на натрия могат да доведат до мозъчен оток, повишено вътречерепно налягане и потенциално да влошат изхода на заболяването (224). Този електролитен дисбаланс може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ) или синдром на церебрална солева загуба (СЦСЗ). СНАДХ се дефинирана като еуволемична хипонатриемия с промяна в концентрацията на урината (осмолалитет на урината $>$ серумен осмолалитет) и олигурия (малък обем на урината) с натриурия. СЦСЗ се дефинирана като хиповолемична хипонатриемия, включваща ниско централно венозно налягане, с адекватна диуреза и натриурия. При отсъствие на възможност за мониториране на централното венозно налягане, се проследява водно-солеви баланс (137). От решаващо значение е да се определи етиологията на хипонатриемията при пациенти след СИХ, тъй като тези два синдрома се лекуват по различен начин. СНАДХ обикновено се лекува с ограничаване на течностите, докато СЦСЗ се лекува с течности, съдържащи натрий. По този начин погрешната диагноза може да

доведе до влошаване на хипонатриемията и потенциално до влошаване на неврологичния изход (137). Въпреки че хипонатриемията е широко описана след травматично мозъчно увреждане, субарахноиден кръвоизлив и неврохирургична интервенция, информацията за честотата, етиологията и лечението на хипонатриемията при пациенти със СИХ е ограничена. Според проучване на Grey и сътр. при 24% от пациентите със СИХ, се наблюдава хипонатриемия, като при тези болни се наблюдава по-висок риск от инфекции, тромбоцитопения и по-продължителен болничен престой. От клинично значение е фактът, че хипонатриемия се появява не само през първата седмица след СИХ, но при около 37,5% от пациентите и в по-късен етап (137). Друго проучване установява, че хипонатриемията е независим прогностичен фактор за болнична смъртност при пациенти със СИХ. Наличието на хипонатриемия при постъпване в болница е свързано с повишена краткосрочна смъртност при пациенти, преживели остро заболяване, което вероятно отразява предварително съществуващо състояние, свързано с по-лош изход поради по-голяма съпътстваща заболяемост. Корекцията на хипонатриемията изглежда не компенсира влиянието ѝ върху смъртността (183). В скорошни проучвания многофакторен регресионен анализ е показал, че хипонатриемията е независим предиктор за 90-дневна смъртност (OR 2,763, 95%CI 1,836-4,157) и неблагоприятен изход (OR 3,579, 95%CI 2,332-6,780) при пациенти след супратенториален СИХ (277).

9.2. Биомаркери, свързани с възпалителната активация

В рамките на възпалителния отговор се активират различни цитокини (TNF α , IL-6, IL-10 и IL-11), протеини на острата фаза (С-реактивен протеин, фибриноген), имунни клетки (периферни левкоцити), ICAM (член на суперсемейството на имуноглобулините) и High Mobility-Group-Protein B1

(HMGB1) (316). Те имат различна роля в протичането на СИХ, като участват в процеса на разкъсване на съдовете, по-нататъшното кървене и некрозата, както и в по-късния ход, подпомагайки възстановяването. Следователно много от тях корелират с тежестта на СИХ в острата фаза. Връзката между плазмения C-реактивен протеин (CRP) при постъпване и краткосрочните фатални последици при пациенти след СИХ е изследвана в проучване с малка извадка и е установено, че повишаването на концентрацията на CRP с 1 mg/L води до 5,2% увеличение на вероятността за смъртност през първата седмица (19). В едно многоцентрично проучване са анализирани концентрациите на CRP и връзката им с прогнозата за СИХ. Плазменият CRP е оценен при постъпване, 24, 48 и 72 часа след появата на симптомите. Количеството на CRP се е повишило значително на 48 до 72 часа от приемането след СИХ и е било независимо свързано с лоши 30-дневни функционални резултати. Освен това в резултатите се заключава, че CRP > 10 mg/L независимо предсказва ранно нарастване на хематома и ранно неврологично влошаване, като и двете са свързани с повишена смъртност (91). В друго проучване е установено, че пациентите с ранно нарастване на хематома имат по-високи серумни нива на IL-6 при постъпване. Авторите са посочили, че изходните серумни нива на IL-6 могат да се използват за прогнозиране на подострото протичане на СИХ и за насочване на терапията, тъй като са независим предиктор за разширяване на хематома (322). IL-6 също така предсказва прогнозата, тъй като корелира с модифицирана оценка по Ранкин (mRS) 3 месеца след кръвоизлива (58). Пациентите с ранно нарастване на хематома, имат по-високи серумни нива на TNF- α при постъпване, като маркерът може да предскаже подострото протичане на СИХ (322). TNF- α също предсказва прогнозата, тъй като е доказано, че увреденият мозък освобождава TNF- α в кръвообращението в дозова зависимост, а по-високите му нива са силно свързани с по-висок риск

от смъртност (129). HMGB1, който представлява провъзпалителен, ДНК-свързващ протеин, освобождаван от микроглията може да стимулира продукцията на други възпалителни молекули. Проучване е установило, че серумните му нива, които се появяват на 12-ия час след СИХ и достигат своя пик на 72-ия час, корелират както с тежестта на СИХ, оценена чрез скалата NIHSS на 10-ия ден след СИХ, така и с 3-месечната прогноза след СИХ (403). Повечето от тези фактори са обект на бъдещи изследвания и проследяване.

9.3. Биомаркери, свързани с нарушение на кръвно-мозъчната бариери

Нарушението на кръвно-мозъчната бариера според настоящите патофизиологични схващания за механизмите до голяма степен се дължи на матриксните металопроотеинази (MMPs). MMP са семейство от цинк-свързващи протеолитични ензими, които обикновено участват в ремоделирането на извънклетъчния матрикс. При хората са идентифицирани 23 такива белтъка, като от тях MMP-2 и MMP-9 са насочени конкретно към колаген тип IV, ламинин и клетъчен фибронектин (с-Fn), които са основните компоненти на базалната ламина, обграждаща мозъчните съдове и допринасяща за кръвно-мозъчната бариера (53). По-високите стойности при приема на серумните MMP-9 и MMP-3 при хоспитализирани са свързани с обема на СИХ, по-високи оценки по NIHSS и лоши функционални резултати на 90-ия ден (11, 159).

9.4. Биомаркери, свързани с ендотелната дисфункция.

След поява на ендотелна дисфункция, свързана с нарушенията в кръвно-мозъчната бариера се освобождават растежни фактори, включващи съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), ангиопоетин-1 (Ang-1) и фактор стимулиращ колониите на гранулоцитите (G-CSF), вероятно в опит да се възстанови целостта на ендотела и да се намалят възпалението, отокът и

перихематомната клетъчна смърт. Друг предложен механизъм е, че тези растежни фактори увеличават ангиогенезата чрез набиране на ендотелни прогениторни клетки, което позволява по-ефективно почистване от макрофагите на некротичните остатъци и остатъците от хематома. В моделите се предлага, че в контекста на СИХ, VEGF може да осигури невропротекция и ангиогенеза, G-CSF може да предизвика сензомоторно възстановяване и да намали отока, възпалението и перихематомната клетъчна смърт, а Ang-1 може да предизвика ангиогенеза (53). От клинична гледна точка тези растежни фактори са свързани с изхода от заболяването. За разлика от другите биомаркери, по-високите серумни нива на растежните фактори са свързани с по-добър функционален изход. В проучване средното серумно ниво и на 3-те фактора, определено 72 часа след СИХ е независимо свързано с добър функционален изход след 3 месеца, оценен чрез mRS (323).

9.5. Биомаркери, свързани с клетъчната увреда.

Клетъчната увреда и смъртта на клетките настъпва вследствие на множество механизми, в които са замесени много молекули. S100B е добре установен биомаркер, който се свързва с астроцитната активация след церебрална увреда. Според едно проучване серумният S100B се е повишил значително след появата на симптомите до третия ден при пациенти със СИХ в сравнение с контролите (160). По подобен начин друго проучване показва, че повишеното серумно ниво на S100B е тясно свързано с изходния обем на хематома и предсказва лош изход след СИХ (84). В проучване, включващо 7 неврон-специфични биомаркера (NSE, MBP, GFAP, Tau, S100B, pNF-H и UCH-L1), увеличавачи се след невронална увреда, е установено, че способността им за прогнозиране на изхода е сравнима със способността за прогнозиране на NIHSS (388). Друг колектив установява, че серумните нива на глутамат,

измерени в рамките на 24 часа от първоначалния кръвоизлив, са свързани както с тежестта на СИХ, така и с прогнозата. Установено е, че тези нива слабо корелират с размера на периферната хиподенсност на 3-ия ден след СИХ, че са независим предиктор за лош изход след 3 месеца и че корелират с обема на остатъчната лезия след 3 месеца (58). Нивата на серумния феритин са показател за общото съдържание на желязо в организма и е установено, че точно отразяват нивата на желязото, което ще се освободи по време на лизиса на еритроцитите след СИХ. Установено е, че нивата на серумния феритин, измерени в рамките на 12 часа от приемането, предсказват както тежестта на СИХ, така и изхода от заболяването. Разлики в нивата на феритин в рамките на първите 3 часа след появата на симптомите са наблюдавани при пациенти с добър и лош изход. Началните нива на феритин също така корелират с началния обем на СИХ и в по-малка степен с нарастването на СИХ (272).

9.6. Други биомаркери

Липопротеините с ниска плътност (LDL) участват в пренасянето на липидни молекули (напр. холестерол). Въпреки че високите им нива са рисков фактор за всички сърдечно-съдови заболявания, след СИХ ниските нива на LDL и общият холестерол са свързани с неблагоприятни резултати. Възможно е серумният холестерол да е необходим за целостта на стените на съдовете и по-ниските му нива да намаляват агрегацията на тромбоцитите, като по този начин предразполагат към разрастване на СИХ (293). В проучване е демонстрирано независима корелация между ниските нива на LDL и нарастването на хематома на 24-тия час (OR = 4,24), ранното неврологично влошаване (OR = 8,27) и смъртността след 3 месеца (OR = 6,34) (293). Други проучвания също са доказали, че ниските нива на LDL са свързани с повишен риск от разрастване на хематома (335, 370). Ретроспективно проучване,

включващо 1262 пациенти, съобщава за връзка между по-ниските средни нива на калций при постъпване и нарастването на хематома при пациенти със СИХ (142). Други проспективни обсервационни анализи също са установили, че по-ниските нива на калций при приемането са свързани с нарастването на хематома при СИХ (107, 398). От друга страна проучване, в което са обхванати 2103 пациенти, съобщава, че по-високото ниво на калций в плазмата (калций > 8,4 mg/dl) при постъпването е свързано с намален риск от нарастване на хематома, когато е коригирано за други влияещи фактори (245). Тези резултати предполагат хипотеза, че калцият може да играе роля в патофизиологията на СИХ, като нарушената каскада на коагулацията служи като потенциален биологичен механизъм за ефекта на хипокалциемията (218). Ретроспективно кохортно проучване установява връзка между по-ниските нива на серумния магнезий при постъпване и по-големи изходни размери на кръвоизлива, нарастване на хематома и 3-месечни резултати (211). Goyal et al. стигат до заключението, че по-високите серумни нива на магнезий са независимо свързани с по-малък изходен размер на хематома и по-добр изход при СИХ. В това проучване не е установено влияние на изходното ниво на плазмения магнезий върху нарастването на хематома (134). Установено е, че серумните нива на D-димер, продукт на разграждане на фибрина, се повишават през първите 24 часа след СИХ и продължават да се повишават повече от седмица (83). Предполага се, че нивата могат да отразяват активността на коагулационната и фибринолитичната система след СИХ. В друго проучване високите серумни нива на D-димер са независимо свързани със смъртността и ранното неврологично влошаване и също така са свързани с усложнения, включително разширяване на хематома и субарахноидно разширяване. Нивата на D-димер са свързани и с изходния обем на СИХ и могат да бъдат свързани с риска от разширение на хематома (23).

Множество предизвикателства трябва да се преодолеят преди биомаркерите да бъдат рутинно използвани в клинични условия. На първо място, разбирането на патофизиологията на СИХ засега остава непълно и трябва да продължи да се развива. Въпреки че много от биомаркерите са идентифицирани и проучени в широк мащаб въз основа на солидна биологична обосновка, съществуват някои проблеми на животинските модели и пренасянето на експерименталните данни в проучвания върху хора. Освен това продължават да съществуват предизвикателства, свързани с по-доброто определяне на пространствените и времевите модели на експресия на биомаркерите след СИХ, както и на тяхното биологично и клинично значение. Много биомаркери са свързани с тежестта на заболяването или изхода, но са неспецифични и участват в множество пътища или клинични параметри. Точните им механизми на действие не са напълно изяснени. Необходими са големи, проспективни клинични проучвания, за да се проучи и потвърди полезността на биомаркерите. По-голямата част от проучванията, изследващи биомаркерите за СИХ са малки серии от случаи, които най-вероятно са недостатъчни, за да докажат окончателно клиничната стойност на съответните показатели. Много биомаркери са били изследвани в различни кохорти от пациенти със СИХ с хетерогенни характеристики, което е затруднило сравняването на резултатите и синтезирането на цялостен профил, включващ взаимодействия помежду им. Ето защо едно проучване, включващо анализ на панел от биомаркери на СИХ, би било изключително полезно за постигане на по-добро разбиране на патофизиологията на СИХ, характеризиране на моделите на биомаркерите и идентифициране на най-подходящите клинични и биологични показатели (53).

10. Прогностични модели

Ниската чувствителност или специфичност на един прогностичен маркер ограничава клиничната му употреба. Комбинирането на индивидуални клинични, невроизобразяващи и лабораторни маркери в модел, съставен от отделни показатели може да повиши прогностичната стойност. Въз основа на еднофакторен и многофакторен логистичен регресионен анализ са създадени множество системи за прогнозиране на риска както за лош изход от заболяването, така и за смъртността (139).

10.1. ICH Score

Скалата за интрацеребрална хеморагия (ICH Score) вероятно е най-широко познатият инструмент за прогнозиране, тъй като е една от първите налични оценки и е широко проучена за различни прогностични времеви периоди (378). Авторите на скалата са установили в своето проучване 5 маркера, които са свързани с 30-дневната смъртност при пациентите със СИХ. Резултатът от ICH Score е сбор от петте отделни прогностични маркера: стойност на GCS скалата (3 до 4 определя - 2 точки, 5 до 12 - 1 точка, 13 до 15 - 0 точки), възраст (≥ 80 години: да - 1 точка, не - 0 точки), инфратенториално кървене (да - 1 точка, не - 0 точки) обем на кръвоизлива ($\geq 30 \text{ cm}^3$ - 1 точка, $< 30 \text{ cm}^3$ - 0 точки) и интравентрикулен кръвоизлив (да - 1 точка, не - 0 точки). Авторите са установили, че всички пациенти с ICH Score от 0 точки преживяват, докато при всички пациенти с ICH score 5 точки настъпва летален изход. Тридесетдневната смъртност нараства устойчиво с увеличаването на ICH Score ($p < 0,005$) (151). В друго проучване е установено, че ICH Score оценен 24 часа след кръвоизлива е показал по-добри предиктивни способности за изхода от заболяването, в сравнение с този при приемането (30). По-късно създателите на оригиналната скала са установили, че тя много точно разграничава

пациентите по отношение на 12-месечния функционален изход за различните дихотомни точки по mRS ($p < 0,05$). В заключение авторите са посочили, че ICH score е валидна клинична скала за оценка на дългосрочния функционален изход след СИХ (152). В следствие на база на ICH score са разработени множество други предиктивни скали, както за краткосрочна предиктивност (по време на хоспитализация или 30 дни след СИХ), така и за средносрочна (3-месеца) и дългосрочна прогноза за лош изход от заболяването (173).

10.2. Essen ICH score

Essen ICH скалата се определя само от клинични променливи (възраст, тежест на неврологичния дефицит и ниво на съзнание) и има предимството, че не изисква измерване на обема на СИХ. Скалата показва висока прогностична точност за пълно възстановяване или смърт, както в кохортата за разработване, така и в кохортата за валидиране. За прогнозиране на пълното възстановяване по индекса на Бартал (Barthel index) след 100 дни, скалата Essen ICH scale превъзхожда дори прогнозата на лекарите (374).

10.3. Max-ICH score

След създаването на ICH score на практика е показано, че прилагането на пълен набор от терапевтични интервенции при пациенти с висок резултат от ICH score е довело до по-ниска смъртност от прогнозираната (238). Ограниченията в грижите за пациентите оказват значително влияние върху валидността на общите модели за прогнозиране, което води до надценяване на лошия изход. Решение на този проблем са опитали да дадат авторите на проучване сред 583 пациенти. Те са установили, че новата скала max-ICH score (0-10) обединява коригирани по сила предиктори, т.е. оценка по скалата на NIHSS, възраст, интравентрикулен кръвоизлив, антикоагулация и обем на СИХ (лобарен и нелобарен), като демонстрира подобрена прогностична точност за

функционалния изход. Така този инструмент е полезен за оценка на тежестта при пациентите със СИХ (315). В последствие многоцентрово валидиращо проучване е заключило, че Max-ICH Score осигурява валидна и подобрена прогноза за функционалния изход след СИХ. Свързаната с това клинична полза от свеждането до минимум на фалшивото приписване на лош изход може потенциално да предотврати неоправдани ограничения на грижите при пациенти със СИХ (314).

10.4. ICH-FOS

ICH-FOS е скала, свързана с функционалния изход от заболяването. 16-степенната ICH-FOS е разработена на базата на набор от независими предиктори за едногодишен лош функционален изход след СИХ, включваща възраст ($P < 0,001$), приемна оценка по скалата NIHSS ($P < 0,001$), оценка по скалата GCS ($P < 0,001$), кръвна захар ($P = 0,002$), местоположение на СИХ ($P < 0,001$), обем на хематома ($P < 0,001$) и интравентрикулно разширение ($P < 0,001$). В проучване е установено, че ICH-FOS показва добра диференциация (AUROC) при създаването (0,836, 95% CI: 0,819-0,854) и валидирането (0,830, 95% CI: 0,808-0,852). В сравнение със скалата ICH score, ICH-FOS е показала значително по-добра диференциация по отношение на едногодишния функционален изход и смъртността след СИХ (всички $P < 0,0001$). Същевременно ICH-FOS е показала също така или сравнима, или значително по-добро разграничаване по отношение на лошия функционален изход и смъртността на 30-тия ден, 3-тия месец и 6-тия месец период след СИХ (173).

10.5. ICH-GS

ICH-GS е създадена за прогнозиране на 3 резултата от изхода на заболяването. В нея независими прогностични фактори са възрастта, скалата

GCS, местоположението на СИХ, обемът на СИХ и наличието на интравентрикулното разрастване. В сравнение с ICH Score е установено, че ICH-GS има по-висока чувствителност при прогнозиране на болничната и 30-дневната смъртност и се представя еднакво добре при прогнозиране на добрия функционален изход при 30-дневно проследяване (299).

10.6 FUNC score

В проучване сред 629 пациенти със СИХ се е провел анализ, чрез който да се оцени функционалната независимост на пациентите след 90 дни. На 90-тия ден 162 (26%) пациенти са постигнали функционална независимост. Възрастта, GCS, местоположението на СИХ, обемът и когнитивното увреждане преди СИХ са били независимо свързани с функционална зависимост. Оценката FUNC е разработена като сума от отделни точки (0 -11) въз основа на силата на връзката с изхода от заболяването. В проучването нито един пациент, получил оценка FUNC 4, не е постигнал функционална независимост, докато 80% с оценка 11 са постигнали такава. Прогнозата по FUNC е останала непроменена, когато се е ограничавала само до оцелели от СИХ (298).

10.7. BAT score

BAT score е била създадена на база на характеристики от КТ изобразяване. Blend sign („смесеният знак“), наличието на хиподенсности и времето до провеждането на КТ са включени в модела. Създадена е 5-точкова оценка (оценка по BAT - 1 точка за „смесения знак“, 2 точки за всякаква хиподенсност и 2 точки за време на провеждане на КТ <2,5 часа). Установено било, че дихотомизираната оценка (оценка на BAT ≥ 3) предсказва разширяването на хематома с чувствителност 0,50 и специфичност 0,89. В заключение авторите са посочили, че лесният за използване 5-точков прогностичен модел може да

идентифицира лица с висок риск от разрастване на хематома с добра специфичност и точност. Този инструмент изисквал само провеждане на КТ и можел да помогне за подбора на пациенти със СИХ, които да се включват в разработването на нови терапии против разширяването на кръвоизлива (246).

10.8. Други модели

Brouwers et al. са създали 9-точкова скала за прогнозиране на база на четири предиктора: употреба на варфарин, наличието на "петнист знак" на КТ-ангиография, време от началото на СИХ до първоначалната компютърна томография и начален обем на СИХ, която е показала силна връзка с разширението на хематома (52). Въпреки че проспективно събраните данни и големият размер на извадката в проучването придават надеждност на резултатите, високият процент отпаднали пациенти с предишна употреба на варфарин или голям начален обем на хематома са довели до понижаване на прогностичната способност. По подобен начин е създадена 24-точкова скала за прогнозиране (BRAIN) и валидирана от подпроучвания на INTERACT 1 и 2. BRAIN скалата предвижда вероятността за разширение на хематома (> 6 мл) в рамките на 24 часа след появата на симптомите, като използва многовариантна логистична регресия за идентифициране на 5 рутинно оценявани клинични фактора - базов обем на СИХ, рецидивираща СИХ, антикоагулация с варфарин при появата на симптомите, наличието на интравентрикулна хеморагия и време за провеждане на първото КТ изобразяване (включени са само пациенти в рамките на 6 часа), за да се предскаже възможността за разширение на хематома, което варира от 3,4 % за 0 точки до 85,8 % за 24 точки. Въпреки че най-сигурният до момента предиктор за разширение на кръвоизлива – „петнистият знак“ при провеждане на КТ-ангиография не е включен, 24-точковата прогностична скала е показала добра разграничимост и калибрация

(C-статистика, 0,73), сравнима с 9-точковата скала (371). Две други нови скали - PREDICT A и B включиха GCS или NIHSS вместо изходния обем на СИХ и са показали подобрена разграничимость (166). Въз основа на многофакторен логистичен регресионен анализ друг предикторен модел сред пациенти със СИХ в базалните ганглии е включил три КТ маркера („островният знак“, „смесеният знак“ и „знака за завихряне“) и е демонстрирал надеждна точност при прогнозиране на разширението на хематома ($P < 0,001$) (164). В мащабен мета-анализ сред пациенти със СИХ Salman et al. са анализирали предиктори от различни кохорти с голям размер на извадката, за да разработят модели за прогнозиране на разширението на хематома, използвайки четири (време от началото на симптома до КТ, базов обем на СИХ, употреба на антиагрегантни и антикоагуланти лекарства) или пет прогностични белега (с добавяне на „петнистия знак“). И двата модела за прогноза са преминали успешно външно валидиране и са показали добра разграничителна способност (18).

Предложени са много модели и скали за прогнозиране, но към момента нито един от тях не може да повлияе на вземането на клинични решения. От една страна повечето са неудобни в клиничната практика и за клиницистите е трудно да изпълнят оценката за кратко време. От друга страна, повечето от прогностичните фактори в тези скали са получени от ретроспективни проучвания и само няколко скали са доказани във външни проспективни проучвания, което предполага, че тяхната точност все още предстои да бъде проучена. По-голямата част от събраните данни от анализи са от малки по размер кохорти в един-единствен център, което увеличава риска от отклонение в подбора и намалява точността им при прогнозиране на разрастване на хеморагията. В бъдеще трябва да се създадат и потвърдят скали, съчетаващи удобство и точност, в големи външни и проспективни проучвания, което ще допринесе значително за клиничното прогнозиране на разширението на

хематома, водещо до лош функционален изход (207). Уместно е и разработване на модели с отчитане на националните специфики за диагностика и лечение, което може значително да подпомогне прогнозирането и вземането на клинични решения.

ГЛАВА II: ЦЕЛ 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:

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА III: КЛИНИЧЕН КОНТИГЕНТ, 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. Методи на изследване

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 са две основни демографски характеристики – възраст и пол на пациентите.

2.3. Клинични методи

От клиничните методи е разгледана подробно 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 GCS (приложение 1).

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 (приложение 2).

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 (приложение 3).

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) (приложение 4). Изходът се определи като добър – при пациенти с $mRS < 3$ и лош – при пациенти с $mRS \geq 3$. 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 вентрикулната 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 (приложение 5).

2.6. Статистически методи

Обработката на данните премина през няколко статистически стъпки.

2.6.1. Предварителна обработка на данните

Първата необходима стъпка беше да се класифицират променливите по вид - категорийни и непрекъснати. След това, въз основа на тази класификация, съвкупността от данни се тества за съгласуваност, колinearност и асоцииране. Съгласуваността се оцени чрез проверка на наличността на данните и тяхното разпределение. Разглеждани бяха два основни проблема - липсващи данни (НД) и липса на достатъчна съгласуваност, т.е. разпределението на данните е твърде изкривено и не обяснява нищо поради липса на информация.

Категорийните променливи се разпределиха в няколко групи за по-голяма яснота и за очертаване на евентуални сходства. Асоциациите се оцениха чрез теста на Cramer's V, при което стойности над 0,3 се преразгледаха внимателно.

Тези със стойности над 0,5 до 1 се оценява като силно корелиращи и се отстранява за по-нататъшното разглеждане.

Непрекъснатите променливи се оценява за колинеарност чрез корелационните коефициенти на Пийрсън, като стойностите на корелацията над 0,8 се приемат за колинеарност.

2.6.2. 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
- Осъществя 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 α .

2.6.3. 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 p -стойност се избра с цел да се даде възможност за по-широк набор от варианти за комбинации в стъпковата регресия.

2.6.4. 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 като например VIF. Всички регресионни модели са тествани за преобладаващо въздействие на всеки предиктор. Тестът за това е Variance inflation factor (VIF). VIF определя количествено доколко дисперсията е завишена. Обикновено това се случва, когато дисперсията на която и да е променлива се увеличава в многомерния регресионен модел поради наличието на корелация между променливите на предиктора в модела.

2.6.5. 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.

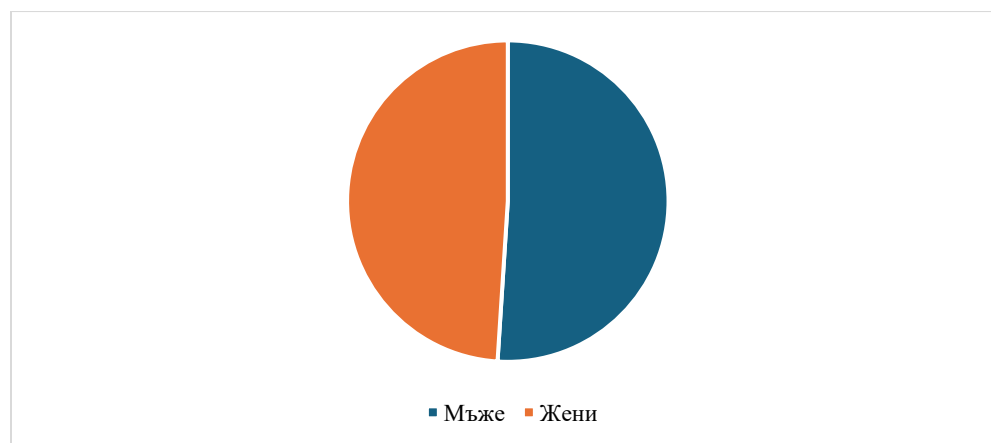
ГЛАВА IV: РЕЗУЛТАТИ

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 (фиг.1). 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.

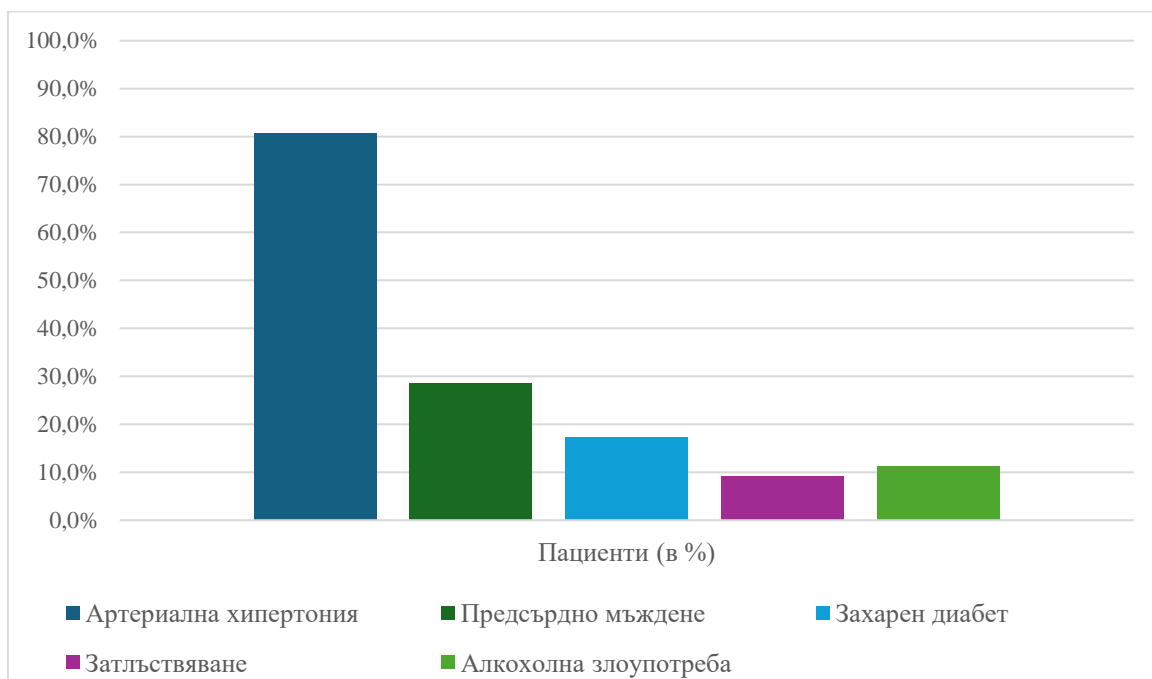
Фиг. 1 Разпределение на пациентите със спонтанна интрацеребрална хеморагия по пол



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 (фиг.2).

Фиг. 2 Разпределение на придружаващите заболявания



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%) (фиг.3).

Фиг.3 Разпределение на пациентите с артериална хипертония спрямо антихипертензивната терапия



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

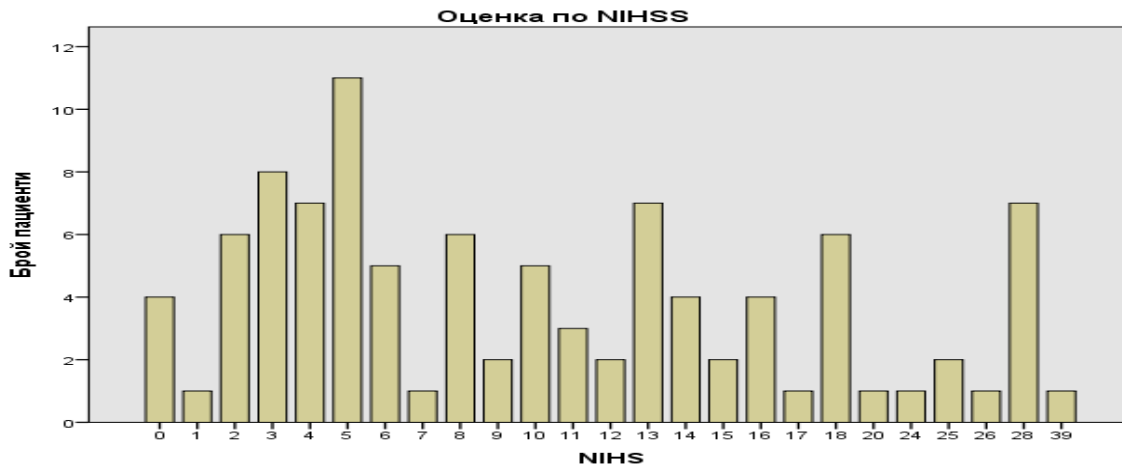
По отношение на сърдечно-съдовия статус, пациентите при постъпване бяха със средни стойности на систолното артериално налягане от 165 mmHg и със средни стойности на диастолното артериално налягане от 91 mmHg. Средната сърдечна честота беше 84 уд/мин (табл. 1).

Табл.1 Сърдечно-съдов статус при пациентите. САН=систолично артериално налягане; ДАН=диастолно артериално налягане; СЧ=сърдечна честота; SD=Standard deviation

Показател	Средно	Минимално	Максимално	SD
САН	165	80	260	36,6
ДАН	91	30	140	18,1
СЧ	84	38	130	17,9

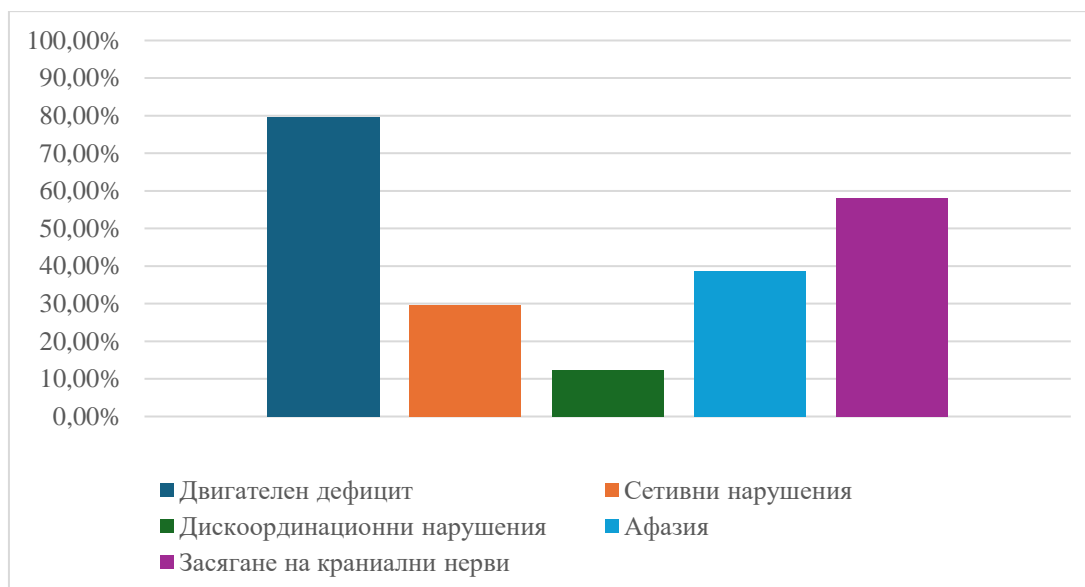
По отношение на тежестта на кръвоизлива, оценен чрез скалата NIHSS, се установи, че средната стойност е 11 точки, с най-ниска стойност 0 и най-висока стойност от 39 точки. Прави впечатление, че пациентите постъпваха с разнообразна тежест на кръвоизлива (фиг.4).

Фиг.4 Разпределение на пациентите спрямо скалата NIHSS



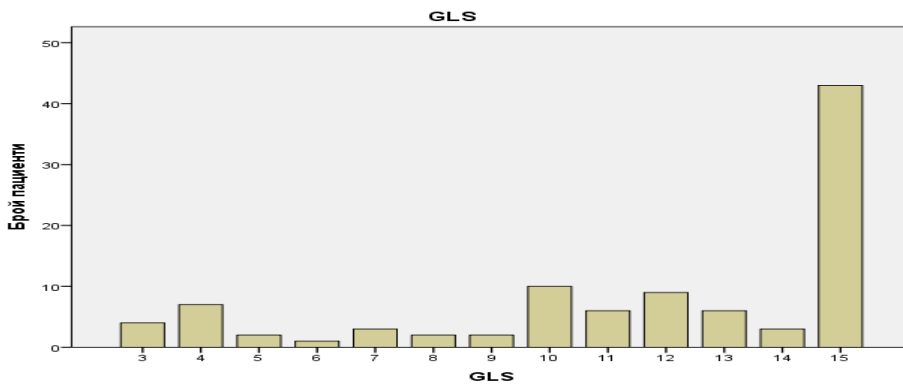
По отношение на неврологичния дефицит най-голяма част от пациентите бяха с двигателен дефицит (хемипареза/хемиплегия), последван от засягане на краниални нерви, развитие на афазия, сетивна симптоматика и най-малък процент бяха с дискоординационен синдром (фиг.5).

Фиг. 5 Разпределение на пациентите по отношение на неврологичния дефицит



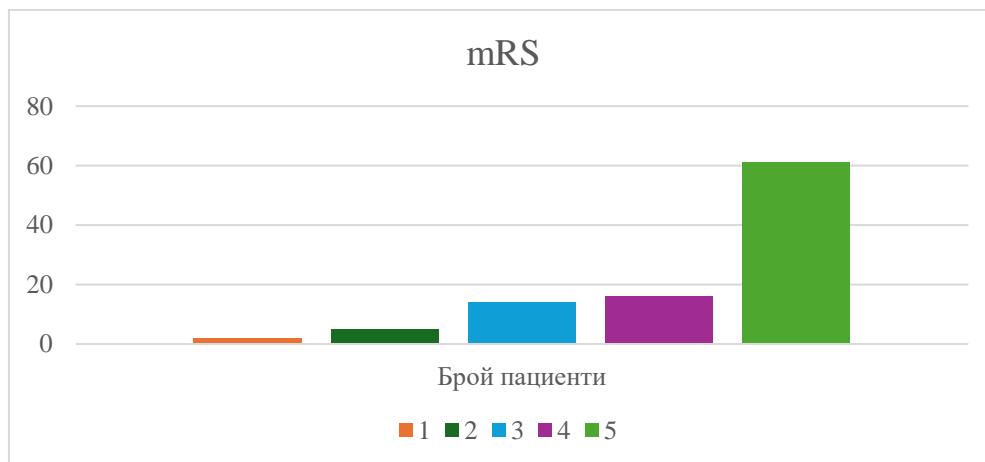
По отношение на нивото на съзнанието, оценено чрез GCS при постъпване, пациентите бяха със средна стойност от 12 точки с максимална стойност от 15 и минимална стойност от 3 точки. Почти половината пациенти постъпиха без нарушения в съзнанието (фиг.6).

Фиг. 6 Разпределение на пациентите по отношение на GCS



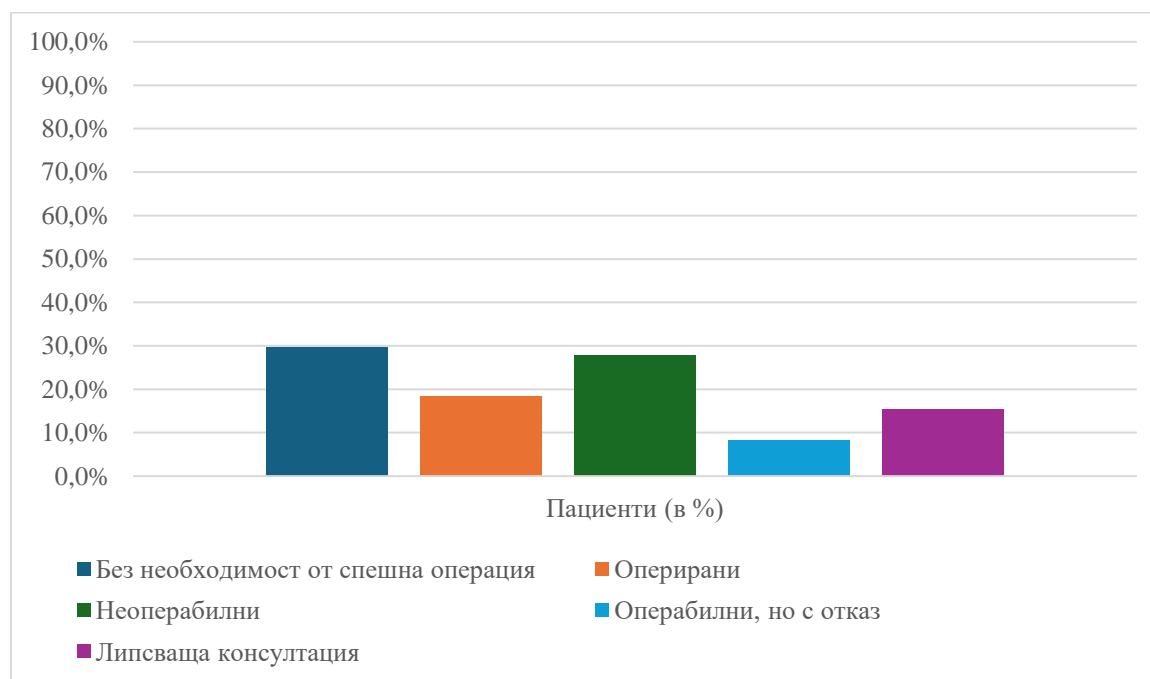
При приема функционалната зависимост на пациентите се оцени чрез модифицирана скала на Ранкин - средна стойност при постъпване от 4,3. Всички пациенти имаха известен функционален дефицит като липсваха пациенти без дефицит (фиг.7).

Фиг. 7 Разпределение на пациентите по модифицираната скала на Ранкин



По отношение на неврохирургичната консултация се установи, че при 83 пациенти (84,7%) е проведена такава, а само при 15 души не е осъществена. От проведената консултация най-голям дял имат пациентите, при които не е била необходима спешна неврохирургична интервенция (29 души), последвани от неоперабилните болни, от тези които са преведени за операция и накрая пациентите (или техните близки) отказали оперативна намеса (фиг. 8).

Фиг. 8 Резултати от проведената неврохирургична консултация



1.5. Резултати от лабораторните изследвания

Резултатите от проведените лабораторни изследвания на пациентите от общата група са представени на следната таблица (табл.2).

Табл. 2 Резултати от лабораторните изследвания

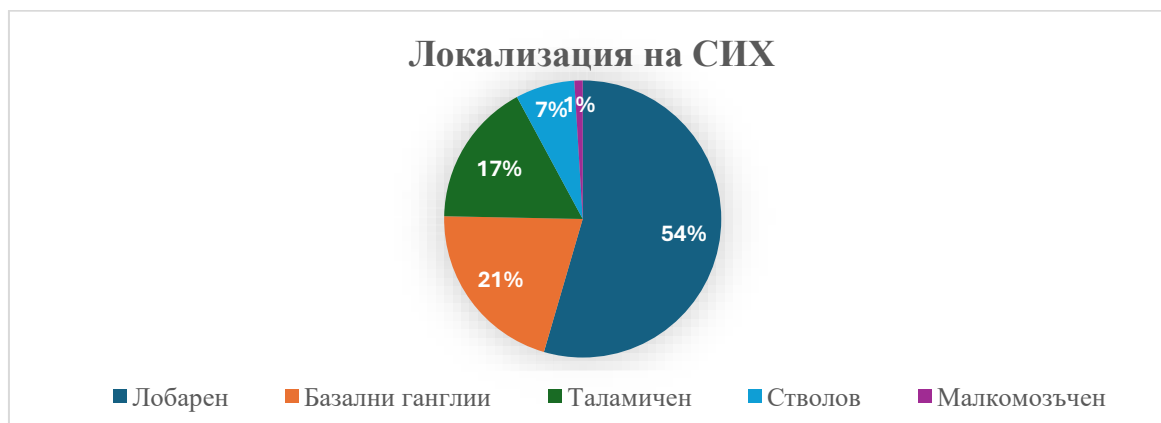
Показател	Средно	Минимално	Максимално	Стандартно отклонение
HbG, g/L	140,6	100	180	17,5
WBC, 10 ⁹ /L	10,7	4,8	25	3,8
PC, 10 ⁹ /L	284,6	61	1364	174
RDW, %	14,5	11,9	24,7	2
RPR	0,063	0,016	0,252	0,032
Glu, mmol/L	8,2	4,1	18,1	2,8
Na ⁺ , mmol/L	138,8	130	148	3,7
INR	1,4	0,85	7,24	0,9
Creatinine, μmol/L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

Фиг. 9 Разпределение на пациентите по локализация на кръвоизлива



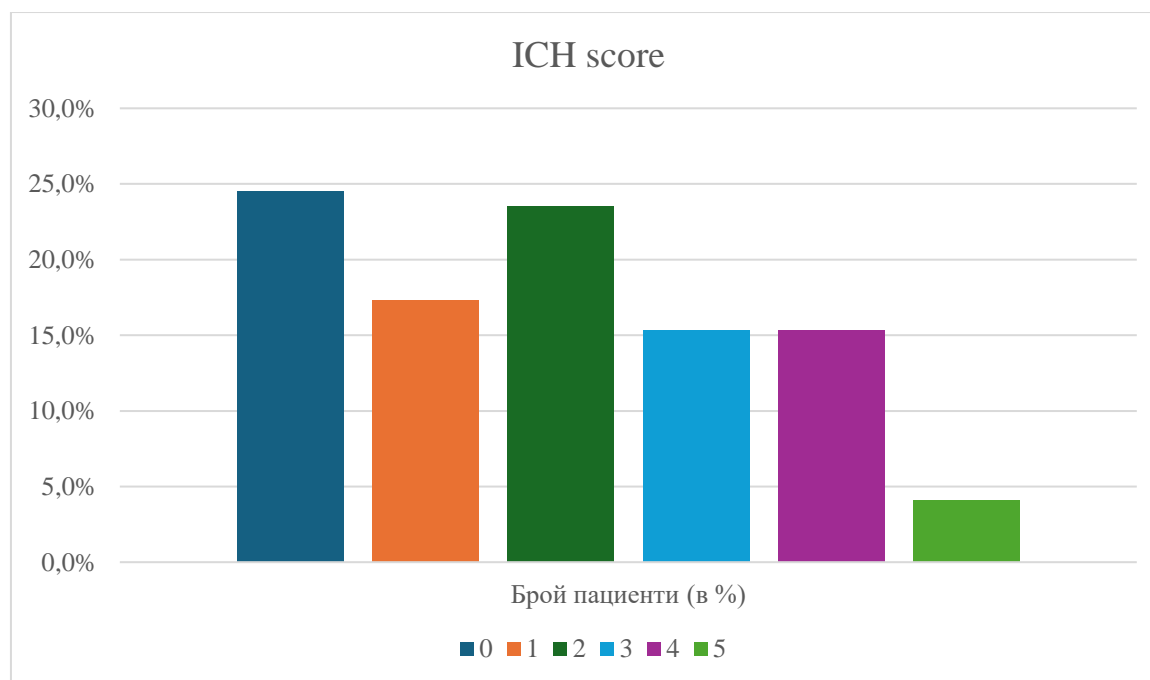
По отношение на формата на кръвоизлива се установи, че при 41 пациенти (41,8%) формата е правилна, а при останалите 57 души (58,2%) е неправилна.

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. 10)

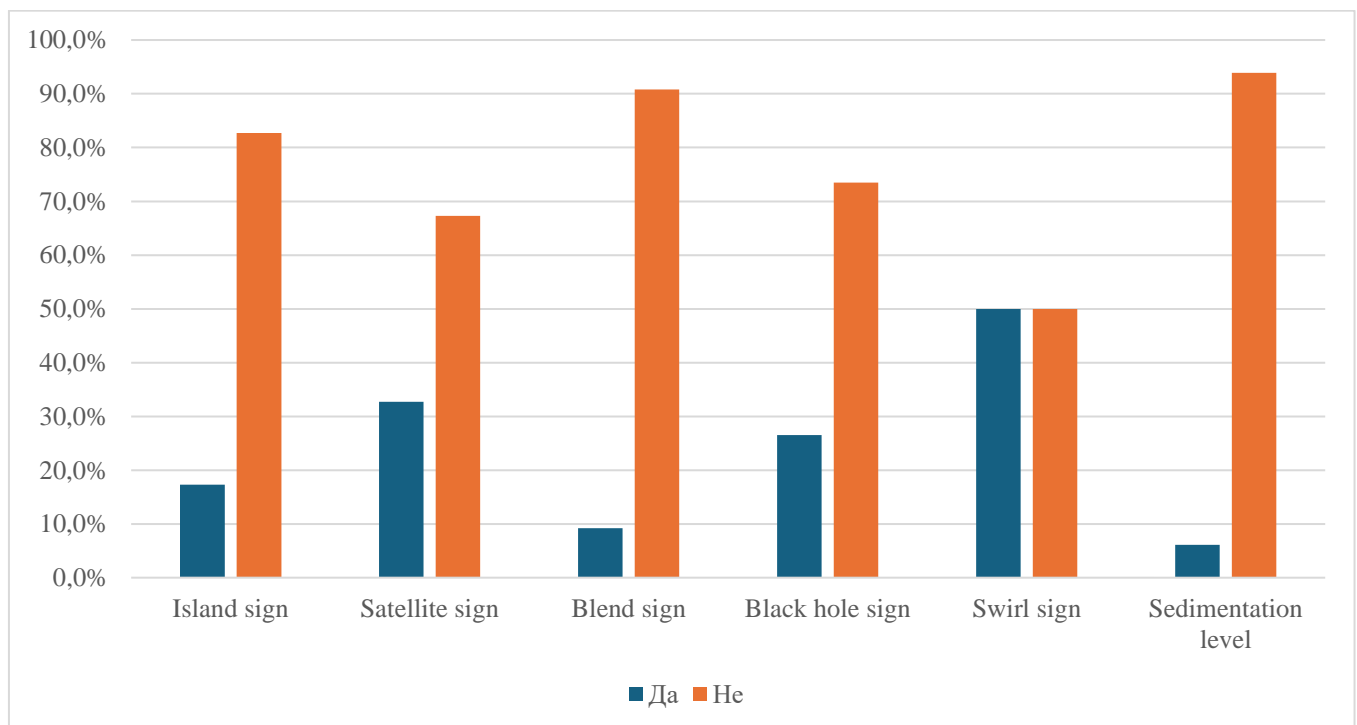
Фиг. 10 Разпределение на пациентите спрямо ICH score



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. 11).

Фиг. 11 Разпределение на специфичните КТ белези сред пациентите



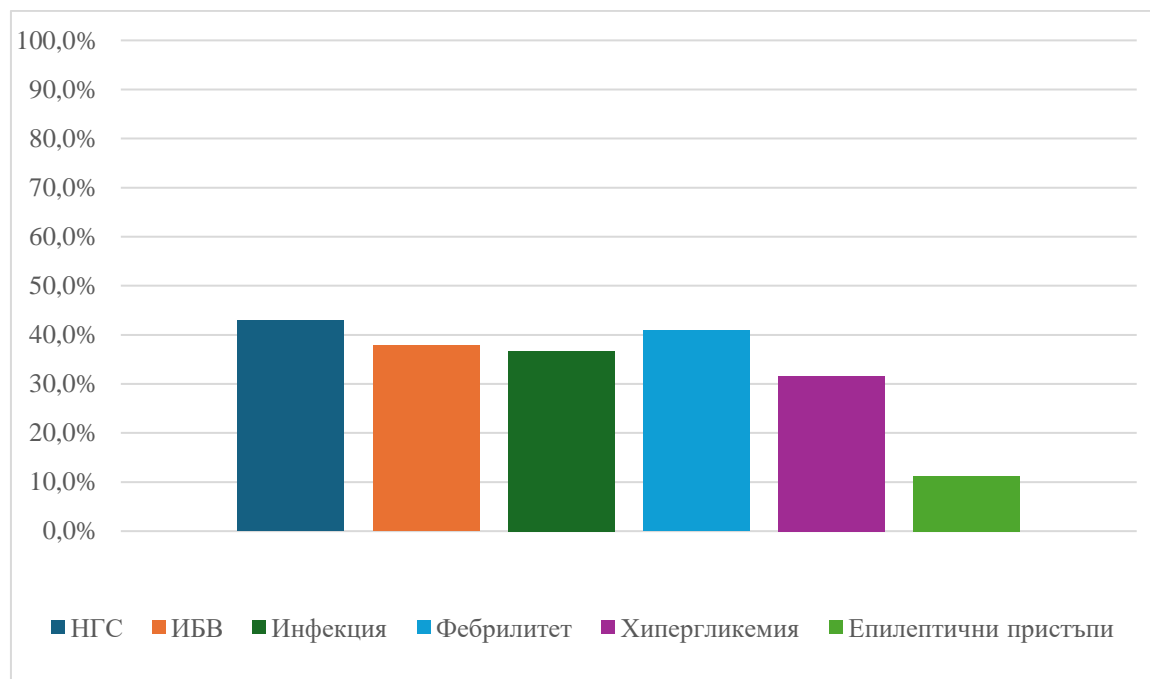
1.7. Резултати от изхода от заболяването

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

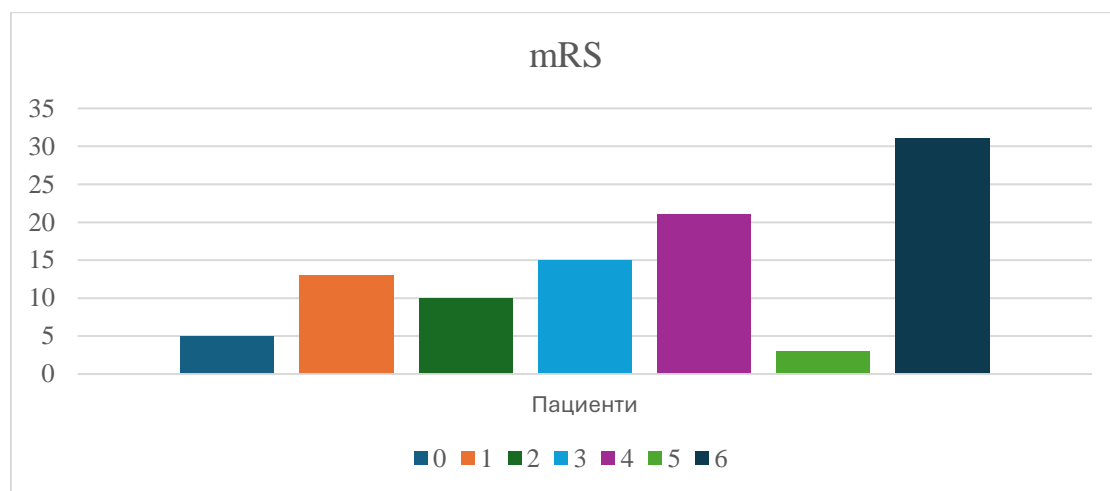
на механична вентилация. При 11 души бяха наблюдавани епилептични пристъпи. Инфекция от различен произход развяха 36 пациенти, а при 40 е регистриран фебрилитет. Хипергликемия се установи при 31 души (фиг. 12).

Фиг.12 Описание на усложненията след СИХ. СИХ=спонтанна интрацеребрална хеморагия; НГС=назогастрална сонда; ИБВ=изкуствена белодробна вентилация



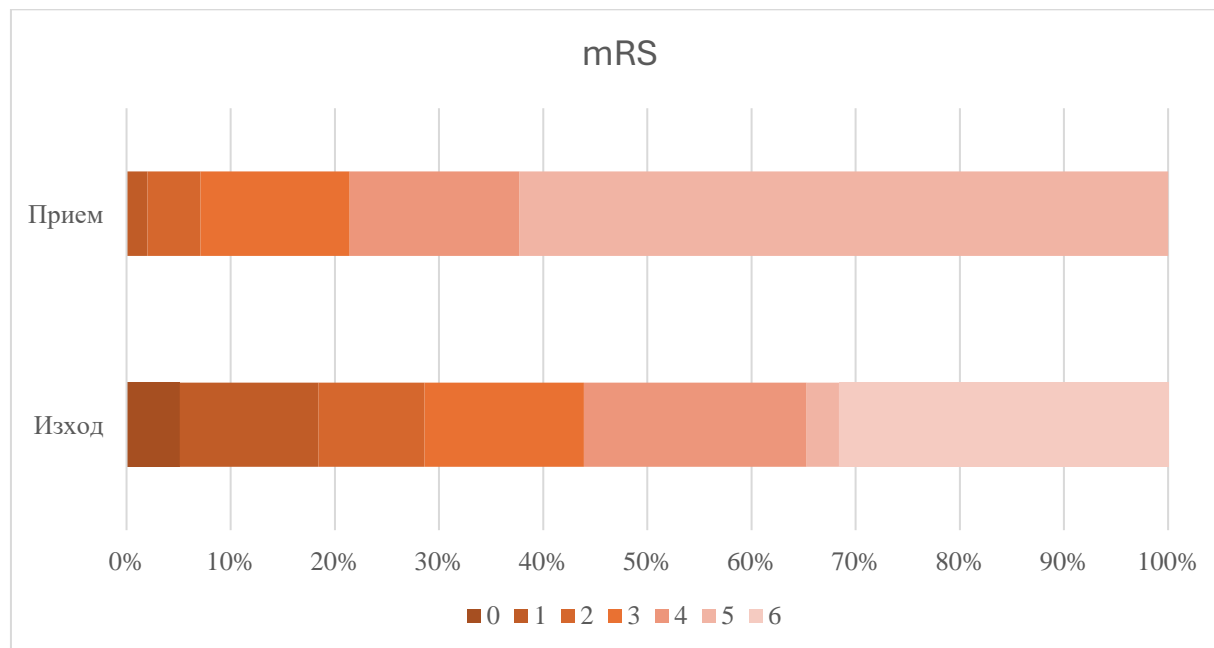
По отношение на функционалния изход от заболяването се установи, че средната стойност е 4 точки по mRS. При 31 пациенти настъпи летален изход (mRS=6), а 5 пациенти бяха изписани без функционален дефицит (фиг. 13)

Фиг. 13 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.14).

Фиг. 14 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 клинико-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%) (табл. 3)

Табл. 3 Клинико-демографски резултати в зависимост от формата на кръвоизлива

Показател	Правилна форма N= 41 (41,8%)	Неправилна форма N= 57 (58,2%)	p-value
Пол, мъже (%)	24 (58,5%)	26 (45,6%)	0,21
Възраст, години	68,1 ± 12,7	72,5 ± 13,6	0,06
Артериална хипертония	36 (87,8%)	43 (75,4%)	0,13
Предсърдно мъждене	8 (19,5%)	20 (35,1%)	0,09
Захарен диабет	9 (22%)	8 (14%)	0,31
Затлъстяване	5 (12,2%)	4 (7%)	0,38
Алкохолна злоупотреба	4 (9,8%)	7 (12,3%)	0,69
Прием на антиагреганти	8 (19,5%)	10 (17,5%)	0,80
Прием на антикоагуланти	7 (17,1%)	8 (14,0%)	0,68
САН	165,9 ± 38,5	164 ± 35,4	0,80
ДАН	93,3 ± 19,4	89,1 ± 17,1	0,27
СЧ	82 ± 15,7	84,6 ± 19,4	0,48
Оценка по NIHSS	7,2 ± 6,2	13,3 ± 8,8	<0,001
Оценка по GCS	13,7 ± 2,4	10,3 ± 4,1	<0,001
Оценка по ICH score	1,1 ± 1,2	2,5 ± 1,5	<0,001
Болничен престой в дни	13,4 ± 18,2	9,9 ± 13,4	0,005
Епилептични пристъпи	5 (12,2%)	6 (10,5%)	0,79
Хипергликемия	5 (12,2%)	26 (45,6%)	<0,001
Инфекции	8 (19,5%)	28 (49,1%)	0,003
Фебрилитет	9 (22%)	31 (54,4%)	0,001
Назогастрална сонда	8 (19,5%)	34 (59,6%)	<0,001
Механична вентилация	8 (19,5%)	29 (50,9%)	0,002

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 (табл. 4).

Табл. 4 Лабораторни резултати в зависимост от формата на кръвоизлива

Показател	Правилна форма N= 41 (41,8%)	Неправилна форма N= 57 (58,2%)	p-value
HbG, g/L	143,29 ± 18,61	138,68 ± 16,64	0,20
WBC, 10 ⁹ /L	9,22 ± 2,86	11,71 ± 4,1	0,001
PC, 10 ⁹ /L	274,46 ± 169,28	291,91 ± 178,48	0,41
RDW, %	14,61 ± 1,83	14,34 ± 2,12	0,16
RPR	0,0689 ± 0,0419	0,0582 ± 0,0221	0,25
Glu, mmol/L	7,44 ± 2,59	8,78 ± 2,88	0,005
Na ⁺ , mmol/L	139,46 ± 3,52	138,34 ± 3,75	0,14
INR	1,33 ± 0,55	1,47 ± 1,01	0,87
Creatinine, μmol/L	82,39 ± 38,28	94,25 ± 51,07	0,14

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 (табл. 5).

Табл. 5 Невроизобразяващи резултати в зависимост от формата на кръвоизлива

Показател	Правилна форма N= 26	Неправилна форма N= 72	p-value
Обем на хеморагията	11,53 ± 18	56,7 ± 53,28	<0,001
Лобарна локализация	15 (36,6%)	40 (70,2%)	0,001
Локализация в базалните ганглии	14 (34,1%)	7 (12,3%)	0,009
Локализация в таламуса	8 (19,%)	9 (15,8%)	0,63
Локализация в ствола	4 (9,8%)	3 (5,3%)	0,39
Локализация в малкия мозък	0	1 (1,8%)	0,39
Изместване от срединната линия	8 (19,5%)	27 (47,4%)	0,005
Пробив във вентрикулната система	8 (19,5%)	31 (54,4%)	0,001
Множествен кръвоизлив	0	7 (12,3%)	0,02
Субарахноидно разрастване	2 (4,9%)	15 (26,3%)	0,006
Island sign	0	17 (29,8%)	<0,001
Swirl sign	17 (41,5%)	32 (56,1%)	0,15
Blend sign	1 (2,4%)	8 (14%)	0,05
Black hole sign	4 (9,8%)	22 (38,6%)	0,001
Satellite sign	8 (19,5%)	24 (42,1%)	0,019
Ниво на седиментация	1 (2,4%)	5 (8,8%)	0,19

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%) (табл. 6).

Табл. 6 Клинико-демографски резултати в зависимост от Island sign

Показател	Наличен Island sign N=17	Липсващ Island sign N=81	p-value
Пол, мъже (%)	8 (47,1%)	42 (51,9%)	0,72
Възраст, години	72,8 ± 15,3	70,2 ± 12,9	0,19
Артериална хипертония	11 (64,7%)	68 (84%)	0,07
Предсърдно мъждене	6 (35,3%)	22 (27,2%)	0,50
Захарен диабет	2 (11,8%)	15 (18,5%)	0,50
Затлъстяване	2 (11,8%)	7 (8,6%)	0,67
Алкохолна злоупотреба	2 (11,8%)	9 (11,1%)	0,94
Прием на антиагреганти	3 (17,6%)	15 (18,5%)	0,93
Прием на антикоагуланти	1 (5,9%)	14 (17,3%)	0,24
САН	168,2 ± 32,9	164 ± 37,4	0,67
ДАН	94 ± 17,5	90,2 ± 18,3	0,44
СЧ	91,1 ± 20,8	81,9 ± 16,9	0,05
Оценка по NIHSS	14 ± 8	10 ± 8	0,024
Оценка по GCS	10 ± 4	12 ± 3	0,04
Оценка по ICH score	2,8 ± 1,5	2 ± 1	0,01
Болничен престой в дни	10,7 ± 15,4	11,6 ± 15,7	0,32
Епилептични пристъпи	2 (11,8%)	9 (11,1%)	0,94
Хипергликемия	9 (52,9%)	22 (27,2%)	0,04
Инфекции	8 (47,1%)	28 (34,6%)	0,33
Фебрилитет	10 (58,8%)	30 (37%)	0,09
Назогастрална сонда	12 (70,6%)	30 (37%)	0,01
Механична вентилация	12 (70,6%)	25 (30,9%)	0,002

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 (табл. 7).

Табл. 7 Лабораторни резултати в зависимост от Island sign

Показател	Наличен Island sign N=17	Липсващ Island sign N=81	p-value
HBG, g/L	138,5 ± 12,2	141 ± 18,5	0,58
WBC, 10 ⁹ /L	11,17 ± 3,19	10,56 ± 3,95	0,29
PC, 10 ⁹ /L	264,4 ± 99,76	288,8 ± 186,07	0,92
RDW, %	14,52 ± 2,06	14,441 ± 1,99	0,84
RPR	0,0613 ± 0,021	0,0629 ± 0,034	0,90
Glu, mmol/L	9,34 ± 2,18	7,98 ± 2,9	0,007
Na ⁺ , mmol/L	138,9 ± 3,75	138,79 ± 3,69	0,91
INR	1,24 ± 0,34	1,44 ± 0,93	0,31
Creatinine, μmol/L	97,26 ± 49,83	87,62 ± 45,69	0,56

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%) (табл. 8)

Табл. 8 Невроизобразяващи резултати в зависимост от Island sign

Показател	Наличен Island sign N=17	Липсващ Island sign N=81	p-value
Обем на хеморагията	67,94	58,21	0,009
Лобарна локализация	14 (82,4%)	41 (50,6%)	0,02
Локализация в базалните ганглии	1 (5,9%)	20 (24,7%)	0,09
Локализация в таламуса	1 (5,9%)	16 (19,8%)	0,17
Локализация в ствола	1 (5,9%)	6 (7,4%)	0,82
Локализация в малкия мозък	0	1 (1,2%)	n.a.
Изместване от срединната линия	9 (52,9%)	26 (32,1%)	0,10
Пробив във вентрикулната система	11 (64,7%)	28 (34,6%)	0,02
Множествен кръвоизлив	2 (11,8%)	5 (6,2%)	0,42
Субарахноидно разрастване	7 (41,2%)	10 (12,3%)	0,004
Satellite sign	7 (41,2%)	25 (30,9%)	0,41
Blend sign	1 (5,9%)	8 (9,9%)	0,60
Black hole sign	7 (41,2%)	19 (23,5%)	0,13
Swirl sign	4 (23,5%)	45 (55,6%)	0,02
Ниво на седиментация	3 (17,6%)	3 (3,7%)	0,03

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%) (табл. 9).

Табл. 9 Клинико-демографски резултати в зависимост от Satellite sign

Показател	Наличен Satellite sign N=32	Липсващ Satellite sign N=66	p-value
Пол, мъже (%)	16 (50%)	34 (51,5%)	0,89
Възраст, години	73,9 ± 11,4	69,1 ± 14	0,93
Артериална хипертония	25 (78,1%)	54 (81,8%)	0,67
Предсърдно мъждене	11 (34,4%)	17 (25,8%)	0,38
Захарен диабет	7 (21,9%)	10 (15,2%)	0,41
Затлъстяване	1 (3,1%)	8 (12,1%)	0,15
Алкохолна злоупотреба	4 (12,5%)	7 (10,6%)	0,78
Прием на антиагреганти	5 (15,6%)	13 (19,7%)	0,63
Прием на антикоагуланти	6 (18,8%)	9 (13,6%)	0,51
САН	162,7 ± 31,6	165,8 ± 38,94	0,69
ДАН	92,2 ± 15,6	90,3 ± 19,3	0,63
СЧ	84,6 ± 18,3	82,9 ± 17,7	0,67
Оценка по NIHSS	12,5 ± 7,5	9,8 ± 8,6	0,02
Оценка по GCS	10 ± 3,9	12,5 ± 3,7	0,001
Оценка по ICH score	2,7 ± 1,4	1,6 ± 1,4	0,008
Болничен престой в дни	14,8 ± 19,1	9,8 ± 13,4	0,19
Епилептични пристъпи	3 (9,4%)	8 (12,1%)	0,69
Хипергликемия	15 (46,9%)	16 (24,2%)	0,02
Инфекции	17 (53,1%)	19 (28,8%)	0,02
Фебрилитет	18 (56,3%)	22 (33,3%)	0,03
Назогастрална сонда	21 (65,6%)	21 (31,8%)	0,002
Механична вентилация	18 (56,3%)	19 (28,8%)	0,009

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 (табл. 10).

Табл. 10 Лабораторни резултати в зависимост от Satellite sign

Показател	Наличен Satellite sign N=32	Липсващ Satellite sign N=66	p-value
HBG, g/L	142,8 ± 14,9	139,53 ± 18,7	0,38
WBC, 10 ⁹ /L	11,93 ± 3,93	10,05 ± 3,64	0,01
PC, 10 ⁹ /L	261,47 ± 97,16	295,83 ± 200,74	0,75
RDW, %	14,1 ± 1,21	14,63 ± 2,27	0,61
RPR	0,0620 ± 0,026	0,0629 ± 0,035	0,87
Glu, mmol/L	10,13 ± 3,94	7,86 ± 2,75	0,023
Na ⁺ , mmol/L	138,81 ± 3,39	138,81 ± 3,84	0,99
INR	1,43 ± 0,81	1,39 ± 0,87	0,82
Creatinine, μmol/L	86,13 ± 40,96	90,82 ± 48,92	0,35

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%) (табл. 11).

Табл. 11 Невроизобразяващи резултати в зависимост от Satellite sign

Показател	Наличен Satellite sign N=32	Липсващ Satellite sign N=66	p-value
Обем на хеморагията	55,29 ± 52,42	29,33 ± 43,13	0,001
Неправилна форма	24 (75%)	33 (50%)	0,02
Лобарна локализация	22 (68,8%)	33 (50%)	0,08
Локализация в базалните ганглии	5 (15,6%)	16 (24,2%)	0,33
Локализация в таламуса	4 (12,5%)	13 (19,7%)	0,38
Локализация в ствола	2 (6,3%)	5 (7,6%)	0,81
Локализация в малкия мозък	1 (3,1%)	0	0,15
Изместване от срединната линия	11 (34,4%)	24 (36,4%)	0,85
Пробив във вентрикулната система	18 (56,3%)	21 (31,8%)	0,02
Множествен кръвоизлив	3 (9,4%)	4 (6,1%)	0,55
Субарахноидно разрастване	7 (21,9%)	10 (15,2%)	0,41
Island sign	7 (21,9%)	10 (15,2%)	0,41
Blend sign	5 (15,6%)	4 (6,1%)	0,12
Black hole sign	12 (37,5%)	14 (21,2%)	0,09
Swirl sign	16 (50%)	33 (50%)	1.00
Ниво на седиментация	2 (6,3%)	3 (6,1%)	0,97

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 (табл. 12).

Табл. 12 Клинико-демографски резултати в зависимост от Swirl sign

Показател	Наличен Swirl sign N=49	Липсващ Swirl sign N=49	p-value
Пол, мъже (%)	24 (49%)	26 (53,1%)	0,69
Възраст, години	69,8 ± 13,2	71,2 ± 13,6	0,49
Артериална хипертония	37 (75,5%)	42 (85,7%)	0,2
Предсърдно мъждене	13 (26,5%)	15 (30,6%)	0,66
Захарен диабет	13 (26,5%)	4 (8,2%)	0,016
Затлъстяване	6 (12,2%)	3 (6,1%)	0,29
Алкохолна злоупотреба	5 (10,2%)	6 (12,2%)	0,75
Прием на антиагреганти	6 (12,2%)	12 (24,5%)	0,12
Прием на антикоагуланти	9 (18,4%)	6 (12,2%)	0,4
САН	163,5 ± 38,6	166,1 ± 34,8	0,73
ДАН	89,8 ± 19,3	91,9 ± 17	0,56
СЧ	82,9 ± 17,9	84,1 ± 17,9	0,73
Оценка по NIHSS	11,4 ± 9,2	10 ± 7,4	0,69
Оценка по GCS	11,3 ± 9,2	12 ± 3,5	0,44
Оценка по ICH score	1,8 ± 1,5	2 ± 1,6	0,31
Болничен престой в дни	11,5 ± 18,6	11,4 ± 12	0,36
Епилептични пристъпи	5 (10,2%)	6 (12,2%)	0,75
Хипергликемия	19 (38,8%)	12 (24,5%)	0,13
Инфекции	18 (36,7%)	18 (36,7%)	1,00
Фебрилитет	19 (38,8%)	21 (42,9%)	0,68
Назогастрална сонда	24 (49%)	18 (36,7%)	0,22
Механична вентилация	21 (42,9%)	16 (32,7%)	0,29

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 (табл. 13).

Табл. 13 Лабораторни резултати в зависимост от Swirl sign

Показател	Наличен Swirl sign N= 49	Липсващ Swirl sign N= 49	p-value
HBG, g/L	139,65 ± 18,03	141,57 ± 17,19	0,59
WBC, 10 ⁹ /L	10,49 ± 3,99	10,84 ± 3,68	0,57
PC, 10 ⁹ /L	285,88 ± 190,15	283,35 ± 158,22	0,74
RDW, %	14,34 ± 1,99	14,57 ± 2,01	0,64
RPR	0,0608 ± 0,0209	0,0645 ± 0,0387	0,82
Glu, mmol/L	8,66 ± 3,42	7,77 ± 2,01	0,42
Na ⁺ , mmol/L	138,22 ± 3,78	139,4 ± 3,52	0,12
INR	1,55 ± 1,13	1,26 ± 0,37	0,7
Creatinine, μmol/L	91,6 ± 50,31	86,98 ± 42,33	0,47

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“ (табл. 14)

Табл. 14 Невроизобразяващи резултати в зависимост от Swirl sign

Показател	Наличен Swirl sign N= 49	Липсващ Swirl sign N= 49	p-value
Обем на хеморагията	38,99 ± 48,78	36,61 ± 47,05	0,46
Неправилна форма	32 (65,3%)	25 (51%)	0,15
Лобарна локализация	28 (57,1%)	27 (55,1%)	0,84
Локализация в базалните ганглии	13 (26,5)	8 (16,3%)	0,22
Локализация в таламуса	6 (12,2%)	11 (22,4%)	0,18
Локализация в ствола	3 (6,1%)	4 (8,2%)	0,69
Локализация в малкия мозък	1 (2%)	0	0,35
Изместване от срединната линия	21 (42,9%)	14 (28,6%)	0,14
Пробив във вентрикулната система	19 (38,8%)	20 (40,8%)	0,84
Множествен кръвоизлив	3 (6,1%)	4 (8,2%)	0,69
Субарахноидно разрастване	8 (16,3%)	9 (18,4%)	0,79
Island sign	4 (8,2%)	13 (26,5%)	0,016
Blend sign	4 (8,2%)	5 (10,2%)	0,73
Black hole sign	14 (28,6%)	12 (24,5%)	0,65
Satellite sign	16 (32,7%)	16 (32,7%)	1,00
Ниво на седиментация	0	6 (12,2%)	0,015

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%) (табл. 15).

Табл. 15 Клинико-демографски резултати в зависимост от Black hole sign

Показател	Наличен Black hole sign N= 26	Липсващ Black hole sign N= 72	p-value
Пол, мъже (%)	9 (34,6%)	41 (56,9%)	0,051
Възраст, години	72,2 ± 12	70,1 ± 13,8	0,45
Артериална хипертония	19 (73,1%)	60 (83,3%)	0,26
Предсърдно мъждене	11 (42,3%)	17 (23,6%)	0,07
Захарен диабет	5 (19,2%)	12 (16,7%)	0,77
Затлъстяване	3 (11,5%)	6 (8,3%)	0,63
Алкохолна злоупотреба	1 (3,8%)	10 (13,9%)	0,16
Прием на антиагреганти	5 (19,2%)	13 (18,1%)	0,89
Прием на антикоагуланти	6 (23,1%)	9 (12,5%)	0,19
САН	171,5 ± 35,7	162,3 ± 36,8	0,27
ДАН	90,2 ± 19,1	91,1 ± 17,9	0,82
СЧ	86,7 ± 16,5	82,4 ± 18,3	0,29
Оценка по NIHSS	13,5 ± 9,4	9,7 ± 7,7	0,06
Оценка по GCS	10,1 ± 4,6	12,3 ± 3,5	0,036
Оценка по ICH score	2,6 ± 1,6	1,6 ± 1,4	0,027
Болничен престой в дни	11,3 ± 13,5	11,4 ± 16,3	0,85
Епилептични пристъпи	1 (3,8%)	10 (13,9%)	0,16
Хипергликемия	10 (38,5%)	21 (29,2%)	0,38
Инфекции	13 (50%)	23 (31,9%)	0,10
Фебрилитет	15 (57,7%)	25 (34,7%)	0,041
Назогастрална сонда	19 (73,1%)	23 (31,9%)	<0,001
Механична вентилация	14 (53,8%)	23 (31,9%)	0,048

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 (табл. 16)

Табл. 16 Лабораторни резултати в зависимост от Black hole sign

Показател	Наличен Black hole sign N= 26	Липсващ Black hole sign N= 72	p-value
HbG, g/L	141,85 ± 17,23	140,17 ± 17,76	0,68
WBC, 10 ⁹ /L	12,38 ± 5,04	10,05 ± 3,09	0,47
PC, 10 ⁹ /L	305,15 ± 231,56	277,19 ± 149,26	0,67
RDW, %	14,55 ± 2,55	14,42 ± 1,78	0,78
RPR	0,0571 ± 0,0182	0,0647 ± 0,0358	0,66
Glu, mmol/L	8,72 ± 2,82	8,04 ± 2,83	0,14
Na ⁺ , mmol/L	140,04 ± 2,7	138,37 ± 3,89	0,02
INR	1,44 ± 1,24	1,39 ± 0,66	0,16
Creatinine, μmol/L	90,75 ± 63,99	88,76 ± 38,56	0,46

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) (табл. 17).

Табл. 17 Невроизобразяващи резултати в зависимост от Black hole sign

Показател	Наличен Black hole sign N= 26	Липсващ Black hole sign N= 72	p-value
Обем на хеморагията	63,39 ± 56,6	28,56 ± 40,66	<0,001
Неправилна форма	22 (84,6%)	35 (48,6%)	0,001
Лобарна локализация	17 (65,4%)	38 (52,8%)	0,27
Локализация в базалните ганглии	4 (15,4%)	17 (23,6%)	0,38
Локализация в таламуса	4 (15,4%)	13 (18,1%)	0,76
Локализация в ствола	1 (3,8%)	6 (8,3%)	0,45
Локализация в малкия мозък	1 (3,8%)	0	0,09
Изместване от срединната линия	14 (53,8%)	21 (29,2%)	0,023
Пробив във вентрикулната система	17 (65,4%)	22 (30,6%)	0,002
Множествен кръвоизлив	1 (3,8%)	6 (8,3%)	0,45
Субарахноидно разрастване	4 (15,4%)	13 (18,1%)	0,76
Island sign	7 (26,9%)	10 (13,9%)	0,13
Swirl sign	14 (53,8%)	35 (48,6%)	0,65
Blend sign	2 (7,7%)	7 (9,7%)	0,76
Satellite sign	12 (46,2%)	20 (27,8%)	0,08
Ниво на седиментация	2 (7,7%)	4 (5,6%)	0,69

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 (табл. 18).

Табл. 18 Клинико-демографски резултати в зависимост от Blend sign

Показател	Наличен Blend sign N= 9	Липсващ Blend sign N= 89	p-value
Пол, мъже (%)	4 (44,4%)	46 (51,7%)	0,68
Възраст, години	68,7 ± 16,3	70,9 ± 13,1	0,61
Артериална хипертония	7 (77,8%)	72 (80,9%)	0,82
Предсърдно мъждене	1 (11,1%)	27 (30,3%)	0,22
Захарен диабет	1 (11,1%)	16 (18%)	0,60
Затлъстяване	1 (11,1%)	8 (9%)	0,83
Алкохолна злоупотреба	1 (11,1%)	10 (11,2%)	0,99
Прием на антиагреганти	1 (11,1%)	17 (19,1%)	0,55
Прием на антикоагуланти	0	15 (16,9%)	0,18
САН	165,6 ± 37,2	164,7 ± 36,72	0,95
ДАН	90 ± 16,58	90,97 ± 18,37	0,88
СЧ	82,33 ± 13,69	83,62 ± 18,31	0,84
Оценка по NIHSS	8,8 ± 5,2	10,9 ± 8,6	0,82
Оценка по GCS	12,3 ± 3,6	11,7 ± 3,9	0,69
Оценка по ICH score	1,7 ± 1,5	1,9 ± 1,5	0,93
Болничен престой в дни	6,7 ± 6,5	11,9 ± 16,1	0,28
Епилептични пристъпи	1 (11,1%)	10 (11,2%)	0,99
Хипергликемия	2 (22,2%)	29 (32,6%)	0,52
Инфекции	3 (33,3%)	33 (37,1%)	0,82
Фебрилитет	3 (33,3%)	37 (41,6%)	0,63
Назогастрална сонда	2 (22,2%)	40 (44,9%)	0,19
Механична вентилация	2 (22,2%)	35 (39,3%)	0,31

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 (табл. 19).

Табл. 19 Лабораторни резултати в зависимост от Blend sign

Показател	Наличен Blend sign N= 9	Липсващ Blend sign N= 89	p-value
HbG, g/L	143,78 ± 19,5	140,29 ± 17,43	0,57
WBC, 10 ⁹ /L	12,57 ± 5,31	10,47 ± 3,62	0,24
PC, 10 ⁹ /L	373,44 ± 201,22	275,63 ± 169,73	0,042
RDW, %	14,56 ± 2,39	14,44 ± 1,97	0,75
RPR	0,0444 ± 0,0148	0,0645 ± 0,0329	0,023
Glu, mmol/L	8,21 ± 2,73	8,22 ± 2,85	0,99
Na ⁺ , mmol/L	139,44 ± 5,25	138,74 ± 3,52	0,59
INR	1,2 ± 0,17	1,43 ± 0,89	0,85
Creatinine, μmol/L	79,56 ± 24,79	90,27 ± 47,93	0,71

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 (табл. 20).

Табл. 20 Невроизобразяващи резултати в зависимост от Blend sign

Показател	Наличен Blend sign N= 9	Липсващ Blend sign N= 89	p-value
Обем на хеморагията	50,17 ± 40,93	36,55 ± 48,35	0,08
Неправилна форма	8 (88,9%)	49 (55,1%)	0,049
Лобарна локализация	8 (88,9%)	47 (52,8%)	0,038
Локализация в базалните ганглии	0	21 (23,6%)	0,10
Локализация в таламуса	1 (11,1%)	16 (18%)	0,60
Локализация в ствола	0	7 (7,9%)	0,38
Локализация в малкия мозък	0	1 (1,1%)	0,75
Изместване от срединната линия	3 (33,3%)	32 (36%)	0,88
Пробив във вентрикулната система	3 (33,3%)	36 (40,4%)	0,68
Множествен кръвоизлив	0	7 (7,9%)	0,38
Субарахноидно разрастване	1 (11,1%)	16 (18%)	0,60
Island sign	1 (11,1%)	16 (18%)	0,60
Swirl sign	4 (44,4%)	45 (50,6%)	0,73
Black hole sign	2 (22,2%)	24 (27%)	0,76
Satellite sign	5 (55,6%)	27 (30,3%)	0,12
Ниво на седиментация	0	6 (6,7%)	0,42

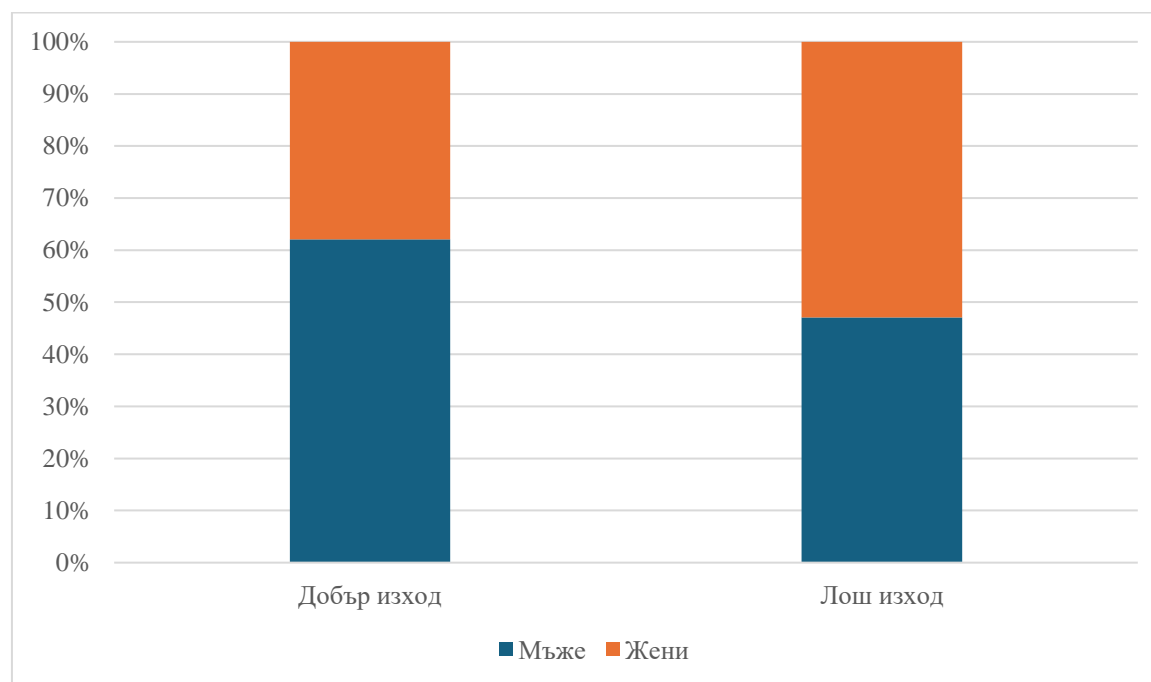
3. Резултати от разпределението на пациентите с добър и лош изход.

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

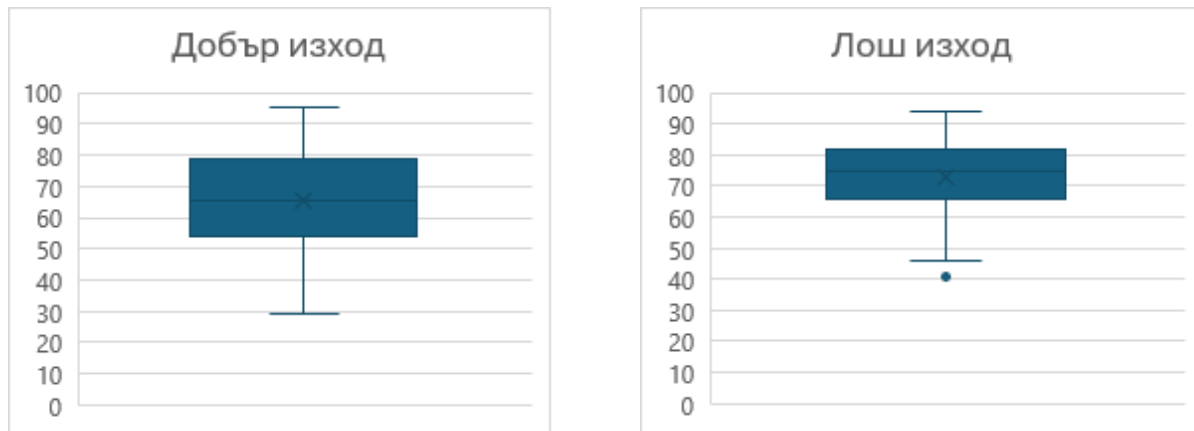
мъжете с добър изход, сравнено с мъжете с лош изход. По отношение на женския пол се наблюдава тенденция за преобладаване на жените с добър изход (фиг.15).

Фиг. 15 Разпределение на пациентите по пол в зависимост от функционалния 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 ($p=0,02$) (фиг. 16).

Фиг. 16 Разпределение на пациентите в двете групи по отношение на възрастта



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.21).

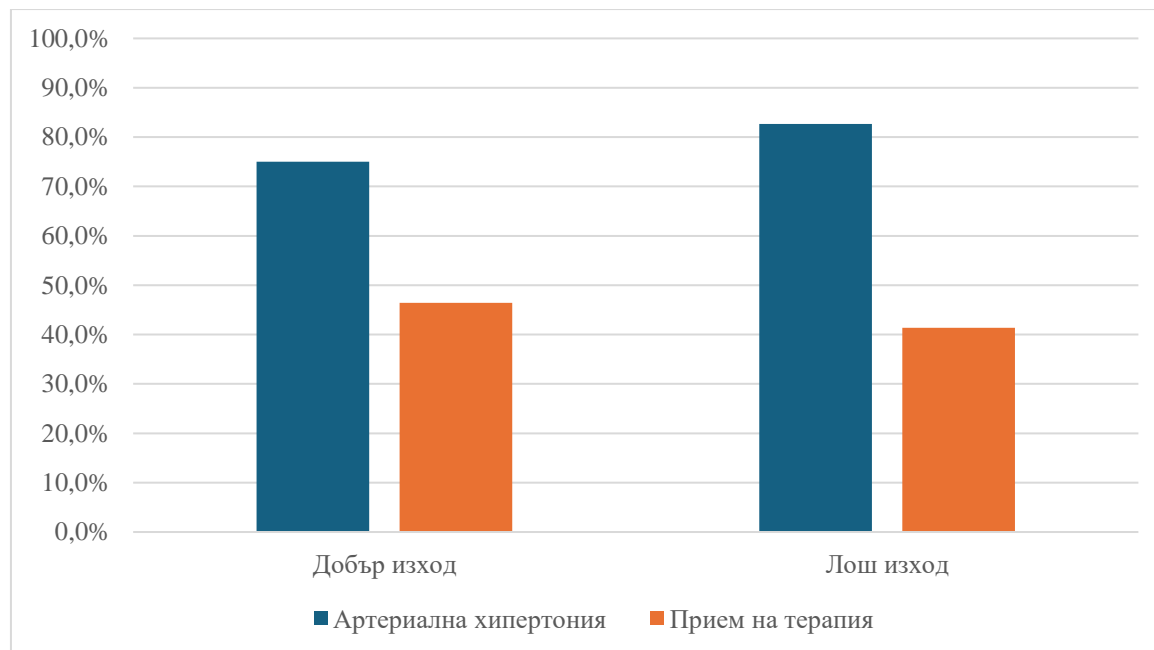
Табл. 21 Разпределение на пациентите от двете групи по отношение на придружаващите заболявания

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 ($p=0,82$) (фиг.17).

Фиг. 17 Разпределение на пациентите с добър и лош функционален изход по отношение на прием на антихипертензивна терапия



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. 22).

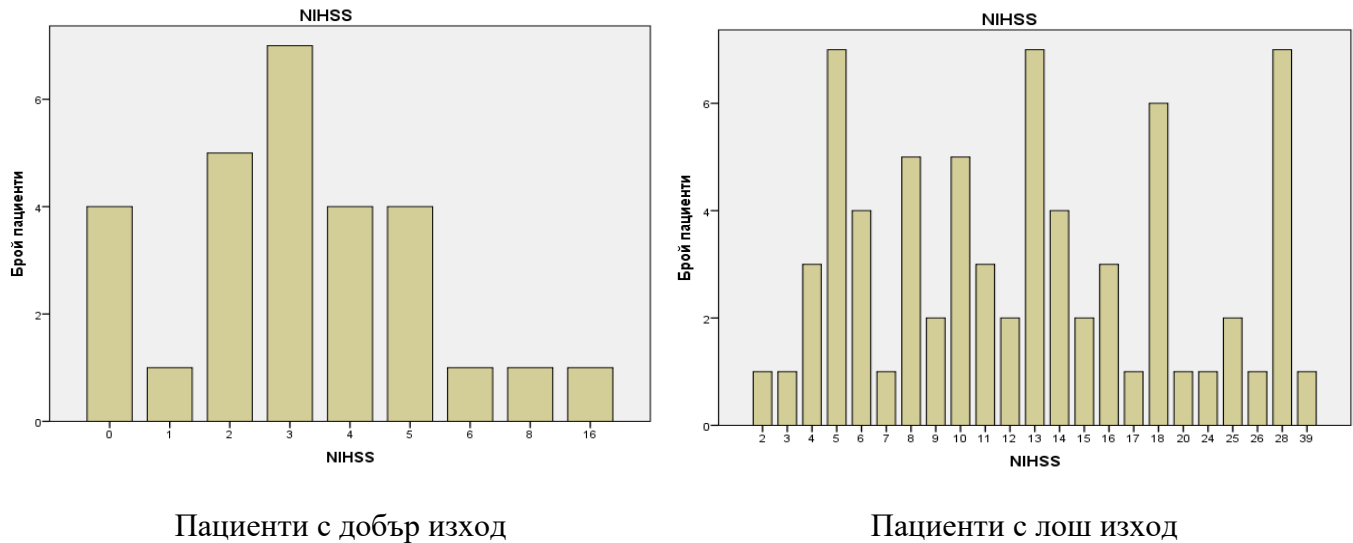
Табл. 22 Сърдечни показатели при хоспитализация в двете групи пациенти. САН=систолно артериално налягане; ДАН=диастолно артериално налягане; СЧ=сърдечна честота

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

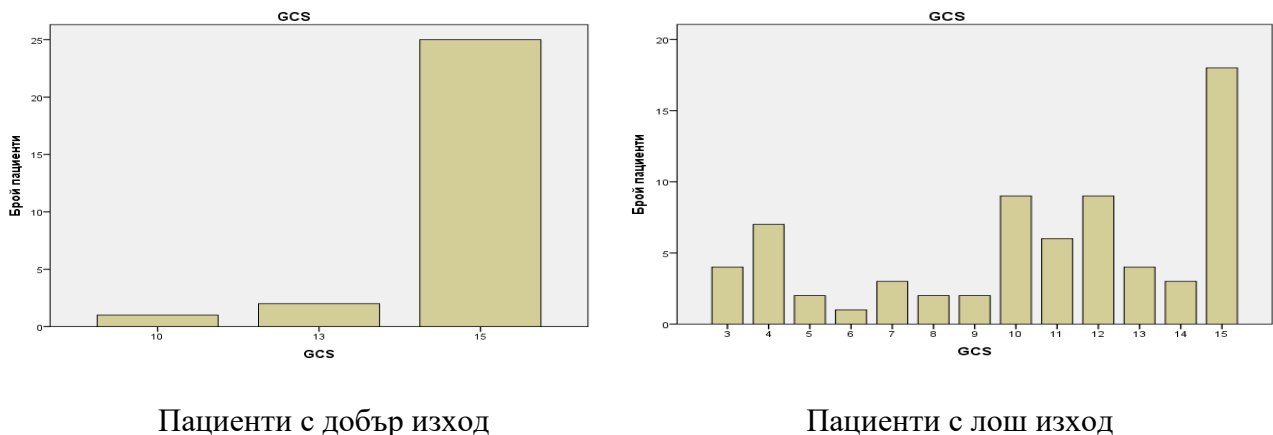
По отношение на тежестта на хеморагията, оценена чрез скалата NIHSS, медианната стойност в групата с добър изход е 3 точки (IQR 2-5) с най-ниска стойност 0 и максимална стойност 16. В групата с лош изход медианната стойност на NIHSS е 14 (IQR 8-18) с най-ниска стойност 2 точки и най-висока стойност 39 точки (фиг.18). 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.

Фиг. 18 Разпределение на пациентите в двете групи спрямо стойността на NIHSS



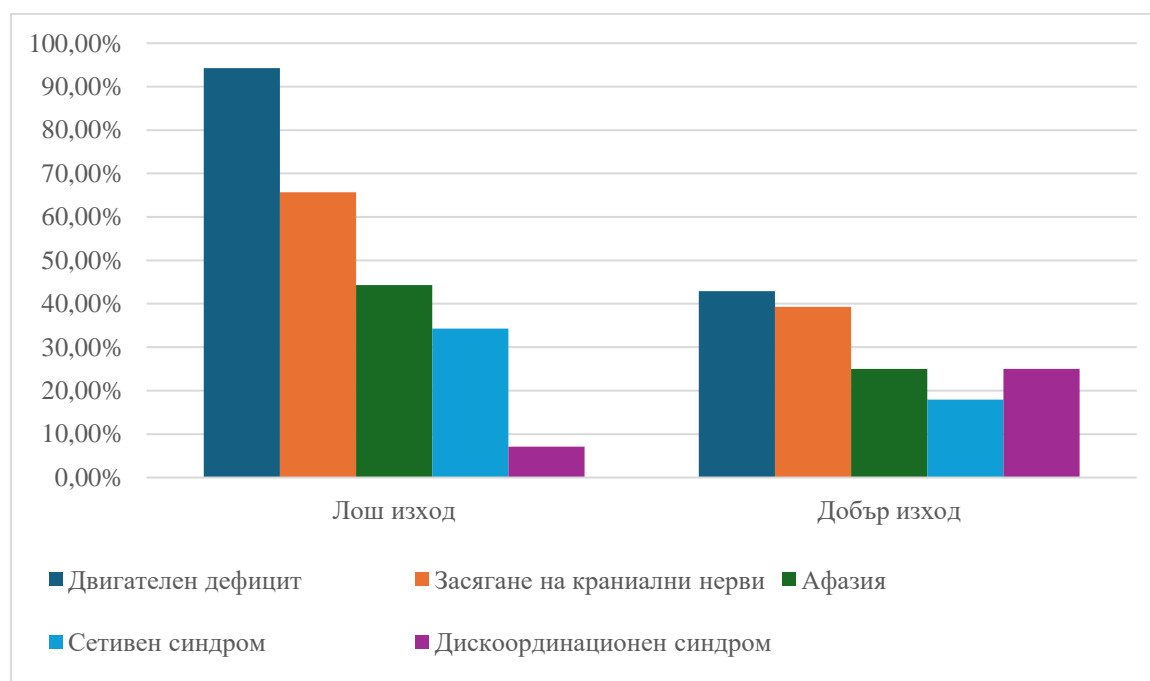
По отношение на нивото на съзнанието, оценено чрез GCS, в групата с добър изход са постъпили пациенти с медианна стойност 15 (IQR 15), с минимална стойност 10 точки и максимална стойност 15 точки. В групата с лош изход, медианната стойност по GCS е 11 (IQR 8-15) с минимална стойност от 3 и максимална от 15 (фиг. 19). При анализа на данните се установи, че пациентите с лош изход имат статистически значима по-ниска стойност по GCS при приемането ($p < 0,001$).

Фиг. 19 Разпределение на пациентите в двете групи спрямо стойността на GCS



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. 20.

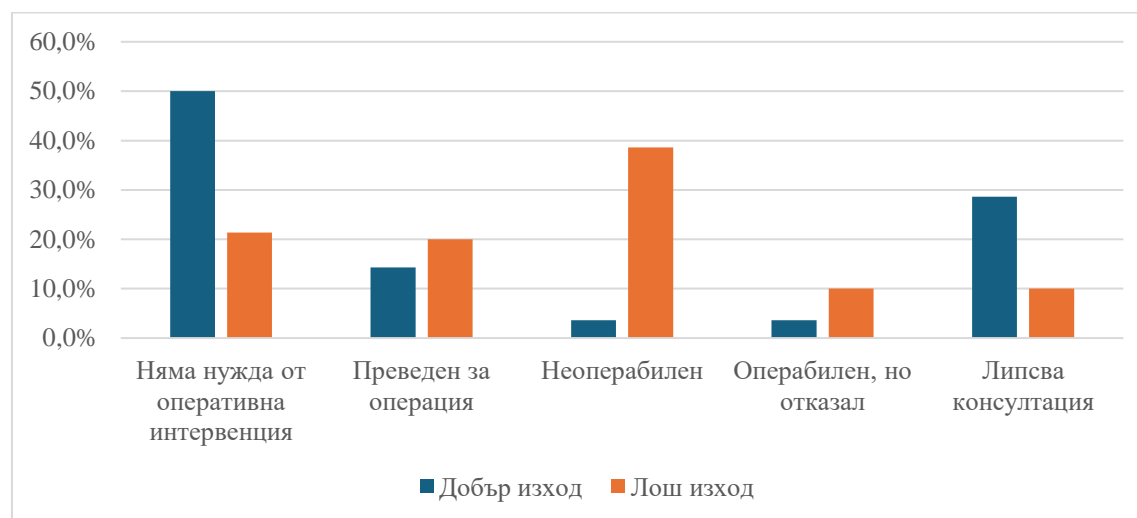
Фиг. 20 Разпределение спрямо двигателния дефицит в двете групи пациенти



Неврохирургичната консултация при пациентите с добър изход не е извършена при 8 души. При половината от пациентите (n=14) не се налага хирургична интервенция. Само 4 пациенти са насочени за оперативна интервенция. Един пациент е неоперабилен, поради тежко соматично

състояние и при един пациент е предложена хоспитализация в неврохирургична клиника, която е отказана. При пациентите с лош функционален изход неврохирургична консултация не е проведена при 7 души. При 15 пациенти не се налага спешна хирургична интервенция. 14 души са преведени за неврохирургична интервенция. 27 пациенти са в тежко неоперабилно състояние, а при 7 пациенти е отказана оперативна намеса (фиг. 21). Значима разлика се наблюдава по отношение на неоперабилността, поради тежко състояние – в групата с лош изход такива пациенти са много повече.

Фиг. 21 Разпределение на пациентите по отношение на неврохирургичната консултация



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. 23).

Табл. 23 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 ⁹ /L	8,7 ± 2,5	11,4 ± 4	0,001
PC, 10 ⁹ /L	214,3 ± 63,1	312,8 ± 195,4	0,004
RDW, %	13,8 ± 1,2	14,7 ± 2,2	0,07
RPR	0,074 ± 0,041	0,058 ± 0,027	0,02
Glu, mmol/L	7,3 ± 2,7	8,6 ± 2,8	0,005
Na ⁺ , 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

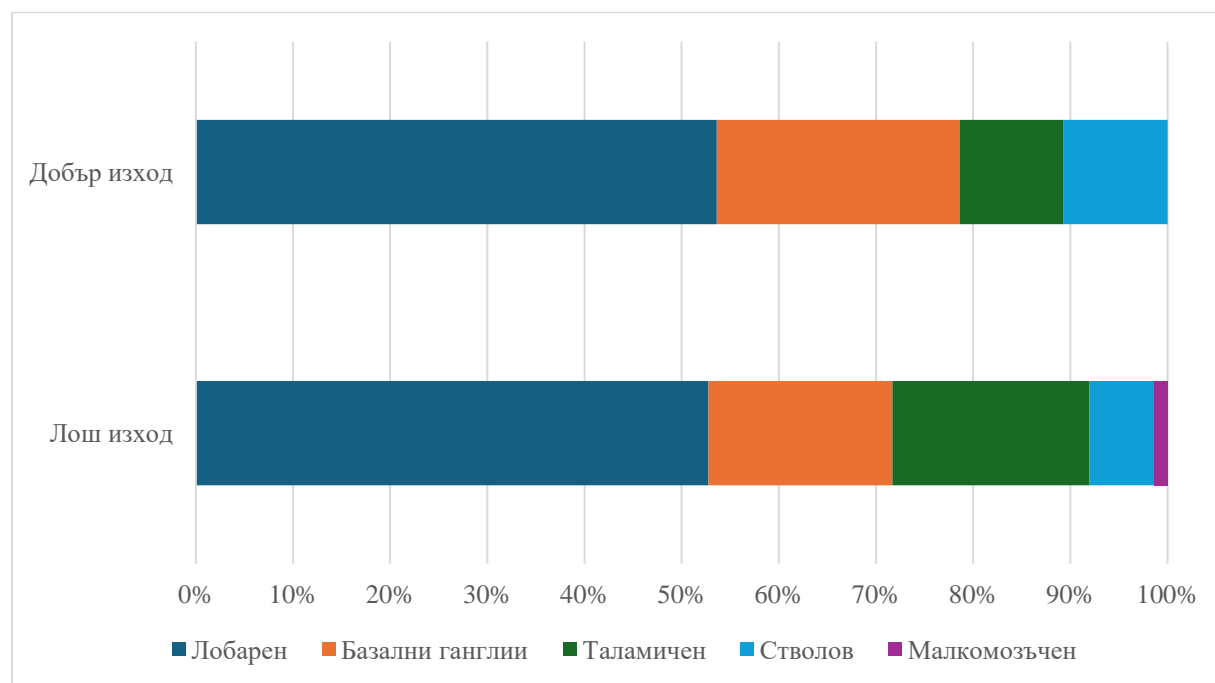
3.7 Резултати от образните изследвания

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. 22).

Фиг. 22 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.

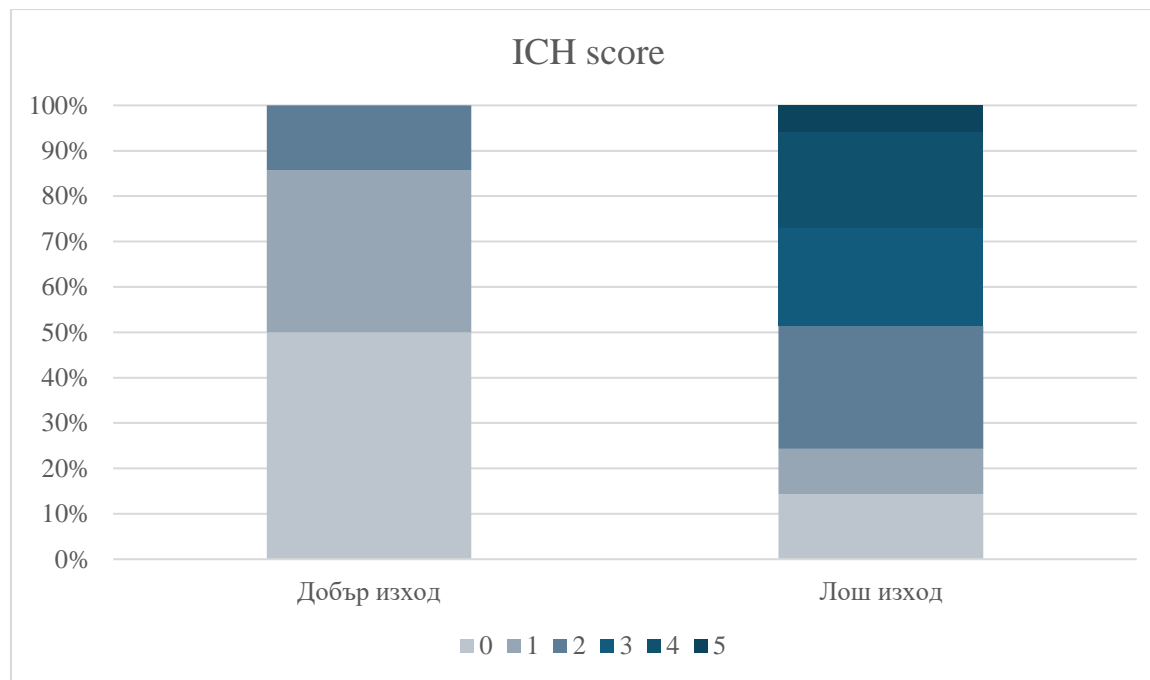
При извършване на статистически анализ се установи, че неправилната форма е статистически значимо по-често срещана при пациентите с лош функционален изход ($p < 0,001$).

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. 23). 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. 23 Разпределение на пациентите от двете групи в зависимост от ICH скалата



3.7.2 Резултати от специфичните белези

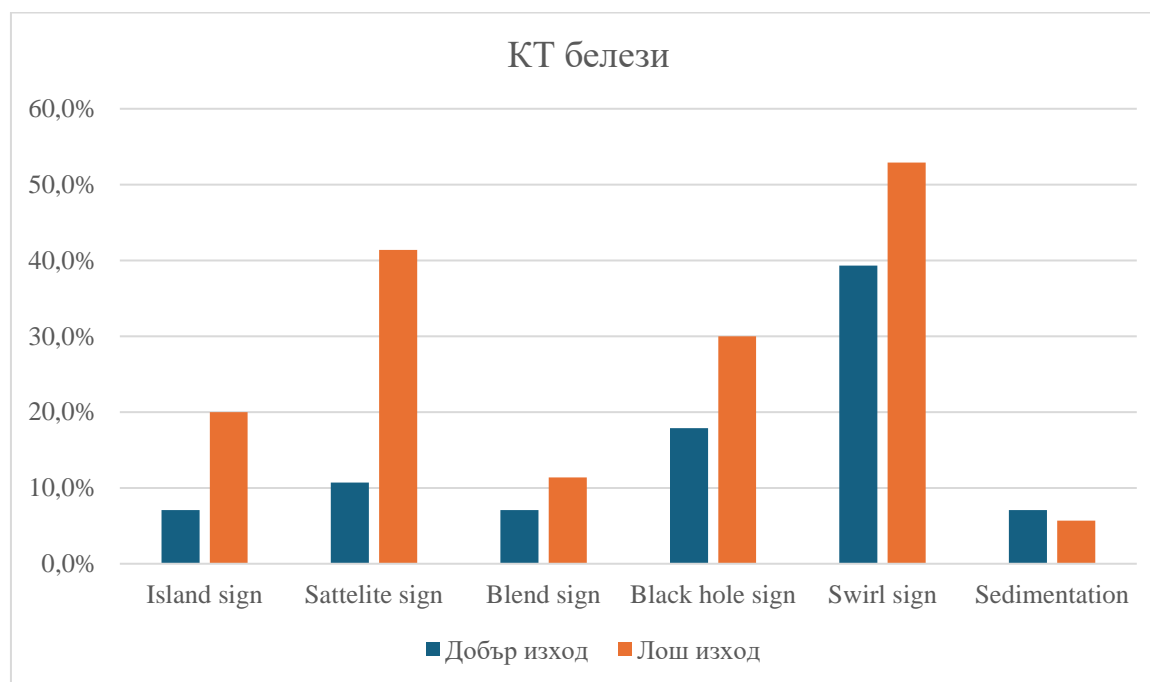
В групата с добър изход Island sign се установи при 2 пациенти. При 3 пациенти се наблюдава Satellite sign, при 2 – Blend sign, при 5 – Black hole sign, при 11 – Swirl sing, а при 2 пациенти се откри ниво на седиментация.

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. 24). 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. 24 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. 24).

Табл. 24 Едномерен регресионен анализ на клинично-демографските характеристики

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Възраст	1,04	1,01 - 1,08	0,01
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
Оценка по NIHSS	1,67	1,36 - 2,24	<0,01
Оценка по GCS	0,45	0,26 - 0,65	<0,01
Оценка по ICH score	3,30	2,06 - 5,88	<001
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.25).

Табл. 25 Едномерен регресионен анализ на лабораторните показатели

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
HBG	1,00	0,98 - 1,03	0,74
WBC	1,32	1,12 - 1,60	0,003
PC	1,00	1,00 - 1,02	0,006
RDW	1,41	1,04 - 2,12	0,05
RPR	0	0 - 0,22	0,04
Glu	1,24	1,03 - 1,57	0,04
Na ⁺	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. 26).

Табл. 26 Едномерен регресионан анализ на находката от компютърната томография

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Обем на хеморагията	1,03	1,01 - 1,06	0,005
Неправилна форма	7,50	2,87 - 21,68	<0,001
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
Satellite sign	5,89	1,84 - 26,4	0,007
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

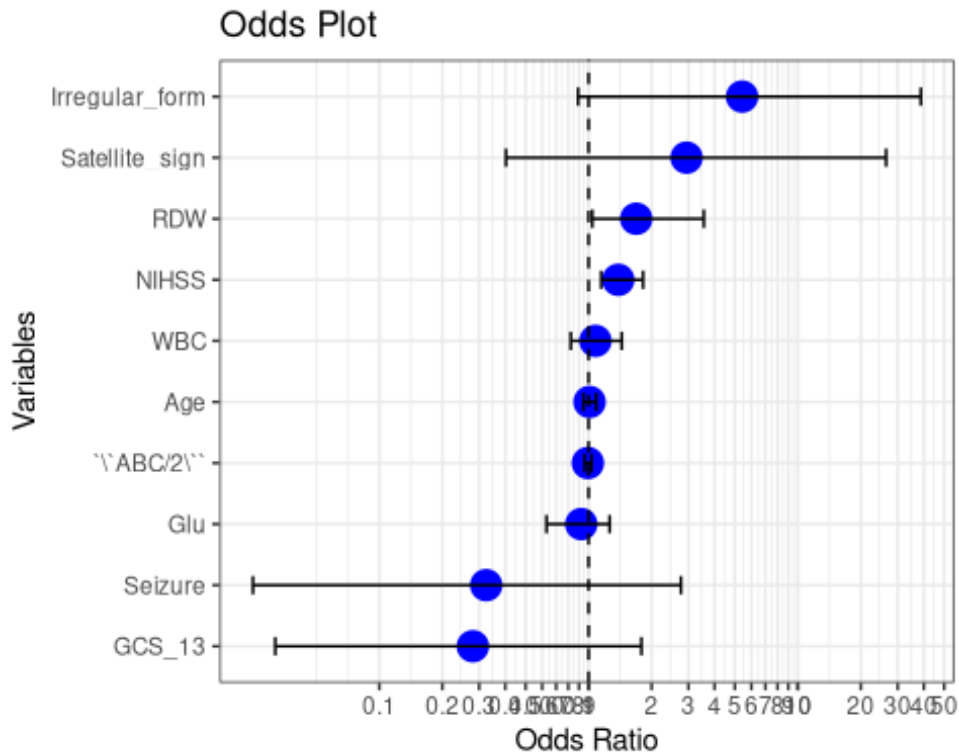
За да се изготви модел, съдържащ комбинация от предиктори, се премина към създаването на многомерен регресионен анализ. Поради големия брой предиктори се използваха само статистически значимите маркери от едномерния анализ с $p < 0,1$. От дванадесетте статистически значими показатели се прецени да не се включват стойностите на тромбоцитите и показателя RPR, а да се включи броя на левкоцитите поради висок фактор на влияние на отклоненията между трите показателя. Поради силна корелация между стойностите по GCS, ICH score и наличието на пробив във вентрикулната система, последния белег също се премахна от изготвянето на модела. Поради широкия диапазон на стойностите по GCS, се прецени в следващата стъпка от създаването на модела да се обособят две групи – $GCS \leq$

13 и $GCS \geq 14$. В заключение моделът показва, че клиничната оценка на неврологичния статус по NIHSS е най-сигнификантният предиктор, докато RDW е гранично значим, предполагайки че по-високите му стойности са асоциирани с по-висок риск от лош функционален изход. Въпреки че неправилната форма на кръвоизлива не показва статистическа значимост, този показател има силна връзка с лошия функционален изход. Окончателният общ многомерен регресионен модел, получен от многомерната логистичната регресия е представен на следващата таблица и фигура (табл. 27 и фиг. 25).

Табл. 27 Общ многомерен регресионен модел за лош функционален изход

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Възраст	1,01	0,95 - 1,09	0,75
WBC	1,08	0,82 - 1,44	0,59
Glu	0,92	0,63 - 1,26	0,65
RDW	1,69	1,04 - 3,55	0,08
Оценка по NIHSS	1,39	1,15 - 1,82	0,004
$GCS \leq 13$	0,28	0,03 - 1,79	0,20
Епилептични пристъпи	0,32	0,40 - 26,41	0,33
Обем на кръвоизлива	0,992	0,96 - 1,03	0,67
Неправилна форма	5,415	0,89 - 38,69	0,07
Sattelite sign	2,94	0,40 - 26,41	0,30

Фиг. 25 Графично представяне на многофакторния модел

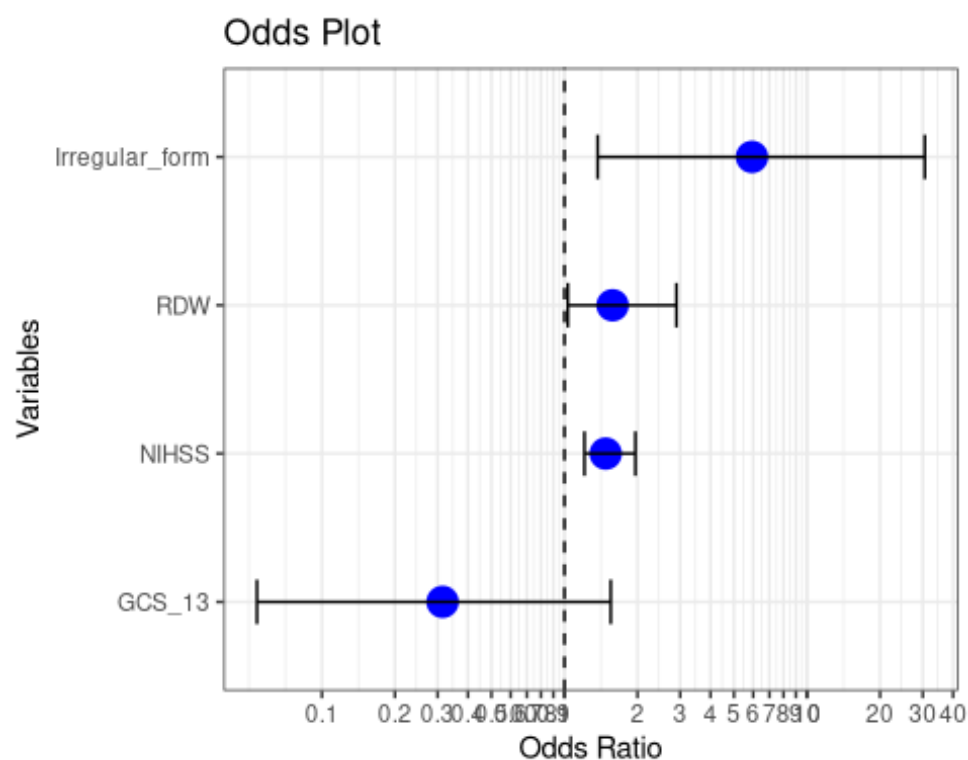


За прецеждане на модела се пристъпи към последваща стъпкова регресия, при която моделът се сведе до четири показателя. Най-важният предиктор, идентифициран от модела на стъпковата регресия, е скалата NIHSS. Скалата последователно се очертава като ключов фактор в модела, което я прави съществен компонент 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. 28 и фиг. 26).

Табл. 28 Окончателен стъпков регресионен модел за лош функционален изход след СИХ.
СИХ=спонтанна интрацеребрална хеморагия

Показател	B	SE	Odd ratio	95 th CI	P-value
Оценка по NIHSS	0,391	0,121	1,48	1,21 - 1,96	0,001
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
Неправилна форма	1,780	0,776	5,93	1,37 – 30,59	0,02

Фиг. 26 Графично представяне на окончателния многофакторен модел



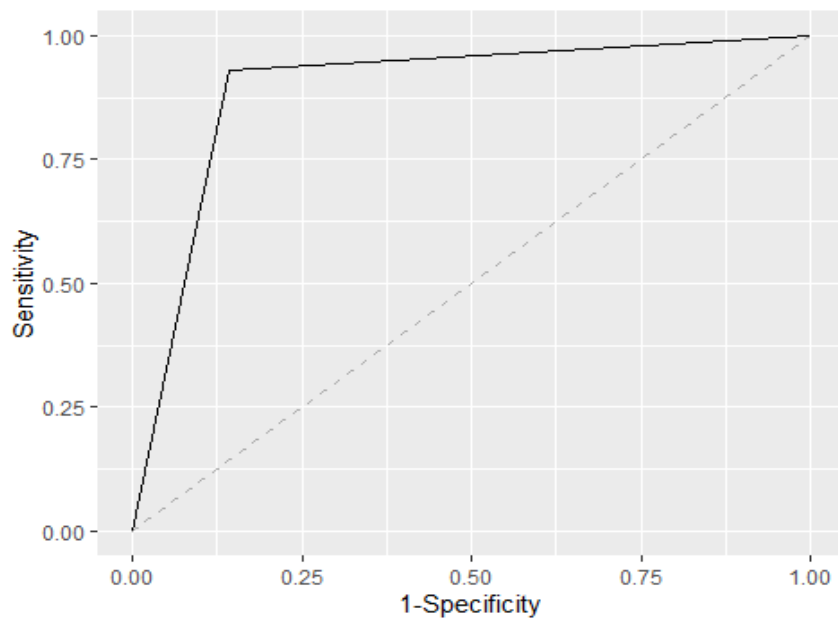
Като финална стъпка се оцени прогнозируемата мощ на модела чрез използването на Confusion matrix на прогнозираните стойности спрямо реално измерените такива. На следващата таблица са представени стойностите от проведения анализ. Резултатите показват, че моделът е с високи нива на прецизност, висока корелация между прогнозата му и действителните стойности (Карра 78%), добра разграничимост между двете групи пациенти и с добър баланс между чувствителност и специфичност (табл. 29).

Табл. 29 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,91
95% CI	(0,83-0,96)
Каппа	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. 27).

Фиг. 27 ROC крива на модела



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

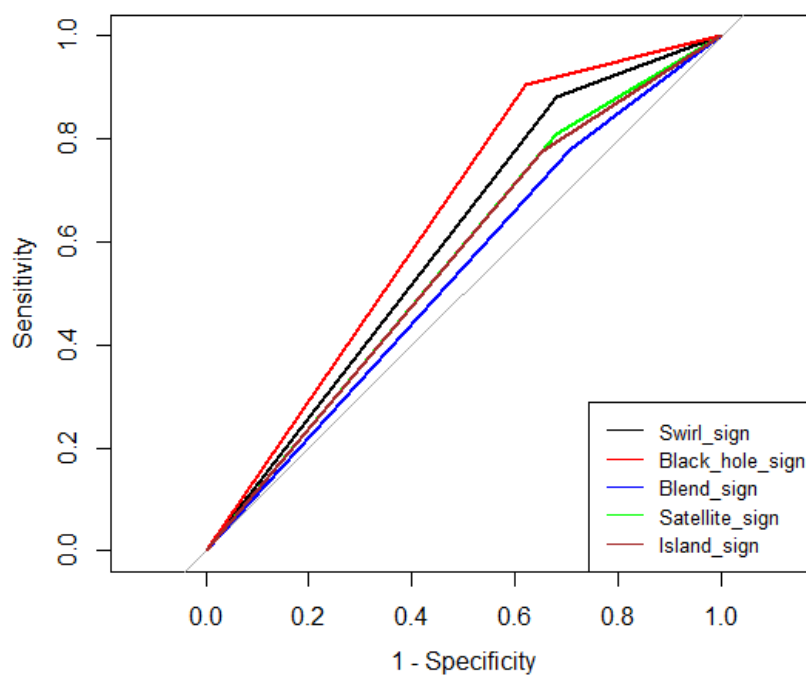
За изготвянето на модела включихме само 5 показателя – Island sign, Satellite sign, Blend sign, Black hole sign и Swirl sign. Проведения едномерен регресионен анализ и получените ROC-криви установиха няколко характерни особености. Island sign показва умерени шансове за прогнозиране на лош функционален 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. 30 и фиг. 28).

Табл. 30 Еднофакторен регресионен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Island sign	3,55	0,91 ± 23,55	0,109
Satellite sign	5,89	1,84 ± 26,4	0,007
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. 28 ROC-крива на специфичните КТ белези, свързани с лош функционален изход



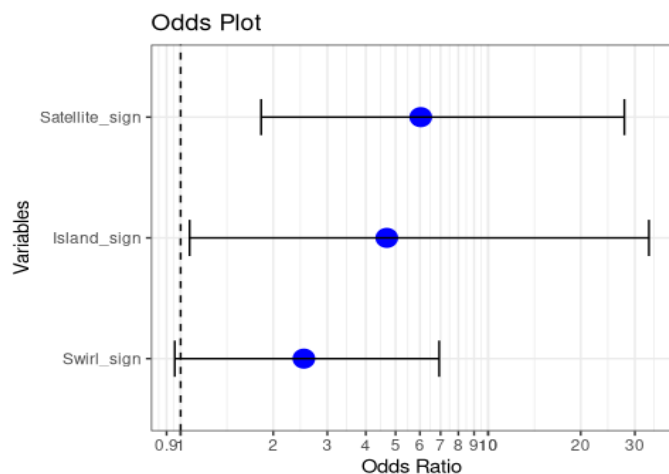
При последващия стъпков многомерен регресионен анализ моделът се сведе до един предиктор. В заключение се установи, че пациентите с наличие на Satellite sign, Island sign и Swirl sign имат по-голяма вероятност за лош функционален изход (табл. 31 и фиг. 28).

Табл. 31 Окончателен многофакторен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	β	SE	Odd ratio	95 th CI	P-value
Satellite sign	1,798	0,379	6,04	0,40-1,81	0,007
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 р-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. 29).

Фиг. 29 Графично представяне на модела, съдържащ само невроизобразяващи маркери



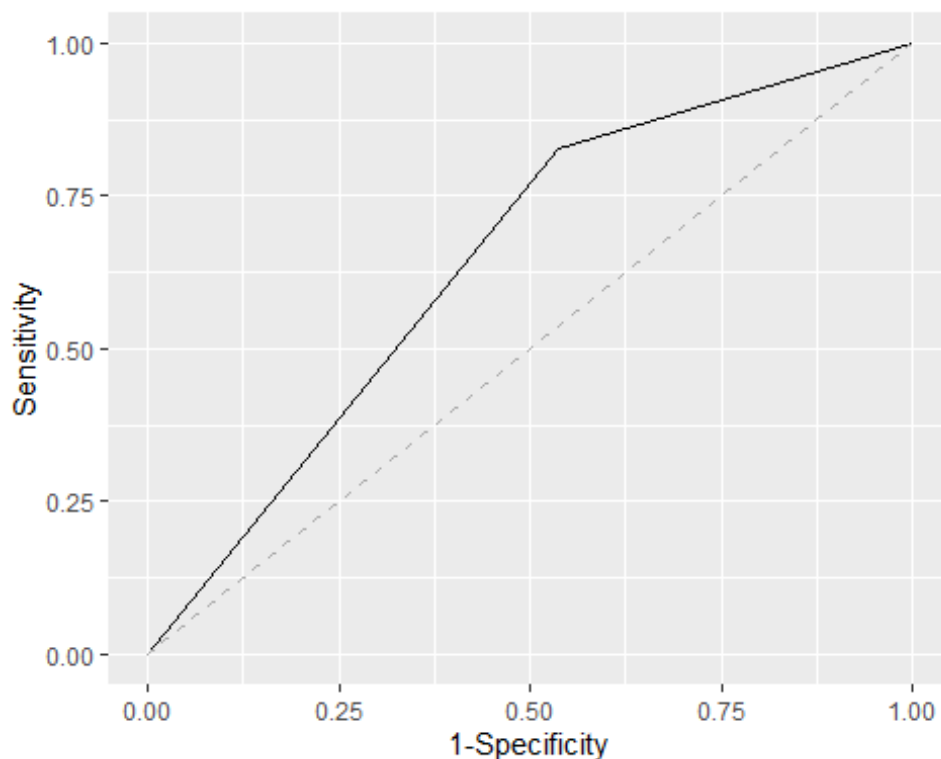
Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. На следващата таблица са представени стойностите от проведеня анализ. Стойностите на точност показват, че моделът се представя умерено, но с възможност за подобрене, особено при откриването на положителни случаи. Чувствителността е сравнително 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. Карра 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. 32).

Табл. 32 Стойности при проведената матрица на объркването

Показател	Стойност
Accuracy	0,72
95% CI	(0,63-0,81)
Карра	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. 30).

Фиг. 30 ROC крива на изготвения модел на база на невроизобразяващи маркери

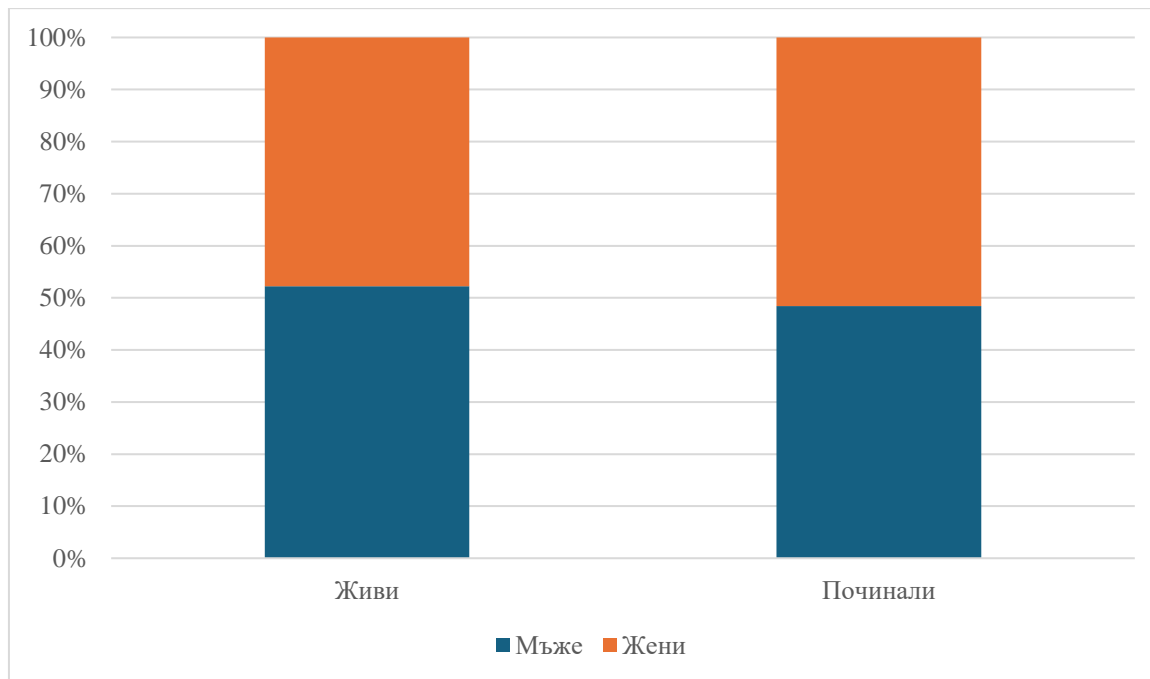


6. Резултати от разпределението на пациентите на преживели и починали

6.1 Демографска характеристика

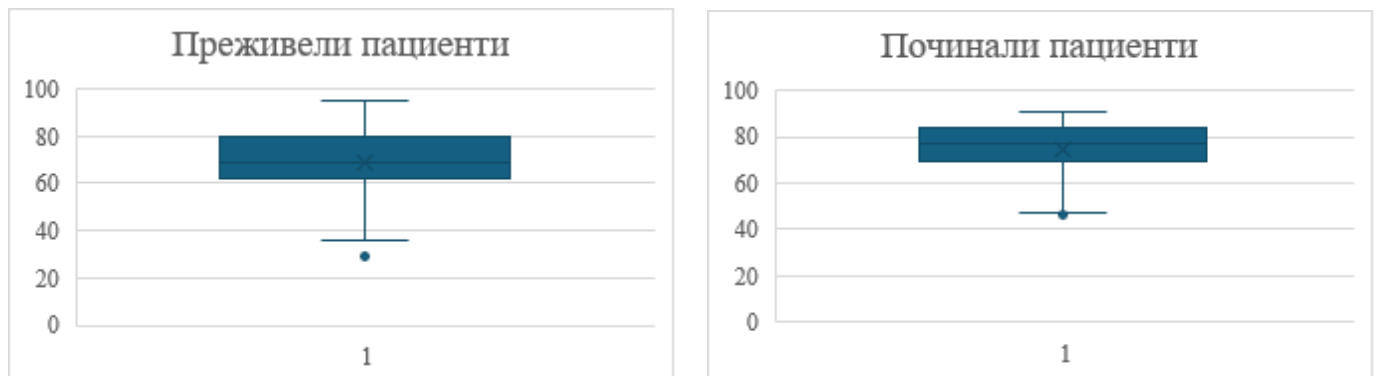
Пациентите се разпределиха в две групи - преживели и починали. В първата група попаднаха 67 души, а в групата на починалите – 31 души. Групата на преживелите включва 35 мъже и 32 жени. Групата на починалите е съставена от 15 мъже и 16 жени. Не се установи статистически значима разлика по отношение на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

Фиг. 31 Разпределение на пациентите преживели и починали спрямо пола



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 ($p=0,03$).

Фиг. 32 Разпределение на пациентите в двете групи по отношение на възрастта



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. 33).

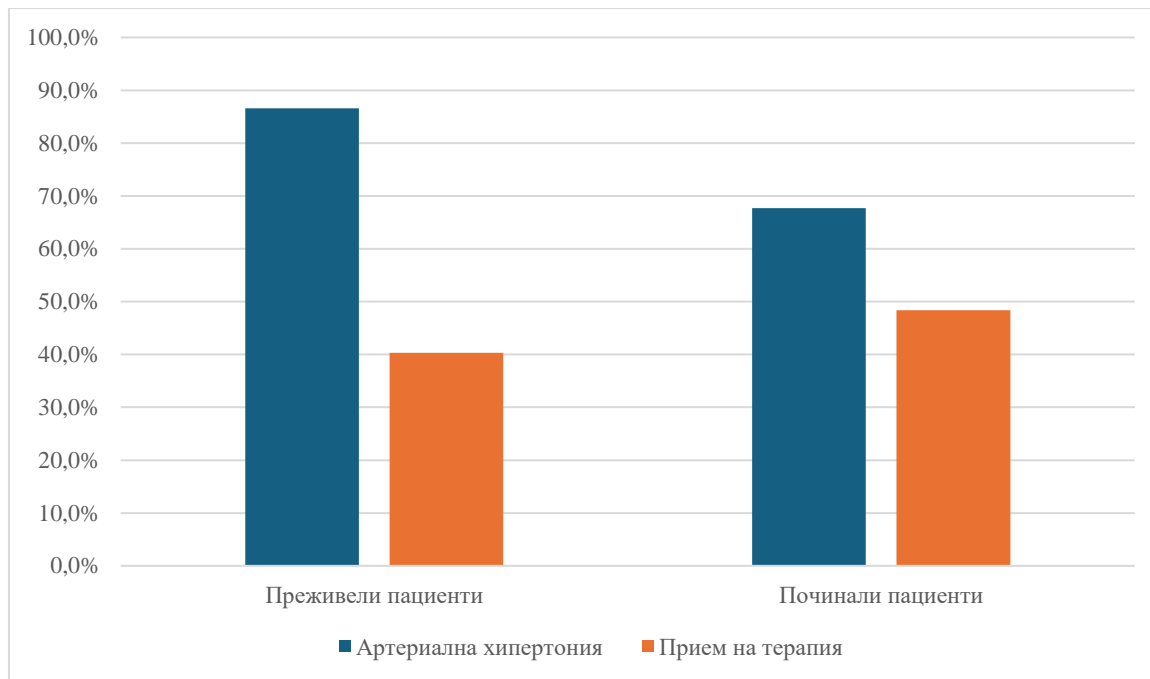
Табл. 33 Разпределение на пациентите от двете групи по отношение на придружаващите заболявания

Състояние, n (%)	Преживели	Починали	P-value
Артериална хипертония	58 (86,6%)	21 (67,7%)	0,05
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 ($p=0.59$) (фиг.33).

Фиг. 33 Разпределение на пациентите по отношение на прием на антихипертензивна терапия



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. 34)

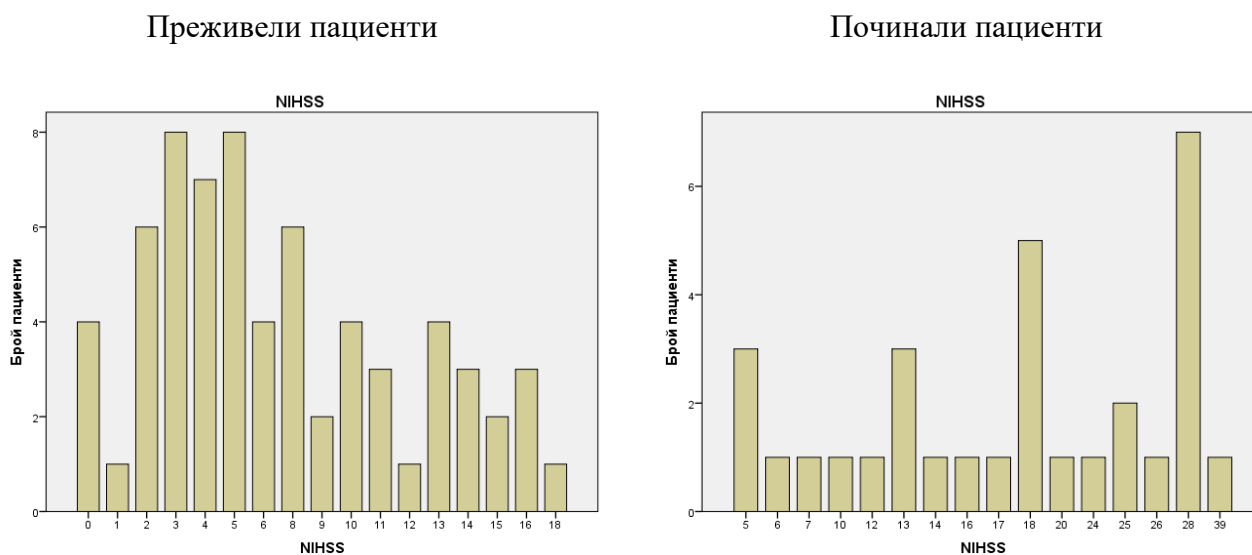
Табл. 34 Сърдечни показатели в двете групи пациенти. САН=систолично артериално налягане; ДАН=диастолично артериално налягане; СЧ=сърдечна честота

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

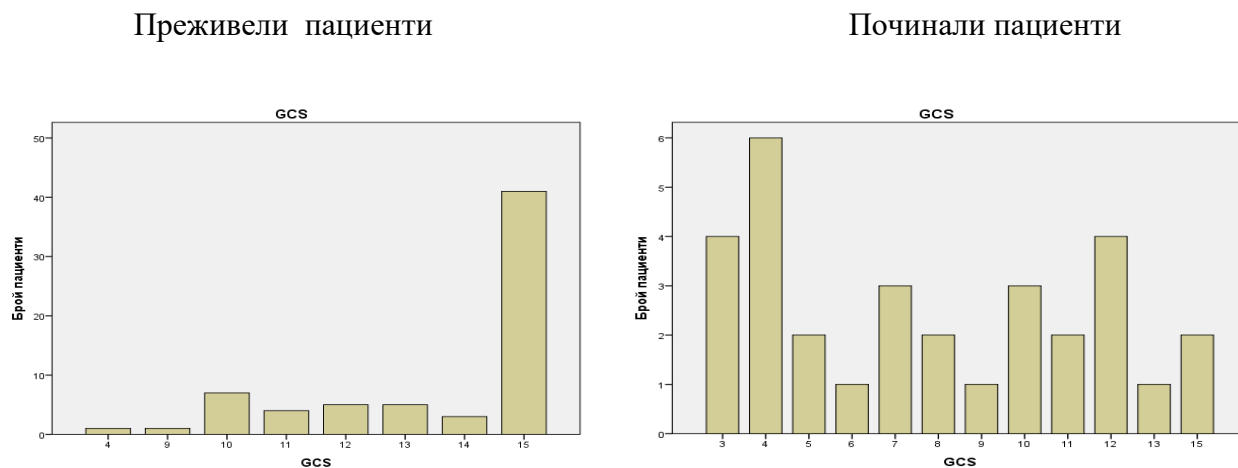
По отношение на тежестта на кръвоизлива, оценен чрез скалата NIHSS при хоспитализацията, средната стойност в групата с преживелите е 5 точки (IQR 3-11) с най-ниска стойност 0 и максимална стойност 18. В групата с починалите средната стойност на NIHSS е 18 (IQR 13-28) с най-ниска стойност 5 точки и най-висока стойност 39 точки (фиг.34). 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.

Фиг. 34 Разпределение на пациентите спрямо оценката по NIHSS



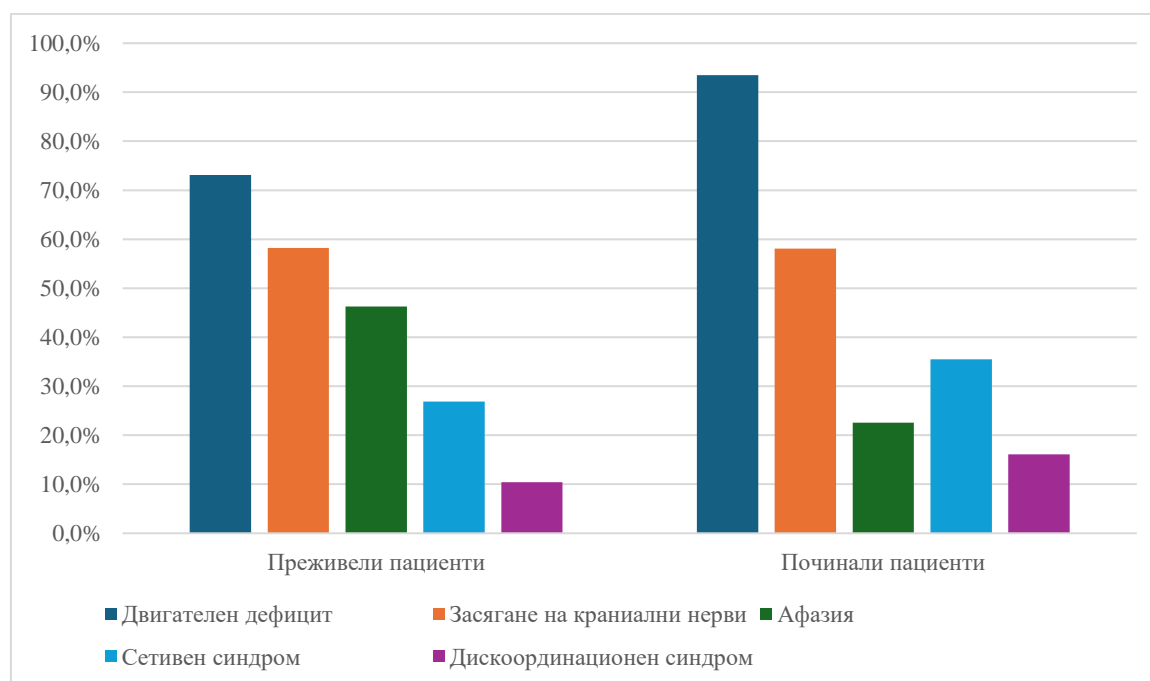
По отношение на нивото на съзнание, оценено по GCS, в групата с преживелите са постъпили пациенти със средна стойност 13,6 (IQR 12-15), с минимална стойност от 4 и максимална стойност от 15 точки. В групата с починалите, средната стойност по GCS е 7,8 (IQR 3-15) с минимална стойност от 3 и максимална от 15 (фиг. 35). При анализа на данните се установи, че починалите пациентите имат статистически значима по-ниска стойност по GCS при приемането ($p < 0,001$).

Фиг. 35 Разпределение на пациентите спрямо оценката по GCS



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. 36.

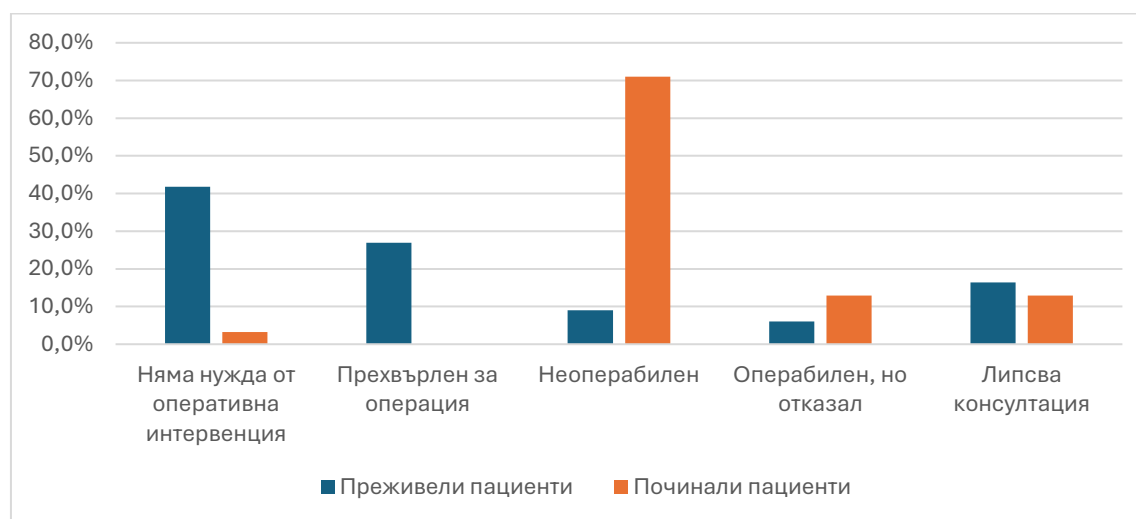
Фиг. 36 Разпределение на пациентите по отношение на неврологичния дефицит



При преживелите пациенти неврохирургична консултация не е извършена при 11 души. При 28 пациенти не се е налагала хирургична интервенция, 18 пациенти са били насочени за оперативна интервенция, а 6 пациенти са неоперабилни поради тежко състояние. При 4 пациенти е предложена

оперативна интервенция, но тя е отказана. При 4 от починалите пациенти неврохирургична консултация не е проведена, а 22 пациенти са в тежко неоперабилно състояние. При 1 пациент не се е налагала спешна хирургична интервенция. При 4 пациенти е предложена оперативна интервенция, която е била отказана. В тази група не е имало оперирани пациенти (фиг. 36). Статистически значим по-голям брой преживели пациенти, сравнени с починалите пациенти не са имали нужда от спешната оперативна интервенция. При по-голям брой преживели пациенти е извършена неврохирургична интервенция. Статистически по-голям брой починали пациенти са били преценени като неоперабилни поради тежко общо състояние.

Фиг. 37 Разпределение на пациентите по отношение на неврохирургичната консултация



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. 35).

Табл. 35 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 ⁹ /L	9,9 ± 3,6	12,4 ± 3,9	< 0,001
PC, 10 ⁹ /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 ⁺ , 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

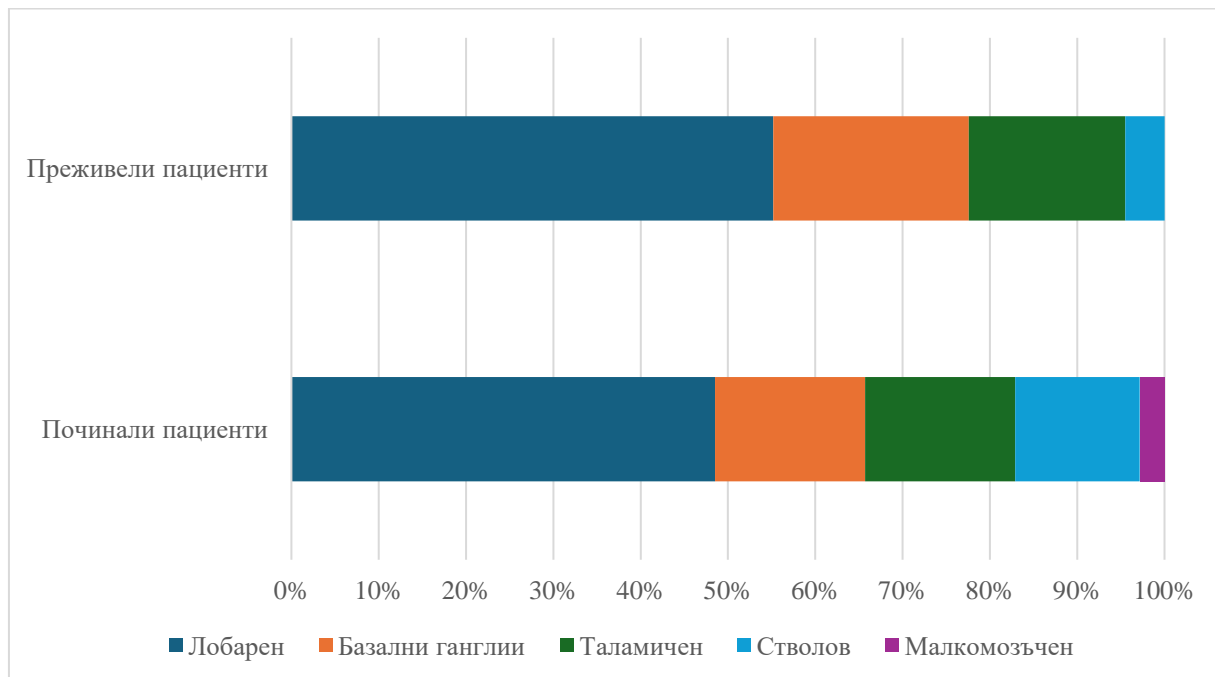
6.7 Резултати от образните изследвания

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. 38).

Фиг. 38 Разпределение на пациентите (в %) по локализация в двете групи пациенти



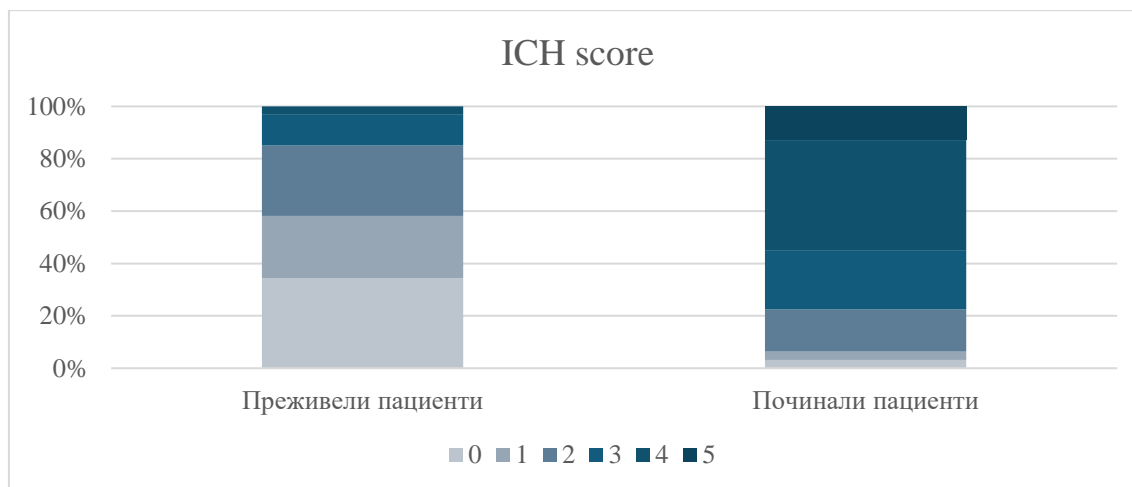
По отношение на формата на кръвоизливите се установи, че при преживелите пациенти 33 души (49,3%) са с неправилна форма и 34 пациенти (50,7%) с правилна. В групата с лош изход при 24 пациенти (77,4%) се установи неправилна форма, спрямо 7 пациенти (25,8%) с правилна. При извършване на статистически анализ 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 вентрикулната 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 вентрикулната 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 вентрикулната 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 (± 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. 38). 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. 39 Разпределение на пациентите от двете групи в зависимост от ICH скалата



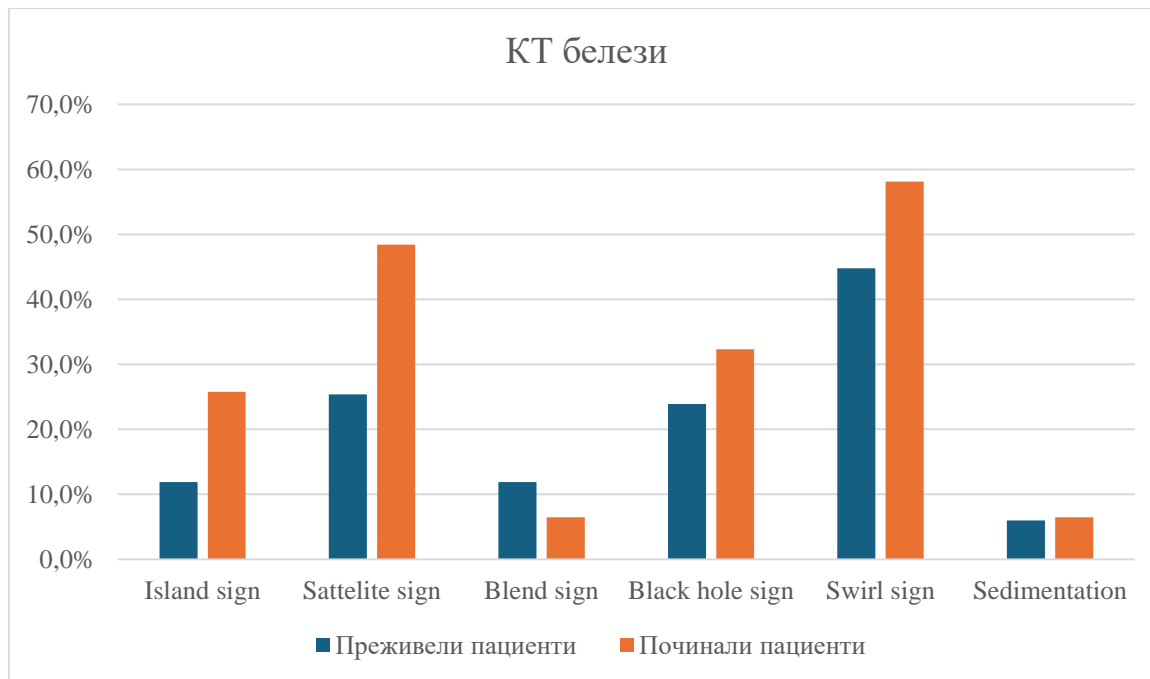
6.7.2 Резултати от специфичните белези

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. 40).

Фиг. 40 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. 36).

Табл. 36 Едномерен регресионен анализ на клинично-демографските характеристики

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Възраст	1,03	1,00 - 1,07	0,06
Пол	1,17	0,50 - 2,75	0,72
Артериална хипертония	0,33	0,11 - 0,91	0,03
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
Оценка по NIHSS	1,29	1,18 - 1,45	<0,001
Оценка по GCS	0,59	0,46 - 0,70	<0,001
Оценка по ICH score	3,95	2,45 - 7,28	<0,001
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. 37).

Табл. 37 Едномерен регресионен анализ на лабораторните показатели

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
HbG	1,0158	0,991 - 1,042	0,21
WBC	1,1906	1,059 - 1,359	0,006
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	0,001
Na ⁺	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. 38).

Табл. 38 Едномерен регресионан анализ на находката от компютърната томография

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Обем на хеморагията	1,02	1,011 – 1,035	<0,001
Неправилна форма	3,53	1,395 - 9,895	0,011
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	0,028
Множествен кръвоизлив	3,16	0,655 - 16,962	0,15
Субарахноидно разрастване	3,0170	1,032 - 9,018	0,043
Island sign	3,0170	1,032 - 9,018	0,043
Satellite sign	2,76	1,131 - 6,825	0,026
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 установяване на независими предиктори се премина към установяване на модел, включващ комбинация от предиктори. За тази цел се използва множествен многомерен регресионен анализ. Поради големия им брой се наложи включването само на статистически значими маркери, установени от едномерния анализ – за този статистически метод ($p < 0.1$).

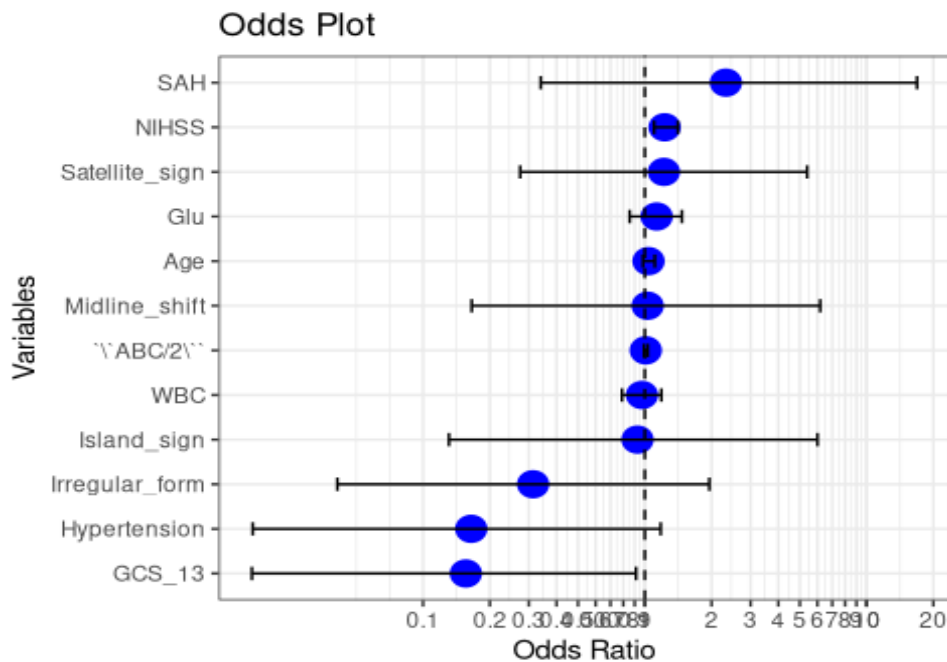
Поради широкия диапазон на стойностите по скалата GCS се прецени в следващата стъпка от създаването на модела да се обособят две групи – $GCS \leq 13$ и $GCS \geq 14$. Окончателният общ регресионен модел, получен от логистичната регресия е представен на следващата таблица (табл. 39 и фиг. 41).

Табл. 39 Общ многомерен регресионен модел

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Възраст	1,04	0,00 - 1,29	0,20
WBC	0,97	0,79 - 1,19	0,77
Glu	1,13	0,86 - 1,47	0,36
Оценка по NIHSS	1,23	1,10 - 1,41	<0,001
GCS ≤ 13	0,16	0,02 - 0,91	0,05
Артериална хипертония	0,17	0,02 - 1,18	0,08
Обем на кръвоизлива	1,01	0,99 - 1,03	0,29
Изместване от срединната линия	1,03	0,17 - 6,18	0,97
Наличието на САХ	2,32	0,34 - 16,88	0,39
Неправилна форма	0,31	0,04 - 1,95	0,23
Sattelite sign	1,22	0,27 - 5,39	0,79
Island sign	0,93	0,13 - 6,01	0,94

Моделът показва че възрастта, белите кръвни клетки, кръвната захар, обемът на хематома, изместването от срединната линия, артериалната хипертония, разрастване в субарахноидното пространство, наличие на Island sign или Sattelite sign и неправилната форма, не са статистически значими. Единствено NIHSS и $GCS \leq 13$ останаха статистически значими предиктори.

Фиг. 41 Графично представяне на многомерния модел

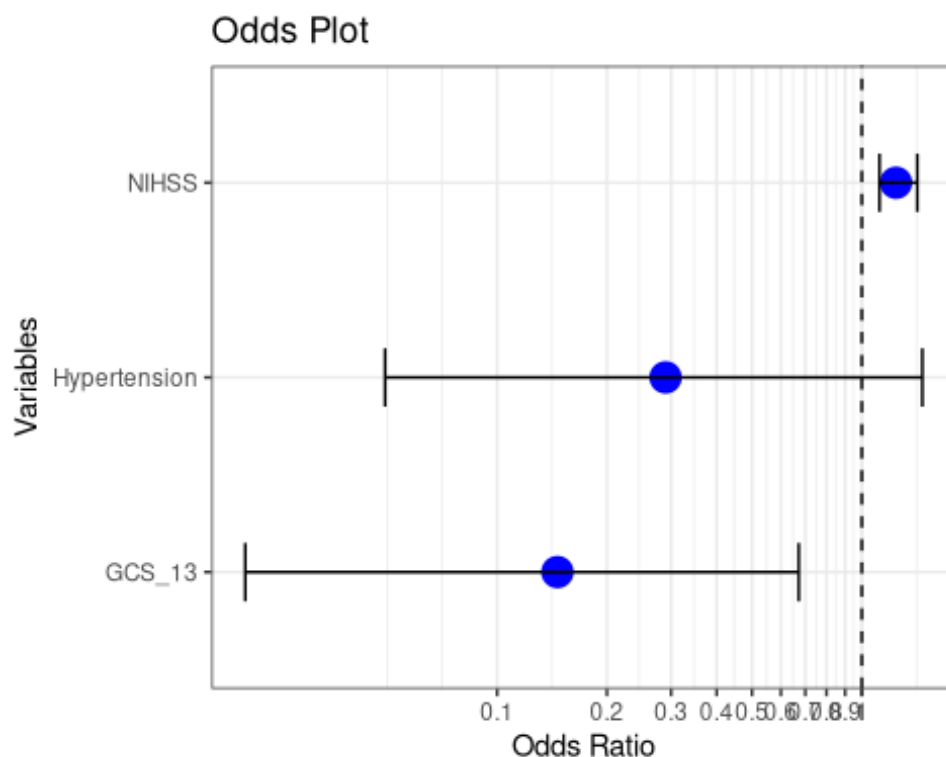


Като цяло стъпковият модел опростява предикторите, като запазва най-значимите, осигурява по-опростен и потенциално по-разбираем модел. Значимите предиктори на редуцирания модел са в съответствие с пълния модел, което подчертава важността на NIHSS и GCS<14 за прогнозиране на летален изход. (табл. 40 и фиг. 42).

Табл. 40 Окончателен многостъпков регресионен модел за лош функционален изход след СИХ.

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

Фиг. 42 Графично представяне на окончателния многомерния модел

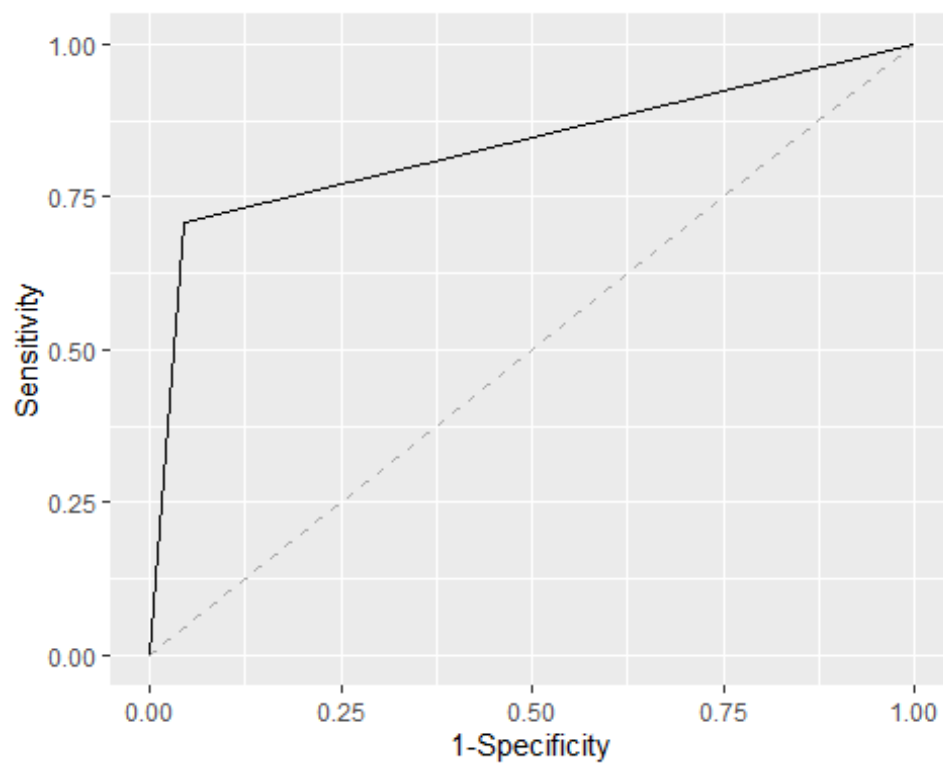


Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. На следващата таблица са представени стойностите от проведения анализ. Моделът се представя добре с висока точност, чувствителност и положителна предсказваща стойност. Той показва добро разграничаване между двете групи, но има възможност за подобряване на специфичността. Стойността на kappa също предполага значително съответствие между прогнозираните и действителните стойности. (табл. 41 и фиг.43).

Табл. 41 Стойности при проведената матрица на объркването

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

Фиг. 43 ROC крива на модела



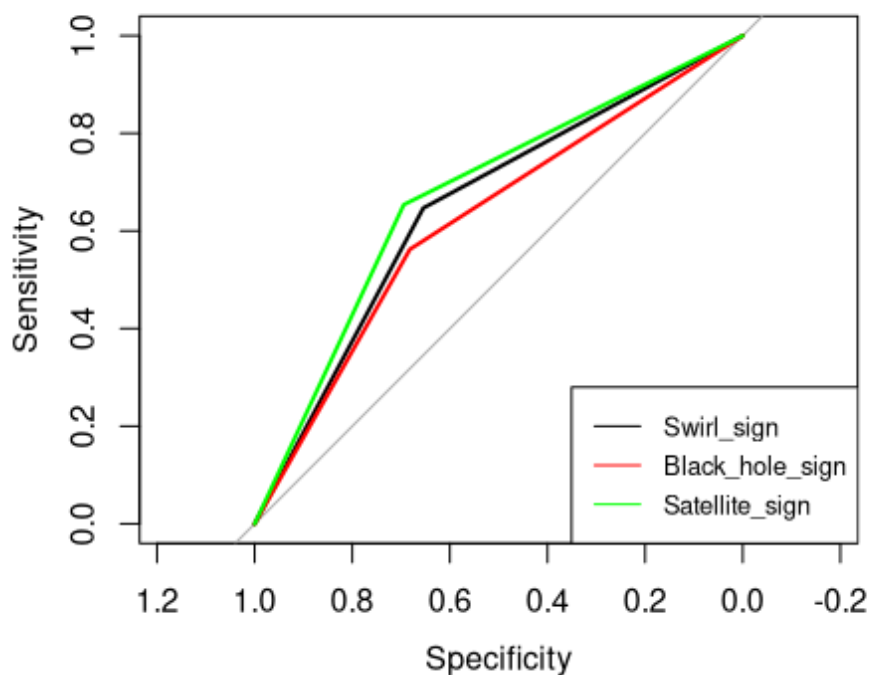
8. Изготвяне на прогностичен модел за смъртност от заболяването, съдържащ специфични невроизобразяващи показатели

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. 42 и фиг. 44).

Табл. 42 Едномерен регресионен анализ на невроизобразяващи маркери

Показател	Odd ratio	95 th Confidence interval	P-value
Island sign	3,47	1,192 ± 11,014	0,026
Satellite sign	2,76	1,16 - 6,68	0,022
Blend sign	0,74	0,14 - 2,98	0,68
Black hole sign	4,29	1,69 - 11,53	0,003
Swirl sign	0,92	0,41 - 2,07	0,84

Фиг. 44 ROC крива, свързана с КТ показателите



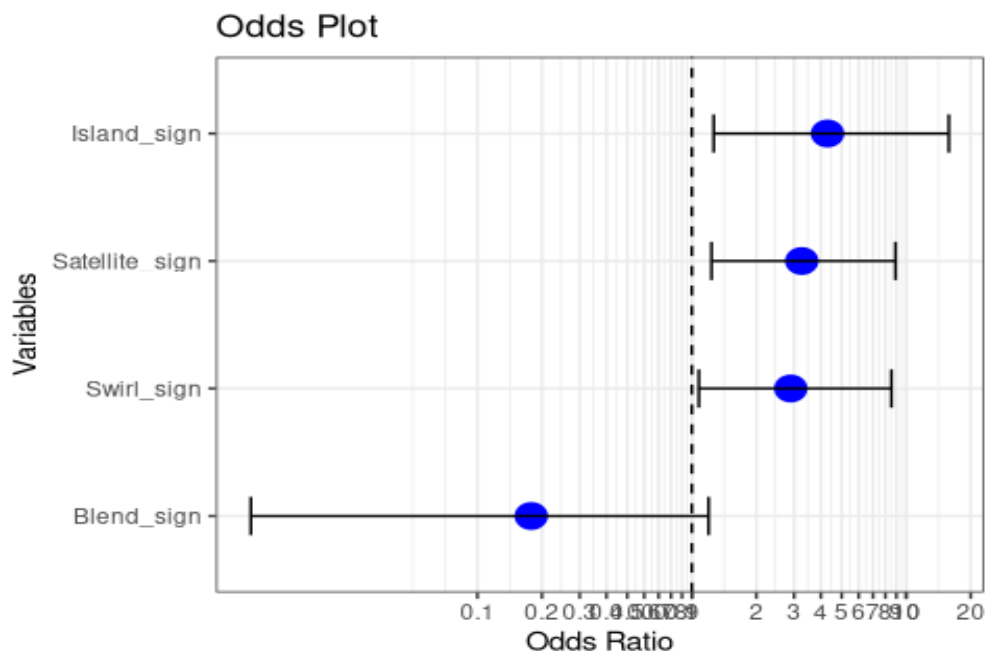
Стойностите на AUC варират от 0,546 до 0,629, което показва, че нито един от едномерните модели няма силна дискриминационна мощ. Те имат умерена до слаба ефективност при разграничаването на двете групи.

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. 43 и фиг. 45).

Табл. 43 Окончателен многомерен анализ на невроизобразяващи маркери

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

Фиг. 45 Графично представяне на модела, съдържащ само невроизобразяващи маркери

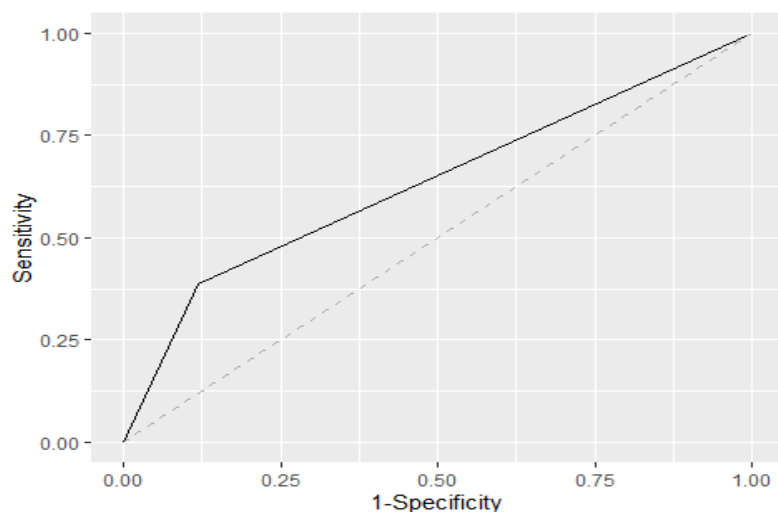


Прогнозируемата мощ на модела се тества с Confusion Matrix. Установи се, че многомерният модел е с ограничена дискриминационна сила, но се представя малко по-добре от едномерните модели. Анализът показва висока чувствителност, но по-ниска специфичност, което означава, че моделът е по-добър при идентифицирането на леталния изход, но по-малко ефективен при правилното идентифициране на преживелите пациенти. На следващата таблица са представени стойностите от проведения анализ (табл. 44 фиг. 46).

Табл. 44 Стойности при проведената матрица на объркването

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

Фиг. 46 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 (24), почти 10 години по-висока в сравнение с пациентите от проучването ERICH, над 11 години по-висока в сравнение с проучването UKB (357) и някои проучвания в Индия (362), Египет (21), Китай (368), но близка до тази в Испания (193), Гърция (210) и Израел (236). 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 (116). 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 (10).

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 (30). В подкрепа на това един мащабен мета-анализ е установил, че възникването на СИХ не се различава статистически значимо спрямо пола на пациентите (356). Въпреки тези данни в повечето проучвания в литературата мъжкият пол е преобладаващ - от 54,4% до 79,4% (107, 116, 126, 257, 357, 362). Съществуват и проучвания, в които женският пол е преобладаващ (21). 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 наблюдавала при множество други автори (30, 126, 247). Настоящата извадка е в съответствие със световната литература по отношение на важността на АХ като основен рисков фактор за възникване на СИХ (369). По отношение на захарния диабет се установи, че 17,4% от пациентите страдат от заболяването. През последните години се проведоха много проучвания, изследващи връзката между ЗД и СИХ, като честотата му варира между 9% и 20% (116, 126, 210, 251). При 28% от нашите пациенти се наблюдава предсърдно мъждене. Разпространението му сред нашата група е значимо по-високо от големи проучвания, свързани със СИХ (12, 162). В други студии обаче, честотата на предсърдното мъждене сред популацията пациенти със СИХ е сходна с тази на нашето проучване (121, 231). 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 (116, 171). Относно етилизма 11,2% от нашите болни

злоупотребяваха с алкохол, което е сравнимо с някои проучвания, чиито стойности варират между 8,8% (301) и 15,2% (407), но по-високо от други студии(116). 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% (251, 407), но значително по-ниски от други, където тази терапия варира между 40% и 47,2% (66, 248, 295). Антикоагулантна терапия приемаха 15,3% от нашите болни, което е близко до стойностите на анализите на Roh et al. и Zis et al. (295, 407). В други студии антикоагулантна терапия получават широк диапазон пациенти - между 7% и 21,7% (209, 251). 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% (24, 231, 255). 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 (196). Някои автори са изчислили по-ниски медианни стойности на обемите – между 10 и 16 мл (30, 198, 200), а други автори са включили пациенти с по-високи обеми (216, 328). 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 (79). Li et.al. са изчислили, че 13% от пациентите в тяхната извадка са с лобарен кръвоизлив (196). В друго проучване същият авторски колектив е намерил, че 12% от пациентите са с лобарен кръвоизлив (200). 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 (325). При друго проучване със средна възраст на пациентите от 73 год, лобарна локализация се е наблюдавала при 43% (242). В проучване сред италианска популация пациенти е установено, че 40,8% са с лобарна локализация при средна възраст на пациентите от 78 год. (225). 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 (196, 242, 328). 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 (242, 328), но други са установили по-висок процент на инфратенториалното разпределение на кръвоизлива (225, 301). 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 (200, 242). Други автори са установили по-голям процент на пациенти с пробив във вентрикулната система (107, 328). 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% (100). 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 (107, 213) и по-ниски спрямо проучването на Masotti, който е установил, че 64,2% от пациентите имат неправилна форма на кръвоизлива (225). Пациентите с неправилна форма на кръвоизлива са по-възрастни, въпреки че резултатите не са статистически значими – извод, който съответства и на други проучвания (213). 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 (213). 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 по-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 (198). В друго проучване е установено, че белегът се наблюдава при 25% от болните (396). 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 (198, 396). 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 вентрикулната система – резултати потвърдени също в литературата (85, 396). Установихме, че Island sign се среща значимо по-често при лобарните кръвоизливи – резултати сходни с предходни проучвания (396). 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 (320). Близки резултати са получили и авторите от друго проучване, в което наличен Satellite sign е наблюдаван при 37,9% от пациентите (391). 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 (100). 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 (100, 391). 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 вентрикулната система – резултати потвърдени и в предходни проучвания (100, 391). 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 (45, 131, 313). 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 (313). 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 (253, 313). 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 (313).

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 (200, 201). Друго скорошно проучване е установило, че при 30% от пациентите се наблюдава Black hole sign (150). Разликата в наличието на знака е възможно да се дължи на включването на пациенти с т.нар. Black hole-имитиращи маркери (200). 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 малкият 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 наблюдавала и в предходни проучвания (200). 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 резултатите може да се предложи,

Black hole sign да се използва като маркер за по-тежък кръвоизливи 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 (199). В друго проучване белегът е установен при 11,6% от извадката пациенти (281). 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 (310). 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 (203).

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 ≥ 3 . Подобни резултати са получени и в други проучвания, оценяващи функционалния статус на пациентите след СИХ при дехоспитализация (320). 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 ≥ 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 (146, 251, 349, 360). 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 (209, 233). 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 (26, 297, 320, 349). Скорошен мета-анализ също потвърди напредналата възраст като рисков фактор за лоша прогноза след СИХ (148). Съществуват и проучвания, които не са установили възрастта като независим предиктор за лош функционален изход при дехоспитализацията (14, 251, 360). 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 (21, 251, 360). 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 (119). 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 (62).

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 (320, 327, 360). 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 (78). Не се установи асоциация между приема на алкохол и лошия функционален изход, което отговаря на данни от литературата (198). 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 (252, 360). 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 (26, 320). В друго проучване е установено, че първоначалното високо систолно артериално налягане е свързано с неврологично влошаване след СИХ при дехоспитализация (387). Danovska et al. са установили, че повишеното диастолно артериално налягане е свързано с лош функционален изход 1 месец след СИХ (79). В една студия, включваща пациенти с малкомозъчен кръвоизлив е показано, че по-високите стойности на сърдечната честота са свързани с лош функционален изход (209).

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 (139). 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 (26, 213, 251, 349), така и за тримесечна функционална прогноза (126, 196, 201, 298), шестмесечна функционална прогноза (129, 331) и едногодишна прогноза след прекаран СИХ (173, 315). 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 (150). 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 (158). 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 (61). 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 (374). 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 (112). Друго проучване е интегрирало оценката по NIHSS в създаването на модел за дългосрочна 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 (315). 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 (79). Скорошен 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 (148). 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 (21). В друго проучване е установено, че по-високият резултат по ICH score корелира с по-висок резултат по модифицираната скала на Ранкин (251). 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 (141, 152, 378).

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 (193, 337). 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 (36). 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 (13). 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 (392). 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 (90). 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 (178). 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 (247). 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 (304). 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 (358). Множество други проучвания не са установили връзка между броя на тромбоцитите и лошия функционален изход след СИХ (14, 320, 338). 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 (204). 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 (179). В още едно проучване е установено, че броят на тромбоцитите не влияе на функционалния изход след 90 дни при пациенти със СИХ (251). 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 194×10^9 . 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 194×10^9 , рискът от болнична смърт при СИХ не показва значимо намаляване с по-нататъшното увеличаване на стойностите на тромбоцитите. Авторите са заключили, че ако броят на тромбоцитите се увеличи до 194×10^9 , това може да играе роля на независим протективен фактор за пациентите със СИХ (163). Друго проучване сред пациентите с малкомозъчна хеморагия е установило, че броят на тромбоцитите е значимо по-нисък при пациентите с лош функционален изход (209). 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 (274, 275). 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 (274). 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 (20, 107, 339). 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 високите нива на RDW могат да отразяват подлежащо възпалително състояние, което е свързано с лоши резултати за пациентите. Установено е, че възпалителните цитокини потискат съзряването на еритроцитите и следователно увеличеното количество незрели еритроцити може да води до високи нива на RDW (20). Освен за разрастването на хематома други проучвания са установили, че високите стойности на RDW са свързани с лоша 3-месечна прогноза след прекаран СИХ (76, 300). От друга страна няколко проучвания са установили, че високите стойности на RDW са свързани и с повишена смъртност 30 дни след прекаран СИХ (216, 273). 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 $p = 0,07$) (194). 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 (339). 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 (208). 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 (280). Мета-анализ на 16 проучвания е установил връзка между повишените стойности на кръвната захар и лошия функционален изход след СИХ (401). В друга студия, пациентите с по-високи стойности на кръвната захар са имали по-лош функционален изход, но оценката на глюкозата не е попаднала в крайния предиктивен модел (360). 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 (26). 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 (387). 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 (297). 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 (138).

Резултатите от проведения КТ на глава в нашата популация пациенти показваха, 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 (215, 217). В доказателство на това, обемът на хематома е внедрен в редица прогностични модели, оценяващи както функционалния изход след хеморагията, така и смъртността (139). 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 (191). 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 (285). 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 (193). 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 (125).

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 (107, 387). Vlasquiere 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 (42). 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 (45). 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 (213). От друга страна съществуват и няколко проучвания, които не са установили връзка между формата на кръвоизлива и неговото разширяване (35, 368). 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 (387). Няколко проучвания доказват, че пробивът е свързан с лош функционален изход при изписване от болницата след прекаран СИХ (146, 231,

349). Освен лоша краткосрочна прогноза, пациенти с хеморагия с пробив във вентрикулната система имат и по-лоша дългосрочна прогноза (379). От друга страна проучване сред 1498 пациенти не е установило, че пробивът във вентрикулната система е лош 90-дневен прогностичен маркер (100). 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 (85, 320, 325, 391). Друго проучване е установило връзка между наличието на Satellite sign и кръвоизлив с пробив във вентрикулната система (251). 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 (386). 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 (104). 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 (368). 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 (167). 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 (54). 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 (100). 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) (281). 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 (223). 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 %) (104). 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% (132, 162, 306, 332). Скорошно румънско проучване сред пациенти със СИХ е изчислило летален изход от 44,8% (281). В проучванията от развиващите се страни е докладван леталитет 30,6-35,6% (39, 350, 372). 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% (7, 194, 216, 273). Проучване сред българска популация пациенти е установило, че при 29,5% от пациентите е настъпил летален изход 1 месец след прекаран СИХ (79). Друго проучване сред гръцка популация е изчислило смъртност от 31,9% (407). 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 (71, 79, 178, 407), докато повечето показват, че по-напредналата възраст е рисков фактор за летален изход след СИХ (32, 129, 284, 332). 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 (139, 378). 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 (171). 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 (286). 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 (15). Няколко проучвания са установили, че артериалната хипертония не е прогностичен рисков фактор за смъртност след СИХ (178, 208,

284, 301, 407). 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 (155). 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 (225, 284). Някои анализи са установили, че приемът на антиагреганти и антикоагуланти е свързан с повишен риск от смъртност след СИХ (178, 407). 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 (131). 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 (312). Според многонационален анализ обема на хематома, разрастването му, както и 90-дневната смъртност и функционалния изход не се различават спрямо вида на приемания антикоагулант (377). 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 (168). 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) (354). 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 (39, 71, 132, 284, 299), така и 30-дневна смъртност (79, 130, 301, 407). Важността на скалата се потвърждава и от факта, че тя е част от множество прогностични модели за смъртност след СИХ (139). 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 (157, 284). Освен за болнична смъртност, скалата NIHSS се използва като маркер и за по-дългосрочна прогноза при пациенти след СИХ (7, 112). 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 (75, 140, 151, 254). Въпреки това в нашето проучване и в множество други ICH score е прогностичен инструмент и за болнична смъртност (39, 284, 372).

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 (71, 205, 284, 372). Механизмите, по които левкоцитозата води до по-висока смъртност са сходни с тези, които я свързват с лош функционален изход след СИХ (178). 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 (149). 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 (392). 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 (178, 205, 208, 216). Още едно проучване е установило увреждащото влияние на високите стойности на кръвната захар след СИХ и пряката му връзка със смъртността (380). 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 (132). 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) (144). 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 (178).

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 (49). Доказателство за важността му като прогностичен маркер е и фактът, че множество

прогностични скали са включили и оценката на обема на кръвоизлива (139, 378). Не установихме връзка между локализацията на хематома и риска от смъртност, като тези резултати са потвърдени в множество други проучвания (39, 130, 216, 372). 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 (213, 225, 281). 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 (39, 192, 350). Masotti et al. установяват, че изместването на срединната линия > 10 мм е свързано с краткосрочна прогноза за повишена смъртност (225). 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 (386). 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 (370). Други две проучвания не са установили връзка между субарахноидното разрастване и разширяването на хематома (281, 310). В изследване при 342 пациенти не е установена връзка между субарахноидното разрастване и 30 дневната смъртност след СИХ (301). 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 (206). 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 (145). 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 (206). От друга страна едно проучване е намерило връзка между субарахноидното разрастване и наличието на ранни епилептични припадъци при пациенти със СИХ (145) 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 (189, 359). 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 (248). 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 (32, 39, 130, 132). 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 (139, 378). 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 (198, 281, 328). Въпреки че съществуват проучвания, които не са показали маркера като прогностичен белег за лоша прогноза (281),

два скорошни мета-анализа потвърдиха, че Island sign има добра прогностична точност за разширяване на хематома след СИХ и за оценка на функционалния изход (404, 405). 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 (281). Един мета-анализ е заключил, че пациентите с наличен Island sign имат по-голям риск за смърт една година след прекаран СИХ (396). 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 (281).

Въпреки че установихме множество клинико-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 (278, 313).
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 също имат роля в прогнозата.

7. Нелекуваната артериална хипертония се доказа 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 смъртността 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 смъртността 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.

VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ:

Приложение 1

СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА КОМИ ПО GLASGOW

СИМПТОМИ	ОЦЕНКА	ДЕН И ЧАС НА ИЗСЛЕДВАНЕТО									
ОТВАРЯНЕ НА ОЧИ											
Спонтанно	4										
На повикване	3										
На болка	2										
Няма отговор	1										
СЛОВЕСЕН ОТГОВОР											
Ориентиран	5										
Объркан	4										
Неадекватен	3										
Неразбираем	2										
Няма отговор	1										
МОТОРЕН ОТГОВОР											
Подчинява се	6										
Локализира	5										
Отдръпва (оттегля)	4										
Абнормна флексия	3										
Абнормна екстензия	2										
Няма отговор	1										
ОБЩ СБОР:											

Приложение 2

NIHSS –СКАЛА (National Institute of Health Stroke Scale)

Изследван елемент	Наименование/ Област	Отговор/Оценка	Резултат дата		
1A	Съзнание (количествени нарушения)	0 – Буден, с живи реакции 1 – Сомнолентен 2 – Притъпени реакции 3 – Кома /неуреагиращ			
1B	Въпроси при нарушения на съзнанието	0 – Отговаря правилно и на двата въпроса 1 – Отговаря правилно на един въпрос 2 – Неправилно отговаря и на двата въпроса			
1C	Команди при нарушения на съзнанието	0 – Изпълнява правилно и двете команди 1 – Изпълнява правилно само една команда 2 – Не изпълнява правилно нито една задача			
2	Очни движения /погледни парези	0 – Нормални очни движения 1 – Частична погледна пареза 2 – Спрегнато отклонение /тотална погледна пареза			
3	Зрителни полета	0 – Без дефекти в зрителните полета 1 – Частична хемианопсия 2 – Пълна хемианопсия 3 – Билатерална хемианопсия /слепота/			
4	Лицеви движения лезия на 7 ЧМН	0 – Нормални симетрични движения 1 – Лека лицева пареза 2 – Частична лицева пареза 3 – Пълна едностранна парализа			
5	Двигателна дейност /ръка/		X	X	X
	а.Лява	0 – Няма отпускане /пронация/ 1 – Отпускане преди 10 секунди 2 – Отпускане преди 5 секунди 3 – Няма съпротива срещу гравитацията /пада/ 4 – Липсват активни движения			
	б.Дясна				
6	Двигателна дейност /крак/		X	X	X
	а. Ляв	0 – Няма отпускане /пронация/ 1 - Отпускане преди 10 секунди 2 – Отпускане преди 5 секунди 3 – Няма съпротива срещу гравитация /пада/ 4 – Липсват активни движения			
	Б.Десен				
7	Атаксия на крайниците	0 – Липса на атаксия 1 – Атаксия в един крайник 2 – Атаксия в два крайника			
8	Сетивност	0 – Нормални сетивни нарушения 1 – Лека загуба на сетивност /хемипарестезия/ 2 – Тежка или тотална загуба на сетивност			
9	Реч	0 – Нормални езикови способности /няма афазия 1 – Лека до умерена афазия 2 – Тежка афазия 3 – Мутизъм или глобална афазия			
10	Артикулация /дизартрия	0 – Нормална артикулация 1 – Лека дизартрия 2 – Тежка дизартрия до анартрия			
11	Изчерпване и невнимания /неглект/	0 – Няма 1 – Лека (Загуба на една сензорна модалност) 2 – Тежка (загуба на две и повече сензорни модалности)			
		Обща NIHSS оценка () 0-42			

Приложение 3

ICH score

GCS	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Обем на кръвоизлива	
≥ 30	1
<30	0
Пробив във вентрикулната система	
Да	1
Не	0
Инфратенториална локализация	
Да	1
Не	0
Възраст	
≥ 80	1
<80	0
Общ резултат	0-6

Приложение 4

Модифицирана скала на Rankin

<i>Точки</i>	<i>Описание</i>
0	Няма симптоми
1	Без значими
2	Незначителни увреждания: невъзможност да извършва всички предишни дейности; но е в състояние да се грижи за себе си без асистент
3	Умерено увреждане: изискваща някаква помощ, но може да се движи без асистент
4	Умерено тежка инвалидност: не може да ходи без асистент и не може да се грижи за собствените си телесни нужди без асистент
5	Тежка инвалидност: прикован на легло, невъздържан и изискващ постоянна сестринска грижа и внимание
6	Смърт

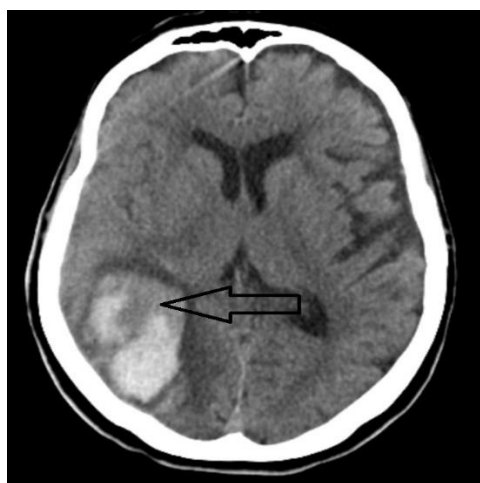
Приложение 5



Island sign – „островен знак“



Satellite sign - „сателитен знак“



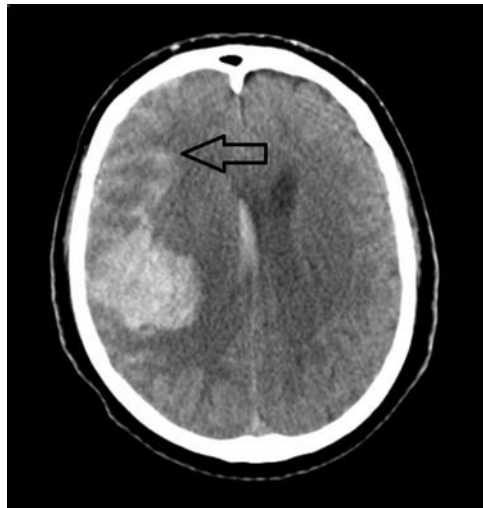
Blend sign- „смесен знак“



Black hole sign- „знакът на черната дупка“



Swirl sign- „знак на завихряне“ Blood-fluid level – „Ниво на седиментация“



Subarachnoid extension “Субарахноидно разрастване”

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Дановска, М., Александрова, М. Възпалителни механизми след интрацеребрален кръвоизлив. *Българска неврология*, 2010, 10, 2, 58-62.
2. Дановска, М., Александрова, М., Бочев, П., Стаменов, Б. С-реактивният протеин – индикатор за клиничния изход и степента на възстановяване на пациенти след спонтанен интрацеребрален кръвоизлив. *Trakia Journal of Sciences Series Biomedical Sciences*, 2008, 6, 2, 65-67.
3. Дановска-Младенова, М. Мозъчни кръвоизливи. В: *Неврология*. Миланов, И. Варна: Стено, 2021, 841-848.
4. Дановска-Младенова, М. Про/антиоксидантен статус на кръвта на болни с остър паренхимен мозъчен кръвоизлив – възможна връзка с неврологичния дефицит и клиничен изход. *Автореферат*, 2012.
5. Миланов, И., Стаменова, П. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. *Българска неврология*, 2020г, 1-71.
6. Стаменов, Е., Стаменова, П. Хеморагични мозъчни инсулти. *Медицина и физкултура*, 1988, 143.
7. Стаменова, П. Мозъчни кръвоизливи. В: *Терапевтичен наръчник по неврология*. Хаджиев, Д., Стаменов, Е. Мед. и физк., 1992, 32-48.
8. Стаменова, П., Миланова, М. Паренхимни мозъчни кръвоизливи. В: *Неврология за общо практикуващи лекари*. Миланов, И., Янчева, С. Медицина и физкултура ЕООД, 2009, 206-211.
9. Тасков, Д., Миланова, М. Спонтанен вътремозъчен кръвоизлив – новости в терапията. *Българска неврология*, 2017, 18, 3, 201-207.
10. Abi-Ghamem, C., Robison, L., Zuloaga, K. Androgens' Effects on cerebrovascular function in health and disease. *Biol. Sex. Differ.*, 2020, 11, 1, 35.
11. Abilleira, S., Montaner, J., Molina, C. et al. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 2003, 99, 65–706.
12. Acosta, J., Leasure, A., Kuohn L. et al. Admission Hemoglobin Levels Are Associated With Functional Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Crit. Care. Med.*, 2021, 1, 49, 5, 828-837.
13. Agnihotri, S., Czap, A., Staff, I. et al. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation*, 2011, 8, 160.
14. Al-Alawi, A., Hazra, D., Al-Hassani, M., Al-Jamoudi, A. Unveiling the Crystal Ball: Predictors of Adverse Outcomes in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Indian J. Crit. Care. Med.*, 2023, 27, 12, 895-901.

15. Al-Khaled, M., Awwad, S., Brüning, T. Nontraumatic spontaneous intracerebral hemorrhage: Baseline characteristics and early outcomes. *Brain Behav.*, 2020, 10, 1, e01512.
16. Al-Mufti, F., Singh, T., El-Ghanem, M., Amuluru, K., Gandhi, C. Clinical and Radiographic Predictors of Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Interventional Neurology*, 2018, 7, 118–136.
17. Al-Nakshabandi, N. The swirl sign. *Radiology*, 2001, 218, 433.
18. Al-Shahi, S., Frantziar, J., Lee, R. et al. ICH Growth Individual Patient Data Meta-Analysis Collaborators. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.*, 2018, 17, 885–894.
19. Alexandrova, M., Danovska, M. Serum C-reactive protein and lipid hydroperoxides in predicting short-term clinical outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.*, 2011, 18, 2, 247-252.
20. Altintas, O., Duruyen, H., Baran, G. et al. The relationship of hematoma growth to red blood cell distribution width in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Turkish Neurosurg.*, 2016, 26, 1-6.
21. Amer, A., El-Jaafary, M., Sadek, E. et al. Clinical and paraclinical predictors of early neurological deterioration and poor outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Egypt J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg.*, 2023, 59, 1, 74.
22. An, S., Kim, T., Yoon, B. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J. Stroke*, 2017, 19, 1, 3-10.
23. Anderson, C. Medical management of acute intracerebral hemorrhage. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2009, 15, 93–98.
24. Anderson, C., Heeley, E., Huang, Y. et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368, 25, 2355-65.
25. Ansaritoroghi, M., Nagaraju, S., Nair, R. et al. Study on acute kidney injury in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: an overview from a tertiary Care Hospital in South India. *World Neurosurg.*, 2019, 123, 740–6.
26. Appelboom, G., Bruce, S., Hickman, Z. et al. Volume-dependent effect of perihematoma oedema on outcome for spontaneous intracerebral haemorrhages. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2013, 84, 5, 488-93.
27. Arboix, A., Massons, J., García-Eroles, L., Oliveres, M., Targa, C. Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes Care*, 2000, 23, 10, 1527-32.

28. Ariesen, M., Claus, S., Rinkel, G. et al. A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review, *Stroke*, 2003, 34, 2060–5.
29. Arima, H., Anderson, C., Wang, J. et al. Lower treatment blood pressure is associated with greatest reduction in hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Hypertension*, 2010, 56, 852-858.
30. Aysenne, A., Albright, K., Mathias, T. et al. 24-Hour ICH Score Is a Better Predictor of Outcome than Admission ICH Score. *ISRN Stroke*, 2013, 605286.
31. Bahadar, G., Shah, Z. Intracerebral Hemorrhage and Diabetes Mellitus: Blood-Brain Barrier Disruption, Pathophysiology and Cognitive Impairments. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2021, 20, 4, 312-326.
32. Bakhshayesh, B., Hosseininezhad, M., Seyed Saadat, S. et al. Predicting in-hospital mortality in Iranian patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Iran J. Neurol.*, 2014, 6, 13, 4, 231-6.
33. Barras, C., Tress, B., Christensen, S. et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 2009, 40, 4, 1325–1331.
34. Barras, CD, Tress, B., Christensen, S. et al. Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 2009, 40, 4, 1325-31.
35. Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L. et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, 51, 4, 671–675.
36. Behrouz, R., Hafeez, S., Miller, C. Admission leukocytosis in intracerebral hemorrhage: associated factors and prognostic implications. *Neurocrit. Care*, 2015, 23, 370–373.
37. Benjamin, E., Muntner, P., Alonso, A., Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, 139, 10, 56-528.
38. Bergersen, H., Frosli, K., Stibrant Sunnerhagen, K., Schanke, A. Anxiety, depression, and psychological well-being 2 to 5 years poststroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2010, 19, 364–9.
39. Bhatia, R., Singh, H., Singh, S. et al. A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol. India*, 2013, 61, 3, 244-8.
40. Bladin, C., Alexandrov, A., Bellavance, A. et al: Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch. Neurol.*, 2000, 57, 1617-1622.
41. Blackham, K., Passalacqua, M., Sandhu, G. et al. Applications of time-resolved MR angiography. *Am. J. Roentgenol.*, 2011, 196, 5, 613-620.
42. Blacquiere, D., Demchuk, A., Al-Hazaa, M. et al. Intracerebral Hematoma Morphologic Appearance on Noncontrast Computed Tomography Predicts Significant Hematoma Expansion. *Stroke*, 2015, 46, 11, 3111-6.

43. Boer, A., Voth, E., Henze, T., Prange, H. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1991, 54, 466–467.
44. Boulanger, M., Poon, M., Wild, S., Al-Shahi Salman, R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2016, 87, 9, 870-878.
45. Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H. et al. Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol.*, 2016, 73, 8, 961–968.
46. Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H. et al. Noncontrast computed tomography hypodensities predict poor outcome in intracerebral hemorrhage patients. *Stroke*, 2016, 47, 2511–6.
47. Boulouis, G., Morotti, A., Charidimou, A., Dowlathshahi, D., Goldstein, J. Noncontrast computed tomography markers of intracerebral hemorrhage expansion. *Stroke*, 2017, 48, 4, 1120–5.
48. Broderick, J., Adams, H., Barsan, W. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30, 4, 905-15.
49. Broderick, J., Brott, T., Duldner, J., Tomsick, T., Huster, G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 1993, 24, 7, 987-93.
50. Broderick, J., Dinger, M., Hill, M. et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*, 2007, 38, 3, 1072–1075.
51. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*, 1989, 20, 871-875.
52. Brouwers, H., Chang, Y., Falcone, G. et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol.*, 2014, 71, 158–64.
53. Brunswick, A., Hwang, B., Appelboom, G. et al. Serum biomarkers of spontaneous intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury. *J. Neurol. Sci.*, 2012, 15, 321, 1, 1-10.
54. Cai, J., Zhu, H., Yang, D. et al. Accuracy of imaging markers on noncontrast computed tomography in predicting intracerebral hemorrhage expansion. *Neurol. Res.*, 2020, 42, 11, 973-979.
55. Camacho, I., Melissa, A., Sam, B. et al. The role of age in intracerebral hemorrhages. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22, 12, 1867-1870.
56. Carlsson, M., Wilsgaard, T., Johnsen, S. et al. Temporal trends in incidence and case fatality of intracerebral hemorrhage: The Tromsø Study 1995-2012. *Cerebrovasc. Dis. Extra*, 2016, 6, 40–9.

57. Carod-Artal, F., Egido, J. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc. Dis.* 2009, 27, 1, 204–14.
58. Castillo, J., Davalos, A., Alvarez-Sabin, J. et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 58, 624–9.
59. Chen, G., Arima, H., Wu, G. et al. Subarachnoid extension of intracerebral hemorrhage and 90-day outcomes in INTERACT2. *Stroke*, 2014, 45, 258–60.
60. Chen, C., Xie, Y., Pu, M. et al. Age-related differences in risk factors, clinical characteristics, and outcomes for intracerebral hemorrhage. *Front. Aging. Neurosci.*, 2023, 3, 15, 1264124.
61. Cheung, R., Zou, L. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2003, Jul, 34, 7, 1717-22.
62. Craen, A., Rohan, M. Gender Differences in Outcomes after Non-traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Cureus*, 2019, 11, 10, e5818.
63. Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*, 2018, 392, 1257-1268.
64. Cordonnier, C., Klijn, C., van Beijnum, J., Al-Shahi, S. Radiological investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and trinational survey. *Stroke*, 2010, 41, 4, 685-690.
65. Chan, H., Park, J., Kim, E. et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit. Care*, 2013, 17, 1–8.
66. Chan, S., Conell, C., Veerina, K., Rao, V., Flint, A. Prediction of intracerebral haemorrhage expansion with clinical, laboratory, pharmacologic, and noncontrast radiographic variables. *Int. J. Stroke*, 2015, 10, 7, 1057-61.
67. Chang, T., Boehme, A., Aysenne, A. et al. Nadir hemoglobin is associated with poor outcome from intracerebral hemorrhage. *Springerplus*, 2013, 2, 1, 1–5.
68. Chatterjee, S., Peters, S., Woodward, M. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*, 2016, 39, 2, 300-307.
69. Charidimou, A., Morotti, A., Valenti, R. et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2016, 86, e206–9.
70. Chen, Y., Zhao, G., Xia, X. Acute kidney injury after intracerebral hemorrhage: a mini review. *Front. Med. (Lausanne)*, 2024, 11, 1422081.

71. Chen, H., Hsieh, C., Chau, T., Yang, C., Chen, Y. Risk factors of in-hospital mortality of intracerebral hemorrhage and comparison of ICH scores in a Taiwanese population. *Eur. Neurol.*, 2011, 66, 1, 59-63.
72. Cheung CM, Tsoi TH, Hon SF, Au-Yeung M, Shiu KL, Lee CN, Huang CY. Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage. *Hong Kong Med J.* 2008 Oct;14(5):367-70. Erratum in: *Hong Kong Med J.* 2008 Dec;14(6):436. PMID: 18840907.
73. Chiu, C., Chen, C., Shen, C. Hyperglycemia exacerbates intracerebral hemorrhage via the downregulation of aquaporin-4: temporal assessment with magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2013, 44, 6, 1682-1689.
74. Claassen, J., Jetté, N., Chum, F. et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 69, 1356– 1365.
75. Clarke, J., Johnston, S., Farrant, M. et al. External validation of the ICH score. *Neurocrit. Care*, 2004, 1, 1, 53-60.
76. Cui, Z., Liu, C., Sun, G. et al. A prognostic nomogram incorporating red cell distribution width for patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99, 50, e23557.
77. Curtze, S., Strbian, D., Meretoja, A. et al. Higher baseline international normalized ratio value correlates with higher mortality in intracerebral hemorrhage during warfarin use. *Eur. J. Neurol.*, 2014, 21, 4, 616-22.
78. Dangayach, N., Grewal, H., De Marchis, G. et al. Does the obesity paradox predict functional outcome in intracerebral hemorrhage? *J. Neurosurg.*, 2018, 129, 5, 1125-1129.
79. Danovska, M., Margarita, L., Alexandrova, I. et al. Clinical and Neuroimaging Studies in Patients with Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. of IMAB*, 2014, 20, 2, 489-494.
80. Davis, S., Broderick, J., Hennerici, M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006, 66, 8, 1175-1181.
81. Dekeyser, S., Muto, M., Mallio, C.A., Parizel, P.M. Imaging of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. In: Barkhof, F., Jäger, H., Thurnher, M., Rovira, À. (eds) *Clinical Neuroradiology*. Springer, 2019, 223–253.
82. Delcourt, C., Sato, S., Zhang, S. et al. Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*, 2017, 88, 15, 1408–1414.
83. Delgado, P., Alvarez-Sabin, J., Abilleira, S. et al. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006, 67, 94–8.
84. Delgado, P., Alvarez-Sabin, J., Santamarina, E. et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006, 37, 2837–2839.

85. Deng, L., Zhang, G., Wei, X. et al. Comparison of Satellite Sign and Island Sign in Predicting Hematoma Growth and Poor Outcome in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2019, 127, e818-e825.
86. Demchuk, A., Dowlatshahi, D., Rodriguez-Luna, D. et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*, 2012, 11, 307–14.
87. Derex, L., Rheims, S., Peter-Derex, L. Seizures and epilepsy after intracerebral hemorrhage: an update. *J. Neurol.*, 2021, 268, 7, 2605-2615.
88. Desborough, M., Oakland, K., Landoni, G. et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Thromb. Haemost.*, 2017, 15, 263–272.
89. Desenbury, W. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale in Intracerebral hemorrhage. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, 2023, 3, 4.
90. Di Napoli, M., Godoy, D., Campi, V. et al. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke*, 2011, 42, 1230–1236.
91. Di Napoli, M., Godoy, D., Campi, V. et al. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: Time course, tissue localization, and prognosis. *Neurology*, 2012, 79, 690–699.
92. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care American Diabetes Association*, 2014, 37, 1, 81-90.
93. Diedler, J., Sykora, M., Hahn, P. et al. Low hemoglobin is associated with poor functional outcome after non-traumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit. Care*, 2010, 14, 2, 0–7.
94. Dirnagl, U., Klehmet, J., Braun, J. et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke*, 2007, 38, 2, 770–773.
95. Divani, A., Majidi, S., Luo, X. et al. The ABCs of accurate volumetric measurement of cerebral hematoma. *Stroke*, 2011, 42, 1569–1574.
96. Divani, A., Hevesi, M., Pulivarthi, S. et al. Predictors of nosocomial pneumonia in intracerebral hemorrhage patients: a multi-center observational study. *Neurocrit. Care*, 2015, 22, 234–42.
97. Dong, J., Yang, X., Xiang, J. et al. Hypodensities detected at 1.5-3 h after intracerebral hemorrhage better predicts secondary neurological deterioration. *J. Neurol. Sci.*, 2019, 396, 219–24.
98. Doria, J., Forgacs, P. Incidence, Implications, and Management of Seizures Following Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2019, 19, 7, 37.

99. Dowlatshahi, D., Demchuk, A., Flaherty, M. et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*, 2011, 76, 14, 1238-1244.
100. Dowlatshahi, D., Smith, E., Flaherty, M. et al. Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes. *Int. J. Stroke*, 2011, 6, 3, 201–206.
101. Du, C., Liu, B., Yang, M. et al. Prediction of Poor Outcome in Intracerebral Hemorrhage Based on Computed Tomography Markers. *Cerebrovasc. Dis.*, 2020; 49, 5, 556-562.
102. Du, J., Wang, Q., He, B. et al. Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2016, 38, 3, 233-9.
103. Du, Z., Jiang, R., Gu, M. et al. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9, 12, e115777.
104. Ducroux, C., Nehme, A., Rioux, B., et al. NCCT Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion Using Revised Criteria: An External Validation of Their Predictive Accuracy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2023, 44, 6, 658-664.
105. Dzialowski, I., et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CTangiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*, 2012, 11, 4, 307–14.
106. Eljovich, L., Patel, P., Hemphill, J. Intracerebral hemorrhage. *Semin. Neurol.* 2008, 28, 657-667.
107. Elkhatib, M., Shehta, N., Bessar, A. Hematoma Expansion Predictors: Laboratory and Radiological Risk Factors in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Observational Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, 28, 8, 2177-2186.
108. Elliott, J., Smith, M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth .Analg.*, 2010, 110, 5, 1419-27.
109. Fan, J., Huang, H., Chen, Y. et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad. Emerg. Med.*, 2012, 19, 133-138.
110. Fang, H., Ko, W., Lin, C. Inducible heat shock protein 70, interleukin-18, and tumor necrosis factor alpha correlate with outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.*, 2007, 14, 435–41.
111. Fang, M., Go, A., Chang, Y. et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am. J. Med.*, 2007, 120, 700–705.

112. Finocchi, C., Balestrino, M., Malfatto, L. et al. National Institutes of Health Stroke Scale in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neurol. Sci.*, 2018, 39, 10, 1751-1755.
113. Fisher, C. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1971, 30, 536-550.
114. Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J., Elger, C., Engel, J. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. 2014.
115. Flaherty, M., Tao, H., Haverbusch, M. et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*, 2008, 71, 14, 1084-9.
116. Flibotte, J., Hagan, N., O'Donnell, J. et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2004, 63, 1059–1064.
117. Foschi, M., D'Anna, L., Claudia Gabriele, C. Sex Differences in the Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage Over 10 Years in a Population-Based Stroke Registry. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2024, 13, 5, e032595.
118. Fu, F., Sun, S., Liu, L. et al. Y. Iodine sign as a novel predictor of hematoma expansion and poor outcomes in primary intracerebral hemorrhage patients. *Stroke*, 2018, 49, 2074–2080.
119. Fujii, Y., Tanaka, R., Takeuchi, S. et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 1994, 80, 51–57.
120. Fujii, Y., Takeuchi, S., Sasaki, O. et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998, 29, 1160–1166.
121. Gabet, A., Olié, V., Béjot, Y. Atrial Fibrillation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Dijon Stroke Registry (2006-2017). *J. Am. Heart. Assoc.*, 2021, 10, 17, e020040.
122. Ganti, L., Jain, A., Yerragonda, N. et al. Female gender remains an independent risk factor for poor outcome after acute nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurol. Res. Int.*, 2013, 219097.
123. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, 396, 10258, 1223-1249.
124. Gebel, J., Staykov, D., Wagner, I. et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2011, 42, 2625–2629.
125. Geest, V., Oblak, J., Popović, K. et al. How much of the variance in functional outcome related to intracerebral hemorrhage volume is already apparent in neurological status at admission? *J. Neurol.*, 2024, 271, 8, 5003-5011.
126. Geng, Z., Guo, T., Cao, Z. et al. Development and validation of a novel clinical prediction model to predict the 90-day functional outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Front. Neurol.*, 2023, 14, 1260104.

127. Gillow, S., Ouyang, B., Vivien H. et al. Factors Associated with Fever in Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.*, 2017, 26, 6, 1204-1208.
128. Godoy, D., Piñero, G., Di Napoli, M. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke*, 2006, 37, 4, 1038-44.
129. Godoy, D., Piñero, G., Svampa, S. et al. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2008, 9, 2, 217-29.
130. Goeldlin, M., Siepen, B., Mueller, M. et al. Intracerebral haemorrhage volume, haematoma expansion and 3-month outcomes in patients on antiplatelets. A systematic review and meta-analysis. *Eur. Stroke. J.*, 2021, 6, 4, 333-342.
131. Gökçe, E., Beyhan, M., Acu, B. Evaluation of Oral Anticoagulant-Associated Intracranial Parenchymal Hematomas Using CT Findings. *Clin. Neuroradiol.*, 2015, 25, 2, 151-9.
132. Gong, Y., Wang, Y., Chen, D., Teng, Y., Xu, F., Yang, P. Predictive value of hyperglycemia on prognosis in spontaneous intracerebral hemorrhage patients. *Heliyon*, 2023, 9, 3, 26, 6, 1204-1208.
133. Gould, T., Vu, T., Swystun, L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet- dependent and platelet-independent mechanisms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014, 34, 1977–1984.
134. Goyal, N., Tsivgoulis, G., Malhotra, K., et al. Serum Magnesium Levels and Outcomes in Patients With Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018, 7, e008698.
135. Graff-Radford, J., Botha, H., Rabinstein, A. et al. Cerebral microbleeds: prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology*, 2019, 92, 253–262.
136. Granger, C., Alexander, H., McMurray, J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM*, 2011, 365, 981–992.
137. Gray, J., Morbitzer, K., Liu-DeRyke, X. et al. Hyponatremia in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2014, 3, 4, 1322-32.
138. Greenberg, S., Ziai, W., Cordonnier, C. et al. American Heart Association/American Stroke Association. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2022, 53, 7, 282-361.
139. Gregório, T., Pipa, S., Cavaleiro, P. et al. Prognostic models for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Res. Methodol.*, 2018, 18, 1, 145.
140. Gregório, T., Pipa, S., Cavaleiro, P. et al. Original Intracerebral Hemorrhage Score for the Prediction of Short-Term Mortality in Cerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med.*, 2019, 47, 6, 857-864.

141. Gregório, T., Pipa, S., Cavaleiro, P. et al. Assessment and Comparison of the Four Most Extensively Validated Prognostic Scales for Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review with Meta-analysis. *Neurocrit. Care*, 2019, 30, 2, 449-466.
142. Goldstein, L., Bertels, C., Davis, J. MD Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol.*, 1989, 46, 6, 660-662.
143. Guo, G., Pan, C., Guo, W. et al. Efficacy and safety of four interventions for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a network meta-analysis. *J. Neurointerv. Surg.*, 2020, 12, 598–604.
144. Guo, X., Li, H., Zhang, Z. et al. Hyperglycemia and Mortality Risk in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Mol. Neurobiol.*, 2016, 53, 4, 2269-75.
145. Guth, J., Nemeth, A., Rosenberg, N. et al. Subarachnoid extension of primary intracerebral hemorrhage is associated with fevers. *Neurocrit. Care*, 2014, 20, 187–92.
146. Hallevy, C., Ifergane, G., Kordysh, E. et al. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. Criteria for short-term functional outcome prediction. *J. Neurol.*, 2002, 249, 12, 1704-9.
147. Hallevi, H., Albright, K., Aronowski, J et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*, 2008, 11, 70, 11, 848-52.
148. Hammerbeck, U., Abdulle, A., Heal, C., Parry-Jones, A. Hyperacute prediction of functional outcome in spontaneous intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Eur. Stroke J.*, 2022, 7, 1, 6-14.
149. He, J., Zhang, Y., Cheng, X. et al. White Blood Cell Count Predicts Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2023, 39, 2, 445-454.
150. He, G., Guo, H., Han, X. et al. Comparison of CT black hole sign and other CT features in predicting hematoma expansion in patients with ICH. *J. Neurol.*, 2018, 265, 1883–90.
151. Hemphill, J., Bonovich, D., Besmertis, L. et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2001, 32, 4, 891-7.
152. Hemphill, J., Farrant, M., Neill, T. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*, 2009, 73, 14, 1088-94.
153. Hemphill, J., Greenberg, M., Anderson, C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 2015, 46, 2032–2060.
154. Herrick, D., Ullman, N., Nekoovaght-Tak, S. et al. Determinants of external ventricular drain placement and associated outcomes in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2014, 21, 426–434.

155. Hevesi, M., Bershad, E., Jafari, M. et al. Untreated hypertension as predictor of in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage: A multi-center study. *J. Crit. Care*, 2018, 43, 235-239.
156. Hill, M., Muir, K. INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage? *Stroke*, 2013, 44, 2951-2952.
157. Ho, W., Lin, J., Wang, H. et al. Prediction of in-hospital stroke mortality in critical care unit. *Springerplus*, 2016, 5, 1, 1051.
158. Hosomi, N., Naya, T., Ohkita, H. et al. Predictors of intracerebral hemorrhage severity and its outcome in Japanese stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.*, 2009, 27, 1, 67-74.
159. Howe, M., Furr, J., Zhu, L. et al. Sex-specific Association of Matrix Metalloproteinases with Secondary Injury and Outcomes after Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, 28, 1718–1725.
160. Hu, Y., Dong, X., Yu, W., Zhang, Z. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage. *Shock*, 2010, 33, 134–140.
161. Hua, Y., Keep, R., Hoff J., Xi, G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. *Stroke*, 2007, 38, 759.
162. Huang, Z., Liu, C., Wu, Z. et al. Elevated platelet count is associated with decreased mortality from hemorrhagic stroke in hospital: a multi-center retrospective cohort study. *Sci. Rep.*, 2024, 14, 1, 3797.
163. Huang, Y., Huang, H., Li, Z., Yin, X. Research advances in imaging markers for predicting hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: a narrative review. *Front. Neurol.*, 2023, 25, 14, 1176390.
164. Huang, Y., Zhang, Q., Yang, M. A reliable grading system for prediction of hematoma expansion in intracerebral hemorrhage in the basal ganglia. *Biosci. Trends.*, 2018, 12, 193–200.
165. Huttner, H., Steiner, T., Hartmann, M. et al. Comparison of ABC/2 estimation technique to computer- assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke*, 2006, 37, 404–408.
166. Huynh, T., Aviv, R., Dowlatshahi, D. et al. Validation of the 9-point and 24-point hematoma expansion prediction scores and derivation of the PREDICT A/B scores. *Stroke*, 2015, 46, 3105–10.
167. Hwang, D., Kim, K., Muehlschlegel, S. et al. Guidelines for Neuroprognostication in Critically Ill Adults with Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2024, 40, 2, 395-414.
168. Inohara, T., Xian, Y., Liang, L. et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA*, 2018, 6, 319, 5, 463-473.

169. Ironside, N., Chen, C., Dreyer, V. et al. Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int. J. Stroke*, 2020, 15, 1, 90-102.
170. Jain, A., Malhotra, A., Payabvash, S. Imaging of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, 2021, 31, 2, 193-203.
171. Javalkar, V., Kuybu, O., Davis, D., Kelley, R. Factors Associated with Inpatient Mortality after Intracerebral Hemorrhage: Updated Information from the United States Nationwide Inpatient Sample. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2020, 29, 3, 104583.
172. Jeremitsky, E., Omert, L., Dunham, C. et al. A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J. Trauma*, 2005, 58, 1, 47-50.
173. Ji, R., Shen, H., Pan, Y. et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit. Care*, 2013, 17, 6, R275.
174. Jin, P., Matos, I., Stein, L., et al. Intermediate risk of cardiac events and recurrent stroke after stroke admission in young adults. *Int. J. Stroke*, 2018, 13, 6, 576-584.
175. Kernan, W., Viscoli, C., Brass, L. et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *NEJM*, 2000, 343, 1826–1832.
176. Khatri, R., Afzal, M., Qureshi, M. et al. Pre-Existing Renal Failure Increases In-Hospital Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, 28, 2, 237-242.
177. Kim, J., Kim, C., Kim, Y. et al. Prolonged sleep increases the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide case-control study. *Eur. J. Neurol.*, 2016, 23, 6, 1036-43.
178. Kim, Y., Han, M., Kim, C. et al. Increased Short-Term Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and its Association with Admission Glucose Levels and Leukocytosis. *World Neurosurg.*, 2017, 98, 503-511.
179. Kim, Y., Sohn, J., Kim, C. et al. The Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Hematoma Expansion and Poor Outcomes in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2023, 12, 8, 3004.
180. Kolominsky-Rabas, P., Sarti, C., Heuschmann, P. et al.. A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project: incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 1998, 29, 2501–6.
181. Krishnan, K., Campos, P., Nguyen, T. et al. Cerebral edema in intracerebral hemorrhage: pathogenesis, natural history, and potential treatments from translation to clinical trials. *Front. Stroke*, 2023, 2, 1-20.
182. Kothari, R., Brott, T., Broderick, J. et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*, 1996, 27, 1304–1305.

183. Kuramatsu, J., Bobinger, T., Volbers, B. et al. Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014, 45, 5, 1285-91.
184. Kuramatsu, J., Gerner, S., Lucking, H. et al. Anemia is an independent prognostic factor in intracerebral hemorrhage: an observational cohort study. *Crit. Care*, 2013, 17, R148.
185. Kurogi, R., Nishimura, K. Nakai, M. et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*, 2018, 90, 1143-1149.
186. Kwak, R., Kadoya, S., Suzuki, T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke*, 1983, 14, 493–500.
187. Larkin, C., Santos-Martinez, M., Ryan, T., Radomski, M. Sepsis-associated thrombocytopenia. *Thromb. Res.*, 2016, 141, 11-6.
188. Law, Z., Desborough, M., Roberts, I. et al. Outcomes in antiplatelet-associated intracerebral hemorrhage in the TICH-2 randomized controlled trial. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021,10, e019130.
189. Law, Z., England, T., Mistri, A. et al. Incidence and predictors of early seizures in intracerebral haemorrhage and the effect of tranexamic acid. *Eur. Stroke J.*, 2020, 5, 123–9.
190. Leasure, A., King, Z., Torres-Lopez, V., et al. Racial/ethnic disparities in the risk of intracerebral hemorrhage recurrence. *Neurology*, 2020, 94, 3, 314-322.
191. Lee, K., Kawai, N., Kim, S., Sagher, O., Hoff, J. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J. Neurosurg.*, 1997, 86, 2, 272-8.
192. Lei, C., Wu, B., Liu, M. et al. Cerebral Amyloid Angiopathy-related Intracerebral Hemorrhage Score For Predicting Outcome. *Curr. Neurovasc. Res.*, 2016, 13, 2, 156-62.
193. Leira, R., Dávalos, A., Silva, Y. et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*, 2004, 63, 3, 461-7.
194. Lehmann, F., Schenk, L., Bernstock, J. et al. Elevated Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio Is Associated With Poor Prognosis in Patients With Spontaneous, Deep-Seated Intracerebral Hemorrhage. *Front. Neurol.*, 2021, 12, 751510.
195. Li, M., Mu, F., Su, D., Han, Q., Guo, Z., Chen, T. Different surgical interventions for patients with spontaneous supratentorial intracranial hemorrhage: a network meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2020, 188, 105617.
196. Li, M., Mu, F., Su, D., Han, Q., Guo, Z., Chen, T. Different surgical interventions for patients with spontaneous supratentorial intracranial hemorrhage: a network meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2020, 188, 105617.
197. Li, Q., Yang, W., Wang, X. et al. Blend sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One*, 2017,12, 8, e0183082.

198. Li, Q., Liu, Q., Yang, W., Wang, X., Zhao, L., Xiong, X. et al. Island sign. *Stroke*, 2017, 48, 3019–25.
199. Li, Q., Liu, Q., Yang, W. et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2017, 48, 11, 3019-3025.
200. Li, Q., Zhang, G., Huang, Y., et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2015, 46, 8, 2119-23.
201. Li, Q., Zhang, G., Xiong, X. et al. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2016, 47, 1777–1781.
202. Li, Q., Yang, W., Chen, S. et al. Black Hole Sign Predicts Poor Outcome in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.*, 2018, 45, 1-2, 48-53.
203. Li, Y., Ren, S., Wang, L. et al. Is the CT Blend Sign Composed of Two Parts of Blood with Different Age? *Neurocrit. Care*, 2021, 35, 2, 367-378.
204. Li, Y., Yang, X., Zhou, H., Hui, X., Li, H., Zheng, J. A high neutrophil-to-platelet ratio is associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurol*, 2023, 23, 1, 27.
205. Li, Y., Luo, J., Li, Q. et al. A new simple model for prediction of hospital mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci. Ther.*, 2012, 18, 6, 482-6.
206. Liu, T., Mai, J., Pang, L. et al. Effects of subarachnoid extension following intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101, 49, e32225.
207. Li, Z., You, M., Long, C. et al. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. *Front. Neurol.*, 2020, 11, 702.
208. Liang, H., Liu, P., Guo, L. et al. Predictive value of admission red cell distribution width-to-platelet ratio for 30-day death in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: an analysis of the MIMIC database. *Front. Neurol.*, 2023, 14, 1221335.
209. Lin, C., Chang, C., Sun, C. et al. Platelet count and early outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage: a retrospective study. *PLoS One*, 2015, 10, 3, e0119109.
210. Lindner, A., Kofler, M., Rass, V. et al. Early Predictors for Infectious Complications in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and Their Impact on Outcome. *Front. Neurol.*, 2019, 10, 817.
211. Liotta, E., Prabhakaran, S., Sangha, R. et al. Magnesium, hemostasis, and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2017, 89, 813–819.

212. Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M. et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2009, 133, 628–32.
213. Liu, C., Zhang, H., Wang, L. et al. Irregular shape as an independent predictor of prognosis in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Sci. Rep.*, 2022, 12, 1, 8552.
214. Liu, J., Gao, B., Clermont, A. Hyperglycemia-induced cerebral hematoma expansion is mediated by plasma kallikrein. *Nat. Med.*, 2011, 17, 2, 206-210.
215. LoPresti, M., Bruce, S., Camacho, E. et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.*, 2014, 345, 1-2, 3-7.
216. Lorente, L., Martín, M., González-Rivero, A. et al. Red blood cell distribution width and mortality of spontaneous intracerebral hemorrhage patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2020, 195, 106066.
217. Lv, X., Deng, L., Yang, W. et al. Computed Tomography Imaging Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2021, 21, 5, 22.
218. Lv, X., Li, Z., Li, Q. Blood-Based Biomarkers in Intracerebral Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2023, 12, 20, 6562.
219. Ma, L., Xin, H., Song, L. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *The Lancet*, 402, 10395, 27-40.
220. Maas, M., Nemeth, A., Rosenberg, N. et al. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2013, 80, 1295–1299.
221. Macellari, F., Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014, 45, 3, 903-8.
222. Magid-Bernstein, J., Girard, R., Polster, S. et al. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ. Res.*, 2022, 130, 8, 1204-1229.
223. Manara, R., De Rosa, L., Vodret, F. et al. The "SALPARE study" of spontaneous intracerebral haemorrhage-part 2-early CT predictors of outcome in ICH: keeping it simple. *Neurol. Res. Pract.*, 2023, 5, 1, 2.
224. Marupudi, N., Mittal, S. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Clin. Med.*, 2015, 4, 756–767.
225. Masotti, L., Grifoni, E., Migli, L. et al. Prognostic determinants in patients with non traumatic intracerebral hemorrhage: a real life report. *Acta. Clin. Belg.*, 2021, 76, 5, 365-372.
226. Mayda-Domaç, F., Misirli, H., Yilmaz, M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2010, 19, 1, 66-72.

227. McEver, R. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, 746–756.
228. Mehndiratta, P., Manjila, S., Ostergard, T. et al. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurg. Focus*, 2012, 32, E7.
229. Mehta, A., Zusman, B., Shutter, L. et al. The prevalence and impact of status epilepticus secondary to intracerebral hemorrhage: results from the US Nationwide Inpatient Sample. *Neurocrit. Care*, 2018, 28, 353–361.
230. Melmed, K., Cao, M., Dogra, S. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with covid-19. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2021, 51, 953–960.
231. Mengel, A., Siokas, V., Buesink, R. et al. Continuous arterial blood pressure indices and early hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages*, 2024, 5, 5, 213-222.
232. Miaoyan, Q., Shoichiro, S., Danni, Z. et al. Admission Heart Rate Predicts Poor Outcomes in Acute Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial Studies. *Stroke*, 2016, 47, 6, 1479-85.
233. Mittal, M., Lele, A. Predictors of poor outcome at hospital discharge following a spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int. J. Neurosci.*, 2011, 121, 5, 267-70.
234. Mirza, S., Gokhale, S. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. *Hemorrhagic Stroke - An Update*. InTech, 2017. Availa
235. Miwa, K., Koga, M., Fukuda-Doi, M. et al. Effect of Heart Rate Variabilities on Outcome After Acute Intracerebral Hemorrhage: A Post Hoc Analysis of ATACH-2. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2021, 17, 10, 16, e020364.
236. Molshatzki, N., Orion, D., Tsabari, R. et al. Chronic kidney disease in patients with acute intracerebral hemorrhage: association with large hematoma volume and poor outcome. *Cerebrovasc. Dis.*, 2011, 31, 3, 271-7.
237. Moon, J., Janjua, N., Ahmed, S. et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, 1, 172-5.
238. Morgenstern, L., Zahuranec, D., Sanchez, B. et al. Full medical support for intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2015, 84, 1739–1744.
239. Morikawa, E., Ginsberg, M., Dietrich, W. et al. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathologic consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1992, 12, 380–389.
240. Morotti, A., Arba, F., Boulouis, G. et al. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis. *Neurology*, 2020, 6, 95, 14, 632-643.

241. Morotti, A., Boulouis, G., Dowlatshahi, D. et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Ann. Neurol.*, 2019, 86, 4, 480-492.
242. Morotti, A., Boulouis, G., Nawabi, J. et al. Using Noncontrast Computed Tomography to Improve Prediction of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, 2023, 54, 2, 567-574.
243. Morotti, A., Boulouis, G., Charidimou, A., et al et al. Integration of computed tomographic angiography spot sign and noncontrast computed tomographic hypodensities to predict hematoma expansion. *Stroke*, 2018, 49, 9, 2067–2073
244. Morotti, A., Boulouis, G., Dowlatshahi, D. et al. A. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention. *Lancet Neurol.*, 2023, 22, 2, 159-171.
245. Morotti, A., Charidimou, A., Phuah, C. et al. Association Between Serum Calcium Level and Extent of Bleeding in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol.*, 2016, 73, 1285–1290.
246. Morotti, A., Dowlatshahi, D., Boulouis, G. et. Predicting Intracerebral Hemorrhage Expansion With Noncontrast Computed Tomography: The BAT Score. *Stroke*, 2018, 49, 5, 1163-1169.
247. Morotti, A., Phuah, C., Anderson, C. et al. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, 2016, 47, 6, 1473-8.
248. Morotti, A., Poli, L., Leuci, E. et al. Subarachnoid extension predicts lobar intracerebral hemorrhage expansion. *Stroke*, 2020, 51, 5, 1470–6.
249. Mureşan, E., Golea, A., Vesa, Ş. Et al. Emergency department point-of-care biomarkers and day 90 functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage: A single-center pilot study. *Exp. Ther. Med.*, 2022, 23, 3, 200.
250. Muriel, A., Jiménez, D., Aujesky, D. et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63, 1675–1683.
251. Nawabi, J., Kniep, H., Elsayed, S. et al. Imaging-Based Outcome Prediction of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Transl. Stroke Res.*, 2021, 12, 6, 958-967.
252. Neshige, S., Kuriyama, M., Yoshimoto, T. et al. Seizures after intracerebral hemorrhage; risk factor, recurrence, efficacy of antiepileptic drug. *Journal of the Neurological Sciences*, 359, 1–2 , 318-322.
253. Ng, D., Churilov, L., Mitchell, P. et al. The CT Swirl Sign Is Associated with Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2018, 39, 2, 232-237.
254. Nisar, T., Alchaki, A., Hillen, M. Validation of ICH score in a large urban population. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2018, 174, 36-39.

255. Nzwalo, H., Nogueira, J., Félix, C. et al. Incidence and case-fatality from spontaneous intracerebral hemorrhage in a southern region of Portugal. *J. Neurol. Sci.*, 2017, 380, 74–8.
256. O'Donnell, M., Xavier, D., Diener, C. et al. Rationale and design of INTERSTROKE: a global case-control study of risk factors for stroke. *Neuroepidemiology*, 2010, 35, 1, 36-44.
257. Oie, L., Madsbu, M., Solheim, O. et al. Functional outcome and survival following spontaneous intracerebral hemorrhage: A retrospective population-based study. *Brain Behav.*, 2018, 8, 10, e01113.
258. Orito, K., Hirohata, M., Nakamura, Y. et al. Leakage sign for primary intracerebral hemorrhage: a novel predictor of hematoma growth. *Stroke*, 2016, 47, 958–63.
259. Ovesen, C., Havsteen, I., Rosenbaum, S., Christensen, H. Prediction and observation of post-admission hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. *Frontiers in neurology*, 2014, 5, 186-189.
260. Paciaroni, M., Agnelli, G., Venti, M. et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost.* 2011;9:893–898
261. Pan, X., Li, J., Xu, L. et al. Safety of prophylactic heparin in the prevention of venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.*, 2020, 81, 253–260.
262. Parizel, P., Makkat, S., Van Miert, E. et al. Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation. *Eur. Radiol.*, 2001, 11, 1770–83.
263. Passero, S., Rocchi, R., Rossi, S. et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*, 2002, 43, 1175-1180.
264. Passero, S., Ciacci, G., Ulivelli, M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2003, 61, 10, 1351-6.
265. Peck-Radosavljevic, M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.*, 2017, 37, 6, 778-793.
266. Pedraza, S., Puig, J., Blasco, G. et al. Reliability of the ABC/2 method in determining acute infarct volume. *J. Neuroimaging*, 2012, 22, 155–159.
267. Pflieger, M., Hardee, E., Contant, C., Hayman, L. Sensitivity and specificity of fluid-blood levels for coagulopathy in acute intracerebral hematomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1994, 15, 2, 217–23.
268. Patel, K., Ferrucci, L., Ershler, W. et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch. Intern. Med.*, 2009, 169, 515–23.
269. Phan, T., Krishnadas, N., Lai, V. et al. Metaanalysis of accuracy of the spot sign for predicting hematoma growth and clinical outcomes. *Stroke*, 2019, 50, 2030–6.

270. Patel, M., Mahaffey, K., Garg, J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM*, 2011, 365, 883–891.
271. Patel, K., Semba, R., Ferrucci, L. et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2010, 65, 258–65.
272. Perez de la Ossa, N., Sobrino, T., Silva, Y. et al. Iron-related brain damage in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2010, 41, 8.
273. Pinho, J., Silva, L., Quintas-Neves, M. et al. Red Cell Distribution Width is Associated with 30-day Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2021, 34, 3, 825, 83210–3.
274. Prodan, C., Vincent, A., Padmanabhan, R., Dale, G. Coated-platelet levels are low in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2009, 40, 7, 2578-80.
275. Prodan, C., Vincent, A., Dale, G. Coated platelet levels correlate with bleed volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2010, 41, 6, 1301-3.
276. Prodan, C., Stoner, J., Dale, G. Lower Coated-Platelet Levels Are Associated With Increased Mortality After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2015, 46, 7, 1819-25.
277. Qian, A., Zheng, L., He, Z. et al. Predictive value of hyponatremia for short-term mortality in supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage: a single center study. *Front. Neurol.*, 2024, 15, 1301197.
278. Quinones-Hinojosa, A., Gulati, M., Singh, V., Lawton, M. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg. Focus*, 2003, 15, 4, E3.
279. Qureshi, A., Palesch, Y. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit. Care*, 2011, 15, 559-657.
280. Qureshi, A., Palesch, Y., Martin, R. et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2011, 15, 3, 428-35.
281. Quintas-Neves, M., Marques, L., Silva, L. et al. Noncontrast computed tomography markers of outcome in intracerebral hemorrhage patients. *Neurol. Res*, 2019, 41, 12, 1083-1089.
282. Qureshi, A., Huang, W., Lobanova, I. et al. Systolic blood pressure reduction and acute kidney injury in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2020, 51, 3030–8.
283. Rådholm, K., Arima, H., Lindley, R. Older age is a strong predictor for poor outcome in intracerebral haemorrhage: the INTERACT2 study. *Age and Ageing*, 2015, 4, 3, 422–427.
284. Radu, R., Terecoasă, E., Tiu, C. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57, 6, 622.

285. Rathor, M., Rani, M., Jamalludin, A. et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage by clinical-computed tomographic correlations. *J. Res. Med. Sci.*, 2012, 17, 11, 1056-62.
286. Reddy, K., Luis, C., Goyal, P. et al. Predictors of Early Mortality for Mechanically Ventilated Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Patients. *Cureus*, 2022, 14, 8, e27935.
287. Reunanen, A., Karjalainen, J., Ristola, P. et al. Heart rate and mortality. *J. Intern. Med.*, 2000, 247, 231–239.
288. Revesz, T., Holton, J., Lashley, T. et al. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. *Brain Pathol.*, 2002, 12, 343–357.
289. Riha, H., Erdman, M., Vandigo, J. et al. Impact of moderate Hyperchloremia on clinical outcomes in intracerebral hemorrhage patients treated with continuous infusion hypertonic saline: a pilot study. *Crit. Care Med.*, 2017, 45, 947–53.
290. Rincon, F., Lyden, P., Mayer, S. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2013, 18, 45–53.
291. Rindler, R., Allen, J., Barrow, J. et al. Neuroimaging of Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*, 2020, 86, 5, 414-423.
292. Robba, C., Poole, D., McNett, M. et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med.*, 2020, 46, 12, 2397–2410.
293. Rodriguez-Luna, D., Rubiera, M., Ribo, M. et al. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma growth and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2011, 42, 2447– 2452.
294. Rodriguez-Torres, A., Murphy, M., Kourkoulis, C. et al. Hypertension and intracerebral hemorrhage recurrence among white, black, and Hispanic individuals. *Neurology*, 2018, 91, 1, 37-44.
295. Roh, D., Albers, D., Magid-Bernstein, J. et al. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2019, 93, 4, 372–380.
296. Roh, D., Sun, C., Murthy, S. et al. Hematoma expansion differences in lobar and deep primary intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2019, 31, 1, 40–45.
297. Rosenthal, J., Lord, A., Ishida, K. et al. Highest In-Hospital Glucose Measurements are Associated With Neurological Outcomes After Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018, 27, 10, 2662-2668.
298. Rost, N., Smith, E., Chang, Y. et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*, 2008, 39, 8, 2304-9.
299. Ruiz-Sandoval, J., Chiquete, E., Romero-Vargas, S. et al. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*, 2007, 38, 5, 1641-4.

300. Shaafi, S., Bonakdari, E., Sadeghpour, Y., Nejadghaderi, S. Correlation between red blood cell distribution width, neutrophil to lymphocyte ratio, and neutrophil to platelet ratio with 3-month prognosis of patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective study. *BMC Neurol.*, 2022, 22, 1, 191.
301. Safatli, D., Günther, A., Schlattmann, P., Schwarz, F., Kalff, R., Ewald, C. Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg. Neurol. Int.*, 2016, 7, 18, 510-7.
302. Sahni, R., Weinberger, J. Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2007, 3, 5, 701-9.
303. Salvagno, G., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A., Lippi, G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2015, 52, 86–105.
304. Sansing, L., Kaznatcheeva, E., Perkins, C. et al. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J. Neurosurg.*, 2003, 98, 5, 985-92.
305. Sato, S., Delcourt, C., Zhang, S. et al. Determinants and prognostic significance of hematoma sedimentation levels in acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.*, 2016, 41, 1-2, 80–6.
306. Satopää, J., Mustanoja, S., Meretoja, A. et al. Comparison of all 19 published prognostic scores for intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.*, 2017, 379, 103-108.
307. Saxena, A., Anderson, C., Wang, X. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke*, 2016, 47, 3.
308. Schlunk, F., Greenberg, S. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion. *Transl. Stroke Res.*, 2015, 6, 4, 257–63.
309. Schneider, M., Schäfer, N., Apallas, S. et al. Red blood cell distribution width to platelet ratio substantiates preoperative survival prediction in patients with newly-diagnosed glioblastoma. *J. Neurooncol.*, 2021, 154, 2, 229-235.
310. Schreiber, F., Kuschel, J., Klai, M. et al. Blend Sign and Haemorrhage Location and Volume Predict Late Recurrence and Mortality in Intracerebral Haemorrhage Patients. *J. Clin. Med.*, 2023, 12, 19, 6131.
311. Schwarz, S., Häfner, K., Aschoff, A., Schwab, S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2000, 54, 2, 354-61.
312. Seiffge, D., Goeldlin, M., Tatlisumak, T. et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use. *J Neurol.*, 2019, 266, 12, 3126-3135.
313. Selariu, E, Zia, E., Brizzi, M., Abul-Kasim, K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol.*, 2012, 12, 109.

314. Sembill, J., Castello, J., Sprügel, M. et al. Multicenter Validation of the max-ICH Score in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol.*, 2021, 89, 3, 474-484.
315. Sembill, J., Gerner, S., Volbers, B. et al. Severity assessment in maximally treated ICH patients: The max-ICH score. *Neurology*, 2017, 89, 5, 423-431.
316. Senn, R., Elkind, M., Montaner, J. et al. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.*, 2014, 38, 6, 395-409.
317. Shakya, M., Fu, F., Zhang, M. et al. Comparison of black hole sign, satellite sign, and iodine sign to predict hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomed Res. Int.*, 2021, 3919710.
318. Shao, Z., Tu, S., Shao, A. Pathophysiological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10, 1079.
319. Shen, A., Yao, J., Brar, S., Jorgensen, M., Chen, W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 4, 309-15.
320. Sheth, K., Gilson, A., Chang, Y. et al. Packed red blood cell transfusion and decreased mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 2011, 68, 1286–1292.
321. Shimoda, Y., Ohtomo, S., Arai, H., et al. Satellite sign: a poor outcome predictor in intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.*, 2017, 44, 105–12.
322. Silva, Y., Leira, R., Tejada, J. et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2005, 36, 86–91.
323. Sobrino, T., Arias, S., Rodriguez-Gonzalez, R. et al. High serum levels of growth factors are associated with good outcome in intracerebral hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009, 29, 1968–74.
324. Sondag, L., Schreuder, F., Boogaarts, H. et al. Neurosurgical intervention for supratentorial intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.*, 2020, 88, 239–250.
325. Song, E., Chu, K., Jeong, S., Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematoma cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34, 9, 2215-2220.
326. Songsaeng, D., Peuksiripibul, W., Wasinrat, J. et al. Potential of Satellite Sign for Prediction of Hematoma Expansion in Small Spontaneous Hematoma within 7 Days' Follow-Up. *Asian J. Neurosurg.*, 2023, 18, 1, 45-52.
327. Sorimachi, T., Osada, T., Baba, T. et al. The striate artery, hematoma, and spot sign on coronal images of computed tomography angiography in putaminal intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2013, 44, 1830–1832.
328. Sporns, P., Kemmling, A., Schwake, M. et al. Triage of 5 Noncontrast Computed Tomography Markers and Spot Sign for Outcome Prediction After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2018, 49, 10, 2317-2322

329. Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J. et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebocontrolled, phase 3 superiority trial. *Lancet*, 2018, 391, 2107–15.
330. Sprigg, N., Selby, J. Fox, L. et al. Very low quality of life after acute stroke: data from the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke trial. *Stroke*, 2013, 44, 3458–62.
331. Stein, M., Luecke, M., Preuss, M. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage with ventricular extension and the grading of obstructive hydrocephalus: the prediction of outcome of a special life-threatening entity. *Neurosurgery*, 2010, 67, 5, 1243-51.
332. Stein, M., Hamann, G., Misselwitz, B. et al. In-Hospital Mortality and Complication Rates in Surgically and Conservatively Treated Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Central Europe: A Population-Based Study. *World Neurosurg.*, 2016, 88, 306-310.
333. Steiner, T., Diringer, M., Schneider, D. et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*, 2006, 59, 767–773.
334. Steiner, T., Poli, S., Griebel, M. et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.*, 2016, 15, 566–573.
335. Sturgeon, J., Folsom, A., Longstreth, W. et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*, 2007, 38, 2718–2725.
336. Sun, T., Yuan, Y., Wu, K., Zhou, Y., You, C., Guan, J. Trends and patterns in the global burden of intracerebral hemorrhage: a comprehensive analysis from 1990 to 2019. *Front. Neurol.*, 2023, 14, 1241158.
337. Sun, W., Peacock, A., Becker, J. et al. Correlation of leukocytosis with early neurological deterioration following supratentorial intracerebral hemorrhage. *J. Clin. Neurosci.*, 2012, 19, 1096–1100.
338. Sun, W., Pan, W., Kranz, P. et al. Predictors of late neurological deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2013, 19, 3, 299-305.
339. Suprasanna K., Sridevi H., Ravikiran, S., Jain, I., Holla, V. Hematological indices as predictors of intracerebral hematoma expansion detected on serial computed tomography. *Brain Hemorrhages*, 2023, 4, 3, 111-115.
340. Suzuki, R., Yamasaki, T., Koizumi, S. et al. Fluid-blood level and hematoma expansion in a cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hematoma. *Am. J. Case Rep.*, 2019, 20, 844–850.
341. Suzuki, S., Kelley, R., Dandapani, B. et al. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1995, 26, 1020–1023.

342. Tada, A., Hisada, K., Suzuki, T., Kadoya, S. Measurement volume of intracranial hematoma by computed tomography. *No Shinkei Geka*, 1981, 9, 3, 251-6.
343. Taefi, A., Huang, C., Kolli, K., Ebrahimi, S., Patel, M. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepatol. Int.*, 2015, 9, 3, 454-60.
344. Takeuchi, H., Abe, M., Takumi, Y. et al. Elevated red cell distribution width to platelet count ratio predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *Sci. Rep.*, 2019, 9, 1, 3033.
345. Teasdale, G., Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness, *The Lancet*, 1974, 304, 81-84.
346. Tetri, S., Mäntymäki, L., Juvela, S. et al. Impact of ischemic heart disease and atrial fibrillation on survival after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 2008, 108, 1172–1177.
347. Thal, D., Ghebremedhin, E., Rub, U. et al. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2002, 61, 282–293.
348. Thanvi, B., Robinson, T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy – an important cause of cerebral haemorrhage in older people. *Age Ageing*, 2006, 35, 565–71.
349. Ting, C., Lee, T., Huang, Y. Admission serum creatinine in non-hemodialysis-dependent patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: Is it a prognosticator? *J. Clin. Neurosci.*, 2023, 115, 84-88.
350. Tshikwela, M., Longo-Mbenza, B. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Clinical and computed tomography findings in predicting in-hospital mortality in Central Africans. *J. Neurosci. Rural. Pract.*, 2012, 3, 2, 115-20.
351. Tsivgoulis, G., Katsanos, A., Butcher, K. et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 2014, 83, 1523-1529.
352. Tsivgoulis, G., Wilson, D., Katsanos, A. et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.*, 2018, 84, 694–704.
353. Tu, L., Liu, X., Li, T. et al. Admission Serum Calcium Level as a Prognostic Marker for Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2019, 30, 81–87.
354. Ueno, H., Tokugawa, J., Saito, R. et al. Trends in prior antithrombotic medication and risk of in-hospital mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: the J-ICH registry. *Sci. Rep.*, 2024, 14, 1, 12009.
355. Valyraki, N., Goujon, A., Mateos, M. et al. MRI spot sign in acute intracerebral hemorrhage: an independent biomarker of hematoma expansion and poor functional outcome. *J. Neurol.*, 2023, 270, 1531–42.

356. Van Asch, C., Luitse, M., Rinkel, G. et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 167–76.
357. Vanent, K., Leasure, A., Acosta, J. et al. Association of Chronic Kidney Disease With Risk of Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol.*, 2022, 79, 9, 911-918.
358. Venkatasubramanian, C., Mlynash, M., Finley-Caulfield, A. et al. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2011, 42, 1, 73-80.
359. Vespa, P., O'Phelan, K., Shah, M. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*, 2003, 60, 1441-1446.
360. Volbers, B., Willfarth, W., Kuramatsu, J. et al. Impact of Perihemorrhagic Edema on Short-Term Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 2016, 24, 3, 404-12.
361. Wafa, H., Marshall, I., Wolfe, C. et al. Burden of intracerebral haemorrhage in Europe: forecasting incidence and mortality between 2019 and 2050. *Lancet Reg. Health Eur.*, 2024, 38, 100842.
362. Wang, I., Yen, T., Tsai, C. et al. Taiwan Stroke Registry Investigators. Renal function is associated with one-month and one-year mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One*, 2023, 18, 1, 0269096.
363. Wang, J., Wilson, M., Andreev, A. et al. The role of hyperglycemia in the outcome of intracerebral hemorrhage: A causative analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2023, 32, 12, 107439.
364. Wang, Q., Li, S., Sun, M. et al. Systemic immune-inflammation index may predict the acute kidney injury and prognosis in patients with spontaneous cerebral hemorrhage undergoing craniotomy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol.*, 2023, 24, 73.
365. Wang, Q., Wang, D., Liu, M. et al. Is diabetes a predictor of worse outcome for spontaneous intracerebral hemorrhage? *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2015, 134, 67-71.
366. Wang, P., Song, S., Guo, H. et al. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: a metaanalysis of 49 studies. *J. Cancer*, 2019, 10, 4305–17.
367. Wang, P., Wu, F., Wang, Y. et al. Computed tomography and clinical parameters predict intracerebral hemorrhage expansion. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101, 9, 28912.
368. Wang, S., Xue-Lun, Z., Wu, L. et al. Epidemiology of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.*, 2022, 13, 915813.
369. Wang, J., Wang, D., Bian, L. et al. Subarachnoid extension and unfavorable outcomes in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.*, 2023, 23, 1, 46.

370. Wang, Y., Wu, J., Gu, H., et al. Chinese Stroke Center Alliance Investigators. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with an increased risk of hematoma expansion and ensuing mortality in acute ICH patients. *Neurol., Sci.*, 2022, 43, 3121–3129.
371. Wang, X., Arima, H., Al-Shahi, S. et al. Clinical prediction algorithm (BRAIN) to determine risk of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2015, 46, 376– 81.
372. Wankhade, B., Kumar, A., Mudassir, S., Ranjan, A. Clinicoradiological and Biochemical Predictors of Mortality in Hospitalized Patients of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care*, 2023, 10, 46–50.
373. Wei, J., Huang, Y., Wang, J. et al. Current management of intracerebral haemorrhage in China: a national, multi-centre, hospital register study. *BMC Neurol.*, 2011, 11, 16.
374. Weimar, C., Benemann, J., Diener, H. German Stroke Study Collaboration. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, May, 77, 5, 601-5.
375. Wen-Che, T, Yi-Hsiang, C., Yun-Chang, C. et al. Early fever in patients with primary intracerebral hemorrhage is associated with worse long-term functional outcomes: a prospective study. *BMC Neurology*, 2023, 23, 375.
376. Willey, J., Chaturvedi, S. Bleeding From Antiplatelet Agents in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: How Important Is It? *Neurology*, 2022, 99, 6, 223-224.
377. Wilson, D., Seiffge, D., Traenka, C. et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*, 2017, 88, 18, 1693-1700.
378. Witsch, J., Siegerink, B., Nolte, C. et al . Prognostication after intracerebral hemorrhage: a review. *Neurol. Res. Pract.*, 2021, 3, 1, 22.
379. Won, Y., Chung, P., Kim, Y. et al. Leukoaraiosis predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Eur. Neurol.*, 2010, 64, 5, 253-7.
380. Wu, T., Putaala, J., Sharma, G. et al. Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage. *J. Am. Heart Assoc.*, 2017, 6, 8, e005760.
381. Xi, G., Hua, Y., Bhasin, R. et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke*, 2001, 32, 2932-2938.
382. Xin-Ni, L., Deng, L., Yang, W., Wei, X., Li, Q. Computed Tomography Imaging Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2021, 21, 22.
383. Yadav, Y., Mukerji, G., Shenoy, R. et al. Endoscopic management of hypertensive intraven-tricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol.*, 2007, 7, 1-3.

384. Yang, L., Han, J., Qin, C., Shou, W. Sex-Based Differences in the Outcomes of Intracerebral Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis.*, 2023, 1–14.
385. Yang, H., Luo, Y., Chen, S. et al. The predictive accuracy of satellite sign for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2020, 197, 106139.
386. Yang, W., Li, Q., Li, R. et al. Defining the Optimal Midline Shift Threshold to Predict Poor Outcome in Patients with Supratentorial Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit. Care.*, 2018, 28, 3, 314-321.
387. You, S., Zheng, D., Delcourt, C. et al. Determinants of Early Versus Delayed Neurological Deterioration in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2019, 50, 6, 1409-1414.
388. Yu, W., Wang, W., Dong, X. et al. Prognostic significance of plasma copeptin detection compared with multiple Lv in intracerebral hemorrhage. *Clin. Chim. Acta*, 2014, 433, 174-178.
389. Yu, Z., Zheng, J., He, M. et al. Accuracy of swirl sign for predicting hematoma enlargement in intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.*, 2019, 399, 155-160.
390. Yu, Z., Zheng, J., Guo, R. et al. Performance of blend sign in predicting hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2017, 163, 84-89.
391. Yu, Z., Zheng, J., Ali, H. et al. Significance of satellite sign and spot sign in predicting hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2017, 162, 67-71.
392. Yu, Z., Zheng, J., Guo, R., Ma, L., You, C., Li, H. Prognostic impact of leukocytosis in intracerebral hemorrhage: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98, 28, 16281.
393. Zahuranec, D., Gonzales, N., Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, 77, 3, 340-344.
394. Ziai, W., Carhuapoma, J. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*, 2018, 24, 6, 1603-1622.
395. Zhang, G., Wu, F., Xu, Y. Prestroke glycemc status is associated with the functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol. Sci.*, 2015, 36, 6, 927-934.
396. Zhang, F., Li, H., Qian, J. et al. Island sign predicts long-term poor outcome and mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 120, 304–312.
397. Zhang, S., Pan, X., Wei, C. et al. Associations of Anemia With Outcomes in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Front. Neurol.*, 2019, 10, 406.

398. Zhang, Y., Zheng, S., Yao, P. et al. Lower Ionized Calcium Predicts Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 118, 500–504.
399. Zhang, Y., Khan, S., Liu, Y. et al. Modes of Brain Cell Death Following Intracerebral Hemorrhage. *Front. Cell Neurosci.*, 2022, 16, 799753.
400. Zhao, K., Liu, Y., Zhang, R. et al. A precise, simple, convenient and new method for estimation of intracranial hematoma volume—the formula $2/3Sh$. *Neurol. Res.* 2009, 31, 1031–1036.
401. Zheng, J., Yu, Z., Ma, L. et al. Association Between Blood Glucose and Functional Outcome in Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.*, 2018, 114, 756-765.
402. Zheng, J., Yu, Z., Guo, R. et al. Meta-analysis of predictive significance of the black hole sign for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 115, 711–6.
403. Zhou, Y., Xiong, K., Lin, S. et al. Elevation of high-mobility group protein box-1 in serum correlates with severity of acute intracerebral hemorrhage. *Mediators Inflamm.*, 2010, 2, 1–6.
404. Zhou, L., Jiang, Z., Tan, G., Wang, Z. A Meta-analysis of the Predictive Significance of the Island Sign for Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2021, 147, 23-28.
405. Zhu, G., Gao, Y., Chang, J. et al. Island Sign Predicts Hematoma Expansion and Poor Outcome After Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.*, 2020, 11, 429.
406. Ziai, W., Torbey, M., Kickler, T., Oh, S., Bhardwaj A, Wityk, R. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2003, 12, 4, 201-6.
407. Zis, P., Leivadreas, P., Michas, D. et al. Predicting 30-day case fatality of primary inoperable intracerebral hemorrhage based on findings at the emergency department. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2014, 23, 7, 1928-33.

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