ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХАЙРУЛЛИН АМИР ТИМУРОВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТСРОЧЕННЫХ ИСХОДОВ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИМОЗГОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Кутлубаев М.А.

Уфа – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1. Клинико-патогенетические особенности первичного внутримозгового кровоизлияния 12

1.1.1. Основные сведения о патогенезе внутримозгового кровоизлияния 14

1.2. Подходы к диагностике первичного внутримозгового кровоизлияния 19

1.3. Методы лечения первичных внутримозговых кровоизлияний 21

1.4. Факторы, ухудшающие исходы внутримозгового кровоизлияния 24

1.5. Прогнозирование исходов внутримозгового кровоизлияния 31

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ВНУТРИМОЗОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ 36

2.1. Клиническая характеристика пациентов 36

2.2. Методы исследования пациентов 40

2.3. Статистическая обработка данных 48

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 51

3.1. Общая характеристика пациентов 51

3.2. Предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 58

3.2.1. Клинико-демографические и организационные предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 58

3.2.2. Лабораторные предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 62

3.2.3. ЭКГ- предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток 68

3.2.4. КТ – предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток 71

3.2.5. Комплексное прогнозирование функциональных исходов первичных внутримозговых гематом 74

3.3. Предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 77

3.3.1. Клинико-демографические и организационные предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 77

3.3.2. Лабораторные предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток 80

3.3.3. ЭКГ-предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 86

3.3.4. КТ-предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния 89

3.4. Математическая модель для комплексного прогнозирования летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток 92

3.4.1. Клинические наблюдения 95

3.5. Анализ ранних предикторов летального исхода у пациентов с нетравматическими внутримозговым кровоизлиянием и COVID-19 110

ОБСУЖДЕНИЕ 116

ВЫВОДЫ 133

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 134

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ 135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 136

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульты являются ведущей причиной длительной инвалидизации и смертности среди населения развитых стран мира (Feigin V.L. et al., 2023). Несмотря на существенные успехи, достигнутые в борьбе с цереброваскулярной патологией в Российской Федерации (РФ) за последние годы, инсульт остается крайне актуальной медико-социальной проблемой (Хасанова Д.Р. и соавт., 2014; Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., 2024; Алашеев А.М. и соавт., 2025; Шамалов Н.А. и соавт., 2025).

Внутримозговые кровоизлияния (ВМК) составляют около 15 % от всех инсультов. Они отличаются от ишемических инсультов более тяжелым течением и высокой летальностью, которая в РФ достигает 60 % (Мачинский П.А. и соавт., 2019). В Республике Башкортостан (РБ) летальность от ВМК в течение первого месяца составляет около 40%, в течение первого года – 54% (Новикова Л.Б. и соавт., 2023). С 1990 по 2010 гг. число случаев ВМК в мире выросло на 47%, в основном за счет стран с низкими и средними показателями валового внутреннего продукта (Krishnamurthi R.V. et al., 2010).

Большинство ВМК являются первичными, то есть развиваются вследствие длительно существующей артериальной гипертензии, значительно реже – вследствие церебральной амилоидной ангиопатии (Нифталиев К.С., 2024). Отдельно рассматриваются ВМК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Их патогенез имеет ряд отличительных черт, связанных с инфекционно-воспалительным процессом, что обусловливает необходимость их детального изучения (Schmidbauer M.L. et al., 2022).

Лечение геморрагического инсульта в настоящее время разработано недостаточно (Луцкий М.А. и соавт., 2016). Консервативное лечение ВМК включает нормализацию артериального давления (АД), коррекцию коагулопатии и

профилактику осложнений, в то время как хирургическое лечение направлено на эвакуацию гематомы, декомпрессию мозговой ткани и предотвращение вторичного повреждения головного мозга. В случае первичных ВМК оперативное лечение наиболее целесообразно в отношении «агрессивных» гематом, которые характеризуются наличием признаков внутричерепной гипертензии и симптомов дислокации головного мозга (Ячкуринских М.М. соавт., 2024). Полное восстановление неврологического дефицита наблюдается лишь у 20% пациентов, перенесших ВМК (de Oliveira Manoel A.L. et al., 2016). В связи с этим необходимо изучение факторов, влияющих на его исходы. Это позволит улучшить прогнозирование исходов ВМК, а в перспективе – оптимизировать критерии отбора пациентов для применения новых методов лечения, а также выявить новые терапевтические мишени.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время разработан целый ряд моделей и шкал для прогнозирования исходов острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) (Hemphill III J.C. et al., 2001; Новожилова М.А., Алексеева Т.М., 2011; Kuramatsu J.B. et al., 2014; Tao C. et al., 2017; Ziabari S.M.Z. et al., 2019; Ершов В.И. и соавт., 2021; Muresan E.M. et al. 2022; Abulhasan YB et.al., 2023; Репина Л.А. и соавт. 2023). Многие из предложенных прогностических моделей включают данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, электроэнцефалографии, вызванных потенциалов, вариабельность сердечного ритма. Сложность внедрения таких моделей в клиническую практику связана с тем, что названные исследования не входят в стандартный перечень обследований, регламентированный соответствующими нормативно-правовыми актами. С другой стороны, простые прогностические шкалы, такие как ICH (Hemphill J.C. III et al., 2001), не учитывают форму и плотность гематомы, потенциально значимые для прогноза. Поэтому актуальной задачей является поиск информативных биомаркеров для прогнозирования исходов ВМК среди данных, доступных повсеместно, в рамках

стандартного исследования пациента с ОНМК. Учитывая интенсивность процесса формирования гематомы, необходимы модели, которые бы выявляли пациентов высокого риска неблагоприятного исхода уже на этапе поступления пациента в стационар. Все это и обусловило актуальность данной работы.

Цель исследования

Улучшить прогнозирование отсроченных исходов нетравматических ВМК на основании комплексного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных, доступных при поступлении пациента в специализированный стационар, для раннего выявления лиц с высоким риском неблагоприятного исхода и определения потенциальных путей оптимизации их лечения.

Задачи исследования

1. Исследовать прогностическую роль клинико-демографических, лабораторных, электрокардиографических показателей и компьютерно-томографических (КТ) характеристик гематомы при поступлении в отношении функционального исхода первичного ВМК.
2. Изучить влияние клинико-демографических, лабораторных, электрокардиографических (ЭКГ) показателей и КТ-характеристик гематомы при поступлении на риск летального исхода первичного ВМК.
3. Разработать математическую модель с использованием стандартных клинико-демографических и лабораторно-инструментальных параметров, доступных при поступлении, для прогнозирования риска летального исхода через 90 суток после первичного ВМК.
4. Сопоставить клинико-лабораторные и инструментальные предикторы неблагоприятных исходов первичных ВМК и ВМК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Научная новизна исследования

Определена прогностическая значимость стандартных клинических и лабораторно-инструментальных параметров в отношении исходов первичного ВМК через 30 и 90 суток.

Впервые разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода ВМК в течение 90 суток с использованием показателей тяжести инсульта и КТ-особенностей гематомы.

Установлены факторы, влияющие на исход ВМК через 30 суток у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования позволяют прогнозировать исходы у пациентов с первичным ВМК на основании данных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, доступных на этапе поступления пациента в стационар. Разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода у пациентов с первичным ВМК, с использованием возраста пациента, тяжести инсульта по NIHSS и наличия КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике. Определены параметры, ассоциированные с негативным прогнозом ВМК, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Выявление факторов, оказывающих негативное влияние на исход ВМК, позволяет уже при поступлении в стационар выявить группу пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода через 30 и 90 сут. и определить потенциальные пути оптимизации интенсивной терапии данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Проводился комплексный ретроспективный анализ данных пациентов, поступивших с первичным ВМК и прошедших обследование в приемном отделении согласно Порядку оказания специализированной медицинской помощи больным с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. №928н). Оценивались клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные данные пациентов с первичным ВМК. Наличие COVID-19 у пациентов с ВМК подтверждали путем выявления РНК вируса SARs-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции. Полученные результаты обрабатывались статистическими методами анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вероятность неблагоприятного функционального исхода в течение 30 и 90 сут. после первичного ВМК повышена среди пациентов с более тяжелым неврологическим дефицитом, удлинением интервала QT по данным ЭКГ и относительно более низким уровнем натрия в сыворотке крови при поступлении.
2. Риск летального исхода в течение 30 и 90 сут. после первичного ВМК повышен у пациентов с более низкими показателями красной крови, повышением воспалительных маркеров в крови, большими значениями скорригированного интервала QT по данным ЭКГ и наличием КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике при поступлении.
3. Независимыми факторами, которые можно использовать для прогнозирования летального исхода первичного ВМК через 90 дней, являются возраст пациента, тяжесть неврологического дефицита при поступлении, а также наличие КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике при поступлении.
4. Предикторами летального исхода ВМК, ассоциированного с COVID-19, в отличие от первичного ВМК являются биомаркеры метаболических

нарушений, повышенного риска тромбообразования, а также тяжесть вирусной инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Проведенное исследование основывается на ретроспективном анализе данных, взятых из медицинских карт стационарных пациентов, прошедших лечение в первичном сосудистом отделении (ПСО) Дюртюлинской центральной районной больницы (ЦРБ) и инфекционном госпитале Городской клинической больницы (ГКБ) №18 г. Уфы, что говорит о достоверности полученных результатов.

Материалы настоящего исследования были представлены на Областной научно-практической конференции «Междисциплинарное взаимодействие в неврологии» (г. Оренбург, 24 мая 2022 г.), Всероссийской научно-практической конференции по актуальным вопросам практической неврологии, посвященной памяти проф. В.Б. Ласкова (г. Курск, 29-30 сентября 2022 г.), на 88-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Вопросы теоретической и практической медицины" (г. Уфа, 25 мая 2023 г.), на III Нейрофоруме (г. Москва, 22-23 июня 2023 г.), на научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: «Актуальные вопросы, достижения и инновации», (г. Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2025 г.).

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором лично проведено ретроспективное исследование медицинских карт 131 пациента с ВМК прошедших лечение в ПСО Дюртюлинская ЦРБ с повторной интерпретацией сканов КТ головного мозга и пленок ЭКГ, а также 190 пациентов

инфекционного госпиталя г. Уфы с ВМК на фоне новой коронавирусной инфекцией COVID-19, составлена электронная база данных полученных результатов, проведен их статистический анализ и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова (ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова), а также в учебный процесс на кафедре неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа была выполнена в рамках плана и в соответствии с тематикой научной деятельности ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (гос. регистрация № 124121800005-6).

Публикации

По данным исследования опубликовано 7 научных работ, из них 4 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 в журналах, представленных в международных базах данных. Получен патент на изобретение RU № 2810021 от 21.12.2023 «Способ прогнозирования исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 дней».

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Сосудистые заболевания нервной системы» – этиология, патогенез, клиническая картина, феноменология острой и хронической цереброваскулярной патологии. Клинические, лабораторные, инструментальные, нейровизуализационные, нейрофизиологические, ультразвуковые методы диагностики. Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения; реабилитация пациентов с различной сосудистой патологией нервной системы паспорта научной специальности 3.1.24. Неврология.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, содержит 29 таблицы, иллюстрирована 17 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 211 источников, из них 51 отечественных и 160 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Клинико-патогенетические особенности первичного внутримозгового кровоизлияния

Внутримозговые кровоизлияния представляют собой серьезную медико-социальную проблему, их частота варьирует от 10 до 20 случаев на 100 тысяч населения. Они составляют примерно 15 % от всех видов инсультов (Stakhovskaya L.V. et al., 2013; Ячкуринских М.М. и соавт., 2024) и подразделяются на первичные и вторичные. К первичным относят те кровоизлияния, причиной которых стала длительно текущая, недостаточно корригированная артериальная гипертензия. При вторичных кровоизлияниях причинами могут быть васкулиты, разрывы артериовенозных мальформаций (АВМ) и аневризм, болезнь мойа-мойа, опухоли и др. (Nagel M.A. et al., 2010).

Артериальная гипертензия не только участвует в развитии кровоизлияния, но и может стать пусковым механизмом целого ряда сосудистых изменений (Malik S. et al., 2013; Salvetti M. et al., 2018). Постоянное повышение АД приводит к дегенеративно-некротическим изменениям мелких церебральных артерий (микроангиопатия), формируя морфологический субстрат для разрыва. Острое повышение АД выступает непосредственной причиной разрыва сосуда, вызывая ВМК с потенциально фатальным масс-эффектом и нейротоксическим повреждением. По целому ряду данных, постоянный контроль АД и его коррекция способствуют снижению риска возникновения ВМК на 25%. Стоит отметить, что у пациентов, у которых АД повышается в первую половину дня, риск ВМК выше, чем у других (Káposzta Z., Rácz K., 2009).

Знание патогенеза и клиники заболевания не только помогает качественно подобрать лечение, но и позволяет прогнозировать выживаемость пациентов (Vidal-Itriago A. et al.,2022). Внутримозговые кровоизлияния могут развиваться по типу микрокровоизлияний и гематом. Последние, в свою очередь, подразделяются

по объему на небольшие (до 40 мл), большие (от 41 до 60 мл) и массивные (более 61 мл). По локализации выделяют гематомы латеральные, медиальные, лобарные, смешанной локализации – супратенториальные, мозжечковые и стволовые – субтенториальные. Преимущественная локализация гематом отмечается в проекции скорлупы и мозжечка (Рахимов Н.О. и соавт., 2025). Гипертензивные гематомы до 30% встречаются в подкорковых узлах, из них около 60% путаменальные, до 15% - таламические, мозжечковые, 10% - в варолиевом мосту (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005; Ячкуринских М.М. и соавт., 2025).

Клиническая симптоматика ВМК весьма разнообразна. Она может зависеть от локализации, объема кровоизлияния, а также от распространенности перифокальной ишемии и выраженности отека (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005). Последний может прогрессировать в течение суток и сохраняться в течение 5 суток, ухудшая прогноз заболевания. Клиническая картина представлена общемозговыми, менингеальными и вегетативными симптомами. Общемозговые симптомы представлены остро возникающей головной болью, тошнотой, рвотой, психомоторным возбуждением. В 16 % случаев могут наблюдаться эпилептические приступы. В течение часа возможно развитие угнетения сознания от оглушения до комы (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005; Beghi E., Beghi M., Cornaggia C., 2004).

Менингеальный синдром может быть представлен светобоязнью, ригидностью затылочных мышц, скуловым симптомом Бехтерева, а также симптомами Кернига и Брудзинского (Бывальцев В.А. и соавт., 2015). Вегетативная симптоматика проявляется багрово-красными кожными покровами, покрытыми потом, с явлениями гипертермии, громким хриплым дыханием, повышенным АД (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005).

Массивные медиальные гематомы могут локализоваться в таламусе, а также распространяться на внутреннюю капсулу. Кровоизлияния в таламус проявляются контрлатеральной гемианестезией, гемипарезом, гемиатаксией, гемианопсией. Для массивных латеральных гематом характерна локализация в базальных ядрах, возможно распространение на внутреннюю капсулу и белое вещество головного мозга. При путаменальном кровоизлиянии, клиническая картина характеризуется

гемипарезом, гемигипестезией. При кровоизлиянии в мозжечок характерно выраженное головокружение, боль в затылочной области, тошнота, рвота, нистагм, атаксия. При кровоизлиянии в ствол мозга происходит угнетение сознания вплоть до глубокой комы, развитие тетраплегии, миоза, нарушение витальных функций (Бывальцев В.А. и соавт., 2015).

1.1.1. Основные сведения о патогенезе внутримозгового кровоизлияния

Первичное внутримозговое кровоизлияние

В основе развития первичного ВМК лежит целый ряд механизмов, среди которых выделяют: 1) по типу разрыва пораженного сосуда и 2) по типу диапедеза. В первом случае на фоне длительного повышения АД формируются микроскопические (менее 300 микрометров) мешковидные выпячивания стенок мелких перфорирующих артерий (аневризмы Шарко-Бушара) с истонченной сосудистой стенкой. Вследствие разрыва пораженного сосуда, образуется гематома, которая оттесняет мозговое вещество, тем самым перемещая отдельные участки мозга. Данный тип встречается чаще всего (около 85%) и располагается в полушариях мозга (часто в подкорковых ядрах), реже - в мозжечке. Другой тип (по типу диапедеза) встречается реже и возникает из-за повышения проницаемости сосудистой стенки. Наиболее характерная локализация - в мосту и в таламусе (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005).

Ключевую роль в разрыве стенки артерии принадлежит протеолитической деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Важное значение в этом процессе имеют матриксные металлопротеиназы (ММП). При АГ установлена повышенная экспрессия и активность ММП-2, ММП-3, ММП-9. Последний является основным эффектором, продуцируемый эндотелиальными клеками, активированными нейтрофилами, перицитами и астроцитами. ММП-9 катаболизирует коллаген IV типа, ламинин, фибронектин и агреканы, приводящие к локальному ослаблению базальной мембраны и нарушению контакта между

эндотелиальными клетками и перицитами. Одновременно наблюдается снижение активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1, ТИМП-2), смещающее протеолитический баланс в сторону деградации матрикса. Дополнительный вклад вносит эластаза нейтрофилов, разрушающая эластиновые волокна и протеогликаны (Kanazawa M. et al., 2017).

Одной из реакций организма, обуславливающих повреждающее действие кровоизлияния на мозг, является асептическое воспаление. Процесс воспаления проходит поэтапно. С повреждением внутренней стенки сосуда, белки плазмы устремляются в среднюю оболочку, что приводит к некрозу самой сосудистой стенки. В первые часы в реакции участвуют в основном макрофаги, поглощающие продукты распада ткани, и микроглия, участвующая в нейрогенезе. После их гибели на первый план выходят фибробласты, с последующим образованием соединительнотканной структуры в месте кровоизлияния, что дополнительно может ухудшить функциональное состояние мозга (Vidal-Itriago A. et al., 2022).

Микроглия представляет собой совокупность клеток, а именно фагоцитов, мезодермального происхождения, имеющие форму ветвистых клеток, основной ролью которых является поддержание иммунного ответа и сохранение гомеостаза (Vidal-Itriago A. et al., 2022). На ее долю приходится всего 5-15% от всех клеток головного мозга (Pelvig D.P. et al., 2008). Они являются главными клетками иммунной системы головного и спинного мозга, их основной функцией является защита нервной ткани от инфекций, травм и других вредных воздействий.

Микроглия в здоровом мозге находится в состоянии покоя, но при возникновении патологических процессов она активируется и превращается в активированную микроглию. Микроглия активируется в двух основных направлениях: классическая – М1-поляризация и альтернативная – М2-поляризация. Активированная микроглия играет ключевую роль в противовоспалительном и иммунном ответе, фагоцитируя (поглощая) инфекционные агенты, мертвые клетки (клеточный детрит) в центральной нервной системе (Kanazawa M. et al., 2017).

Фенотипы микроглии могут быть различными, и они зависят от функций, которые эти клетки выполняют в определенной среде. В настоящее время выделяют несколько фенотипов микроглии, одни находятся в статичном состоянии, отвечая за гомеостаз, другие участвуют в иммунном ответе, выделяя фактор некроза опухоли альфа и ИЛ -1β и ИЛ - 6. А также есть третий фенотип, выделяющий ИЛ-10 и нейротрофические факторы, тем самым регенерируя ткань. Например, до ВМК микроглия находилась в состоянии М0, то есть в покое. Это состояние поддерживается различными факторами, такими как: CD-200 и фракталкин, связанными со своими рецепторами. При ВМК, в начале происходит поляризация микроглии с М0 на М1, при этом макрофаги устремляются в нервную ткань, происходит выделение ИЛ-1β, что, активируя рецепторы, способствует замедлению нейрогенеза. В то же время выделяется еще один цитокин - ИЛ-6. Он также связывается с рецепторами и благоприятствует нейрогенезу. Следующим возможным переходом является поляризация микроглии с М1 на М2, что способствует выделению ИЛ-10. Он в свою очередь связывается с соответствующими рецепторами и участвует в нейрогенезе (Shigemoto-Mogami Y. et al., 2014).

Немаловажную роль в процессе воспаления играют и толл-подобные рецепторы (TLR). Они распознают чужеродные структуры, связываются с адаптерными белками и тем самым усиливают скорость передачи сигнала, при этом активируя путь ядерного фактора «каппа-би» (Sato K., 2015; Kumar V., 2019). Это стимулирует синтез некоторых белков, играющих определенную роль в защите нейронов от гибели, а также способствует регенерации. В некоторых работах описывают стимуляцию разных комбинаций TLR, участвующих в модуляции нейровоспаления, такими являются: TLR 2, TLR4, TLR9. Однако, существует TLR7, ослабляющие эту комбинацию, тем самым уменьшая нейровоспаление (Rosenberger K. et al., 2014).

Вторичное внутримозговое кровоизлияние

Вторичное внутримозговое кровоизлияние представляет собой одну из наиболее сложных для верификации форм геморрагического инсульта. Развитие вторичных кровоизлияний может быть связано с разрывом аневризмы. Это происходит за счет тонкого адвентициального слоя и отсутствия наружной эластической мембраны (Söderman M. et al., 2003). Чешские исследования выявили, что у пациентов с аневризмой средней мозговой артерии, ВМК случается в половине случаев в височную долю, а средний объем гематомы составляет около 50 мл. Из всех пролеченных пациентов этой клиники, более половины имели неблагоприятный прогноз. Около 90% пациентов были прооперированы, из них около 40 % скончались. Результаты этого исследования подтверждают связь объема гематомы и прогноза пациентов с аневризмой средней мозговой артерии, перенесших ВМК. В пользу данного утверждения свидетельствует, что минимально допустимый объем гематомы для благоприятного исхода составлял 25 мл. Это говорит о том, что пациенты с гематомой более 25 мл, были подвержены неблагоприятному исходу (Navratil O. et al., 2017). Следовательно, задачей на будущее может стать недопущение разрыва аневризм различными методами, а также предотвращение увеличения гематомы пациентов со случившимся разрывом аневризмы больше определенного объема (Honda M. et al., 2005).

Артериовенозные мальформации головного мозга могут себя никак не проявлять и в некоторых случаях являться находкой для пациента при проведении нейровизуализации. Средний возраст пациента с АВМ составляет около 40 лет. Однако идет рост количества пациентов с АВМ. Скорее всего это связано с тем, что АВМ стали лучше выявляться. В Западных странах частота составляет 1 случай на 100 тысяч населения (Söderman M. et al., 2003).

Болезнь мойя-мойя может встречаться в любом возрасте и включает в себя несколько подтипов. У взрослого населения чаще всего встречается геморрагический подтип (Бакунц Г.О., 2011; Kuroda S., Houkin K., 2008). Средний возраст составляет 40 лет (Nagel M.A. et al., 2010). Для диагностики чаще

применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и МР-ангиографию (Kuroda S., Houkin K., 2008).

Особое место среди причин внутримозговых кровоизлияний занимают опухоли головного мозга с высокой васкуляризацией или склонностью к инвазии сосудов. При этом источником образования внутримозговых гематом могут выступать болезни крови (коагулопатии, тромбоцитопении, лейкозы, серповидно-клеточная анемия), инфекционные процессы (инфекционный эндокардит с септической эмболией, церебральный васкулит при бактериальном или грибковом менингите, вирусные энцефалиты). По некоторым данным, низкий уровень гемоглобина (анемия) связан с неблагоприятными исходами (Diedler J. et al., 2010). Указанные состояния нарушают гемостаз, целостность сосудистой стенки или вызывают вторичный васкулит, что создает предпосылки для спонтанного кровоизлияния в вещество мозга (Grisold W., Oberndorfer S., Struhal W., 2009).

Внутримозговые кровоизлияния, ассоциированные с острой вирусной инфекцией

Патогенез ВМК при острых вирусных инфекциях имеет ряд характерных особенностей. В частности, их развитие может быть связано с васкулопатиями, ассоциированными с вирусными инфекциями (цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирус ветряной оспы, а также SARs-Cov-2 (Nagel M.A. et al., 2010). SARs-CoV-2, вирус, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), может быть связан с риском ВМК, хотя они относятся к редким осложнениям названной инфекции (Парфенов В.А., Кулеш А.А., 2022).

В целом новая коронавирусная инфекция представляет собой серьезную угрозу обществу (Чиба Т. и соавт., 2013; Amraei R., Rahimi N., 2020; Chen L. D. et al., 2020; Kurz M.W. et al., 2020; Shchukin I.A. et al., 2021). Несмотря на то, что COVID-19 является инфекционным заболеванием, при нем встречаются и неврологические осложнения, одним из которых является инсульт (Антонова К.В. и соавт., 2014; Siegler J.E. et al., 2020; Cheruiyot I. et al., 2021; Margos N.P. et al., 2021;

Parra-Romero G. et al., 2021; Zhang W. et al., 2023; Renedo D. et al., 2024). В отличие от ишемического инсульта, геморрагический инсульт при COVID-19 встречается относительно реже (Melmed K.R. et al., 2021).

По мере распространения новой коронавирусной инфекции было замечено, что некоторые пациенты с этой инфекцией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых болезней (Venketasubramanian N. et al., 2021; You Y. et al., 2021; Nia A. M. et al., 2022; Lima W.S. et al., 2023; Renedo D. et al., 2024;). Исследования показали, что связывание SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) может способствовать снижению активности самого АПФ-2, что влечет за собой повышение АД, а также увеличение риска ВМК (Li Y. et al., 2020; Shchukin I.A. et al., 2021).

Ранее было показано, что для пациентов 60 лет с ВМК и подтвержденным COVID-19 допустимо применение антикоагулянтной терапии (Wang Z. et al., 2020). Другие исследователи определили, что прием антикоагулянтов при COVID-19 увеличивает риск развития ВМК в пять раз (Dogra S. et al., 2020). Имеются данные, что использование низкомолекулярного гепарина у пациента с COVID-19 считается эффективным для предупреждения такого осложнения, как инсульт. Однако, это касается только ишемического инсульта (Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С., Азимов Ф.З., 2021). Таким образом, при назначении антикоагулянтов при COVID-19 необходимо индивидуально подбирать дозировки и учитывать клиническое состояние пациента (Wang Z. et al., 2020). Однако, стоит отметить, что ВМК, вызванный COVID-19, является относительно редким осложнением.

1.2. Подходы к диагностике первичного внутримозгового кровоизлияния

Развитие первых признаков инсульта требует экстренной доставки пациента в специализированный стационар (Oostema J.A. et al., 2021). В экстренной неврологии широко используется принцип «время – мозг», подчеркивающий необходимость незамедлительного принятия решений для предотвращения необратимого повреждения церебральных структур. Данная концепция изначально

была разработана для ишемического инсульта, при котором за каждую минуту задержки лечения погибает около 2 миллионов нейронов. Тем не менее, в работе C.B. O'Carroll, B.L. Brown, W.D. Freeman и соавт. (2021) обоснована применимость этого принципа и к ВМК (O'Carroll C.B., Brown B.L., Freeman W.D., 2021). Врач приемного покоя, а именно врач-невролог согласно стандарту и приказу оказания медицинской помощи, осматривает пациента, собирает анамнез и, выявив неврологический дефицит, ставит предварительный диагноз. Далее производится забор крови, ЭКГ. Однако, этого недостаточно для определения точного диагноза. Верификация типа инсульта требует проведения нейровизуализации (Jain A., Malhotra A., Payabvash S., 2021; Hillal A. et al., 2022). Приоритетным методом лучевой диагностики остается КТ, включающая в себя и рентгеновскую КТ и КТ-ангиографию (Кулеш А.А., 2020; Ершов В.И. и соавт., 2021; Ritter M.A. et al., 2005). Это связано с тем, что применение стандартных режимов МРТ наиболее информативно для обнаружения несвежих гематом, т.е. не в остром периоде, а также играет роль в дифференциальной диагностике с ишемий ствола, в выявлении мальформаций, ангиом, опухолей, в том числе осложненных кровоизлиянием (Steineke T.C., Barbery D., 2022). К тому же метод МРТ по продолжительности проведения значительно превышает продолжительность проведения КТ и не рекомендуется для пациентов с боязнью замкнутого пространства, электрокардиостимуляторами, а также магнитными имплантами. При обнаружении ВМК у пациентов молодого возраста не страдающих гипертонической болезнью и не имеющих других факторов риска ГИ, важно проводить КТ-ангиографию, чтобы уточнить причину возникновения гематомы, а также убедиться в наличии или отсутствии аневризм и АВМ (Rindler R.S. et al., 2020). По данным некоторых исследований, сосудистые аномалии становятся причиной ВМК у молодых пациентов в примерно 30% случаев (Romero J.M., Rojas-Serrano L.F., 2023). В случае необнаружения АВМ по данным КТ–ангиографии и, если по данным других обследований подозрения все же остаются, целесообразно провести КТ-ангиографию через 2 недели. При неэффективности применения КТ-ангиографии, а также при подозрении на скрытую АВМ прибегают к методу

рентген-контрастной церебральной ангиографии. Данный метод позволяет изучить состояние позвоночных и внутренних сонных артерий, а также оценить скорость их кровотока.

Потенциально информативным методом функциональной диагностики стволового инсульта может стать регистрация акустических стволовых вызванных потенциалов. Этот метод позволяет определить дислокацию ствола, что может играть решающую роль при выборе тактики лечения (Крылов В.В. и соавт., 2006).

1.3. Методы лечения первичных внутримозговых кровоизлияний

Пациент, перенесший ВМК, нуждается в четко подобранной терапии и реабилитации (Belagaje S.R., 2017). Только 20% из всех пациентов, перенесших ВМК, становятся независимыми в повседневной жизни в течение полугода (de Oliveira Manoel A.L. et al., 2016).

Одним из методов лечения ВМК является консервативная терапия, направленная на коррекцию гипокоагуляции, нормализацию АД, уменьшение отека мозга и снижение риска повторного инсульта (Manno E.M., 2012; Chan S., Hemphill J.C., 2014). Лечение целесообразно начинать еще на догоспитальном этапе. Раннее введение сульфата магния потенциально может оказывать нейропротективный эффект и снижать частоту неблагоприятных исходов ВМК (Saver J.L. et al., 2015). Однако, эти данные не были подтверждены в последующих работах (Пирадов М.А. и соавт., 2015). Ключевое значение придается борьбе с отеком головного мозга, оптимальным является поддержание уровня натрия в крови не ниже 140 ммоль/л (Ohashi S.N. et al., 2023). При нарастании отека применяют гипертонический раствор хлорида натрия и маннитол (Dastur C.K., Yu W., 2017).

Этиотропное лечение должно быть направлено на устранение причин возникновения заболевания, основными из которых являются артериальная гипертензия, постоянный прием антикоагулянтов и амилоидная ангиопатия (Rasool A.H.G. et al., 2004; Kase C.S., Hanley D.F., 2021).

Коррекция АД является как лечебным, так и профилактическим мероприятием в отношении ВМК (Левин О.С., Бриль Е.В., 2016). Исследователи пришли к выводу, что снижение АД в остром периоде ВМК является безопасным, благоприятно влияя на прогноз ВМК (Нифталиев К.С., 2024; Manning L.S., Robinson T.G., 2016, Salvetti M. et al., 2018). Однако, до сих пор остается неясным, влияет ли снижение АД на уменьшение нарастания самой гематомы (Anderson C.S., 2009; Gioia L.C. et al., 2015). Несмотря на это, рекомендовано резкое снижение систолического АД до 140 мм. рт. ст. в острейший период ВМК (Lobanova I., Qureshi A. I., 2018). По другим данным, у пациентов в острейшем периоед ВМК, не страдающих гипертонической болезнью, систолическое АД должны снизить до 160 мм.рт.ст., а диастолическое до 100 мм.рт.ст. (Yamaguchi Y. et al., 2018). У пациентов, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, показатель АД должен составлять 180/105 мм.рт.ст. (Lobanova I., Qureshi A.I., 2018). Интенсивное снижение АД у пациентов после спонтанного ВМК уменьшало риск повторного инсульта (Wang X. et al., 2026). L.S. Manning и соавт. (2016) показали, что снижение АД у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и перенесших ВМК может улучшить исходы (Manning L. S., Robinson T.G., 2016).

Нередко встречаются пациенты, которые при наличии хронического заболевания сердца, тромбозов, вынуждены на постоянной основе принимать антикоагулянты. Прием антикоагулянтов, являясь одной из причин возникновения ВМК, негативно сказывается на последствиях данного заболевания (Le Roux P. et al., 2014). J.C. Purrucker и соавт. (2016) провели исследование, где из 60 выбранных пациентов с ВМК (по шкале Рэнкина 3-6, средний объем гематомы около 30 мл), получавших пероральные антикоагулянты, смертность в течение 90 дней составила около 30 %, а приблизительно 70 % были обречены на неблагоприятный исход. У примерно 20 % от общего количества пациентов наблюдалось увеличение объема гематомы. Это подтверждает то, что прием антикоагулянтов не только является причиной возникновения ВМК, но и способствует ухудшению течения заболевания и неблагоприятному прогнозу (Purrucker J.C. et al., 2016). Лечение ВМК, вызванного приемом антикоагулянтов, проводится с помощью протромбинового

комплекса-4, также применяются другие препараты, такие как свежезамороженная плазма, витамин К (Le Roux P. et al., 2014). H.C. Hanger и соавт. (2013) доказали, что у пациентов с ВМК, постоянно принимавших варфарин, терапия протромбиновым комплексом благоприятно влияла на течение заболевания, что способствовало увеличению выживаемости (Hanger H.C. et al., 2013). Согласно клиническим рекомендациям по геморрагическому инсульту 2025 года, при ВМК рекомендуется отменить антагонисты витамина К и назначить 20 мг витамина К (фитоменадиона) в сочетании с факторами свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации или свежезамороженной плазмы (Клинические рекомендации «Геморрагический инсульт», 2025).

Другой возможной причиной развития ВМК, как было сказано ранее, является амилоидная ангиопатия, характеризующаяся патологическим накоплением бета-амилоида на стенках артерий, чаще в лептоменингеальных и кортикальных, тем самым, способствуя ломкости этих сосудов, что приводит к образованию мелких аневризм и фибриноидного некроза (Добрынина Л.А. и соавт., 2008; Towfighi A., Greenberg S. M., Rosand J., 2005; Mehndiratta P. et al., 2012; Rennert R. C. et al., 2012; Inoue Y. et al., 2021; Magid-Bernstein J. et al., 2022).

В ряде исследований получены результаты, доказывающие развитие кортикальной атрофии у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА), как проявление нейродегенеративного процесса (Fotiadis P. et al., 2016). Другие исследователи описали пожилого пациента с долевой гематомой. После эвакуации гематомы, на следующий день, появилась подкожная гематома. Результаты повторной КТ выявили острую субдуральную гематому, после чего была взята биопсия вокруг гематомы. Заключение биопсии выдало ЦАА. Дополнительно провели гематологическое обследование, по результатам которого был выявлен приобретенный дефицит фактора XIII. Следует предполагать, что ВМК в лобной доле был вызван дефицитом фактора XIII, а ЦАА послужило причиной послеоперационной повторной гематомы (Arishima H. et al., 2017; Ohashi S.N. et al., 2023).

Одним из методов лечения ВМК является хирургическое вмешательство (Крылов В.В. и соавт., 2012). Целесообразно проводить хирургическую операцию в первые трое суток, т.к. это поможет избежать ряд осложнений, при этом снижая риск летального исхода. К тому же по некоторым данным, около 60 % пациентов умирают в первые трое суток (Копать А.А., Семак А.Е., Дукор Д.М., 2003). Однако, не все гематомы подлежат хирургическому лечению. Удалению подлежат гематомы с объемом более 30 $см^3$. Хирургическому вмешательству подлежат и гематомы мозжечка, приводящие к сдавлению ствола, что может способствовать прогрессированию неврологического дефицита. Тем не менее, пациентам преклонного возраста, находящимся в глубокой коме и наличием ВМК в стволе, хирургическое лечение не принесет должного результата (Wilson D., Charidimou A., Werring D.J., 2014). Пациентам с лобарными гематомами и прогрессирующим неврологическим дефицитом предлагается проводить хирургическое вмешательство (Fewel M.E., Thompson B.G., Hoff J.T., 2003). Нередко прибегают к минимально инвазивным методам удаления гематомы, таким как стереотаксическая хирургия и эндоскопическая эвакуация гематомы (Magid-Bernstein J. et al., 2022). Однако эти методы ограничены в использовании и доступны не во всех медицинских организациях (Steineke T.C., Barbery D., 2022).

После завершения лечения ВМК, пациенты могут нуждаться в реабилитационных мероприятиях, направленных на восстановление утраченных навыков и функций. Реабилитация является ключевым этапом постинсультного восстановления. Согласно имеющимся данным, реабилитацию целесообразно начинать через 24-48 часов от момента развития инсульта. К числу реабилитационных методов относятся лечебная физкультура, эрготерапия, логопедическая коррекция и психологическая поддержка (Belagaje S.R., 2017).

1.4. Факторы, ухудшающие исходы внутримозгового кровоизлияния

В настоящее время остается актуальной проблемой изучение факторов, оказывающих негативное влияние на течение ВМК (Witsch J. et al., 2021). По

данным раннее проведенных исследований, особое значение в формировании прогноза ВМК играют объем гематомы, локализация очага, возраст, а также наличие сопутствующей патологии (Nag C. et al., 2012; Forti P. et al., 2016).

Важную роль в формировании негативного прогноза ВМК играет сопутствующая патология. Возраст и сопутствующая патология тесно связаны друг с другом, чем старше человек, тем выше степень коморбидности. Данный эффект реализуется за счет метаболических, структурно-функциональных процессов, что способствует уменьшению упругости и эластичности стенок артерий. Также негативное влияние на состояние стенок сосудов оказывают сопутствующие хронические заболевания, такие как сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца и т.д.

У значительной части пациентов с ВМК развивается дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Основной целью респираторной поддержки у пациентов с ВМК является не только коррекция газообменных нарушений, но и, в первую очередь, защита головного мозга от вторичного повреждения. В.И. Ершов и соавт. (2020) продемонстрировали, что гипоксемия и гипервентиляция ассоциируются с повышенной летальностью у пациентов с инсультом, тяжесть которого по NIHSS составляла более 20, находящихся на ИВЛ (Ершов В.И. и соавт., 2020).

Объем гематомы

Одним из быстрых и точных методов определения наличия гематомы головного мозга является компьютерная томография (КТ). Ключевой характеристикой гематомы является её объем. Существуют несколько формул определения объема гематомы. В 1981 году К. Эриксон и С. Хакансон предложили расчет объема гематомы по формуле эллипсоида:

$$V = \frac{\pi}{6} * A * B * C \quad (1),$$

где A, B, C – диаметры гематомы, π – число равное $\sim$ 3,14. Однако из-за существенных погрешностей, эта формула редко используется. Другая была

предложена М.С. Гринбергом в 2010 году и заключается в половине произведений диаметров на количество срезов:

(V=ABC/2) (2),

где А – наибольший диаметр гематомы, В – тот наибольший диаметр гематомы, который перпендикулярен к А, С – произведение срезов, где видна гематома, на толщину (Webb A.J.S. et al., 2015).

Одним из грозных осложнений ВМК, приводящей к неблагоприятному прогнозу, является увеличение объема гематомы в динамике. На сегодняшний день проводится целый ряд исследований, направленных на поиск методов терапевтического воздействия на данный патологической процесс (Brouwers H.B., Greenberg S.M., 2013).

Увеличение гематомы в динамике

Увеличение гематомы в динамике определяется как значимое возрастание объема ВМК при повторном нейровизуализационном исследовании, выполненном в течение первых 24-48 часов от развития симптомов. В практике лучевой диагностики критериями увеличения ВМК при контрольной нейровизуализации считают либо абсолютный прирост объёма на 6 мл и более, либо относительное увеличение на 33% и более от исходного размера. Дополнительным признаком прогрессирования служит появление свежей крови в желудочках либо нарастание уже имеющегося внутрижелудочкового кровоизлияния. Увеличение объема ВМК происходит не мгновенно и проходит 3 фазы: фаза активного кровотечения, фаза механической диссекции, фаза перигематомного отека (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005). В ходе исследований были выделены основные предикторы увеличения гематомы в динамике. К ним относятся: срок от развития симптомов до первичной нейровизуализации, объём ВМК, данные нативной и контрастной компьютерной томографии, а также антитромботическая и антикоагулянтная терапия до развития ОНМК (Cai J. et al., 2020)

Биологические механизмы, лежащие в основе увеличения ВМК в динамике, до конца не ясны (Cai J. et al., 2020; Lv X.N. et al., 2021). Согласно классическим представлениям, ВМК возникает вследствие разрыва мелкой внутримозговой артерии, стенка которой истончена, как правило, на фоне длительно существующей артериальной гипертензии, либо церебральной амилоидной ангиопатии. Первичное кровотечение формирует очаг гематомы, и у части пациентов её дальнейший рост ограничивается за счёт стабилизации сгустка и тканевого противодавления. Согласно «лавинной модели», расширяющаяся гематома может механически повреждать расположенные рядом ослабленные сосуды, что приводит к вторичным разрывам и ступенчатому нарастанию объёма кровоизлияния. Данные нейровизуализации подтверждают эту гипотезу: неправильная форма гематомы, многофазный характер кровотечения и множественные очаги экстравазации контраста на КТ-ангиографии ассоциируются с продолжающимся кровотечением (Hillal A. et al., 2022). Важная роль в этом процессе отводится также воспалительным механизмам. Было показано, что повышение уровня лейкоцитов и моноцитов в крови сопряжено с увеличением риска увеличения гематомы в динамике, тогда как увеличение числа нейтрофилов, напротив, оказывает защитный эффект, что указывает на неоднозначную роль системного воспаления в данном процессе. Эти данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, продемонстрировавших, что дисфункция эндотелия и действие цитокинов могут повышать хрупкость сосудистой стенки и способствовать повторным кровоизлияниям (Kanazawa M. et al., 2017).

В настоящее время с помощью метода КТ можно не только рассчитать объем гематомы, но и обнаружить признаки, определяющие прогноз ВМК. Для прогнозирования увеличения объема гематомы выделяют симптом «пятна»- «spot sign», который можно обнаружить при проведении компьютерно-томографической ангиографии. (Xu X. et al., 2018). Симптом «пятна» или «точечный признак» представляет собой феномен вытекания контрастного вещества из сосуда в гематому. Согласно данным некоторых авторов, симптом пятна включен в ряд прогностических шкал для ВМК, одной из которых является Spot Sign Score

(Brouwers H.B. et al., 2012). У пациентов с симптомом «пятна» неблагоприятный исход наблюдался в 4 раза выше, чем без симптома «пятна». Дело в том, что КТ-симптом «пятна», увеличивающийся в динамике, может говорить о продолжающемся кровотечении, что напрямую увеличивает объем гематомы, тем самым, ухудшая клиническую картину пациента (Xu X. et al., 2018). В некоторых работах КТ-симптом «пятна» встречается у 23% пациентов и неблагоприятно влияет на исход пациентов, что говорит о его высокой значимости. Несмотря на высокую прогностическую значимость, симптом «пятна» не выявляется у всех пациентов с признаками увеличения гематомы в динамике. Причинами могут быть позднее выполнение КТ-ангиографии, малая скорость кровотечения, гемолиз контраста, наличие коагулопатии (Sporns P.B. et al., 2018).

Нативное КТ также позволяет выявить симптомы высокого риска увеличения ВМК в динамике. К ним относятся неоднородность плотности гематомы (симптомы «чёрной дыры», «водоворота», «смешивания» и гиподенсивные включения), неровность краёв, симптом «островка» и уровень жидкости (Hillal A. et al., 2022).

Симптом «островка». Предполагается, что мелкие изолированные очаги кровоизлияния, видимые на КТ как «островки», отражают множественные разрывы мелких артериол по периферии основной гематомы, что указывает на продолжающееся активное кровотечение (Li Q. et al., 2017). Критерии симптома «островка» включают два варианта: наличие не менее трёх мелких отдельных гематом, не связанных с основным очагом, или не менее четырёх мелких очагов, примыкающих к основной гематоме и имеющих вид «пузырьков» или «ростков» (в отличие от дольчатой формы).

По данным ретроспективного исследования КТ-симптом «островка» продемонстрировал высокую специфичность (98%) и прогностическую ценность положительного результата (93%) при чувствительности 45% и отрицательной прогностической ценности 78% (Li Q. et al., 2017).

К числу таких КТ-симптомов формы, кроме КТ-симптома «островка» относятся симптом «сателлита» и неровность краёв гематомы. Симптом

«сателлита» (от англ. satellite sign) представляет собой наличие одного или нескольких мелких изолированных очагов кровоизлияния (обычно менее 10 мм в диаметре), расположенных в непосредственной близости от основной гематомы и отделённых от неё тонкой прослойкой неизменённой мозговой ткани. Данный признак свидетельствует о множественных разрывах мелких сосудов по периферии основного очага и может отражать продолжающееся активное кровотечение за пределами первичной гематомы. Визуализация сателлитных очагов позволяет предположить нестабильность гемостатического процесса и высокую вероятность дальнейшего увеличения объёма кровоизлияния.

Неровность краёв гематомы (от англ. irregular shape) характеризуется наличием неправильных, мультинодулярных, лопастных или асимметричных контуров кровоизлияния, не сферической или эллипсоидной формы. В отличие от гематом с гладкими ровными краями, неровные контуры указывают на множественные источники вторичного кровотечения по периферии очага, что согласуется с «лавинной» моделью увеличения гематомы в динамике.

Выделяют также ряд КТ-симптомов высокого риска увеличения гематомы в динамике, связанные с плотностью гематомы. Гиподенсивные включения представляют собой участки пониженной или изоденсивной (по сравнению с паренхимой мозга) плотности, расположенные внутри гиперденсивной гематомы. Они отражают наличие несвернувшейся крови или её смешение со сгустком, что указывает на продолжающее кровотечение (Hillal A. et al., 2022). Симптом «водоворота» (от англ. swirl sign) характеризуется наличием внутри гиперденсивной гематомы зон пониженной плотности (или изоденсивных зон в паренхиме) различной формы — округлых, линейных или неправильной формы. Данный признак расценивается как проявление активного кровотечения и несвернувшейся крови в толще уже сформировавшегося сгустка. Оценка симптома проводится качественно без строгого разграничения в ед. Н, что усложняет его воспроизводимость. Симптом «чёрной дыры» (от англ. black hole sign) представляет собой чётко очерченный гиподенсивный участок округлой или овальной формы, полностью заключённый внутри гиперденсивной гематомы и не

сообщающийся с окружающей мозговой тканью. Отличительной особенностью данного симптома является наличие чёткой границы между гиподенсивной зоной и прилежащей частью гематомы, при этом разница плотностей составляет не менее 28 HU. Благодаря строгим критериям оценки симптом «чёрной дыры» обладает высокой специфичностью при прогнозировании увеличения гематомы в динамике (He G.N. et al., 2018). Симптом «смешивания» (от англ. blend sign) диагностируется при наличии в пределах гематомы двух соседствующих зон — относительно гиподенсивной и гиперденсной — с чёткой границей между ними и разницей плотности не менее 18 HU. В отличие от симптома «чёрной дыры», гиподенсивная зона при симптоме «смешивания» не является изолированной и полностью инкапсулированной, а непосредственно прилежит к участку повышенной плотности. Данный признак отражает неравномерное распределение крови разных сроков внутри гематомы (Li Q. et al., 2015).

Уровень жидкости (от англ. fluid level) характеризуется наличием в полости гематомы чёткой горизонтальной границы раздела между двумя слоями различной плотности, что соответствует оседанию форменных элементов крови в нижней части гематомы и образованию более светлой плазмы в верхней. Этот признак свидетельствует о нарушении процессов свёртывания внутри гематомы, обычно встречается при вторичных кровоизлияниях, однако наблюдается редко (в 1–7% случаев) (Hillal A. et al., 2022).

КТ-признаки гетерогенности и неправильной формы гематомы отражают продолжающееся кровотечение и нестабильность сосудистой стенки. Диагностическая ценность данных признаков в повседневной клинической практике требует дальнейшего изучения.

Локализация очага

Структура гематом по локализации очага весьма вариабельна. Так, часть гематомы локализуется в полушариях головного мозга, чаще в базальных ганглиях, реже в таламусе, в мозжечке, в варолиевом мосту и др.

Около половины из всех церебральных гематом локализуются в базальных ганглиях, в основе их развития лежит образование микроаневризм (Бывальцев В.А. и соавт., 2015). По некоторым данным около 12 % всех первичных ВМК возникает в таламусе в результате разрыва восходящих ветвей задней мозговой артерии. B.L. Neisewander и соавт. (2018) провели исследование, в котором выявили, что наихудший прогноз был у пациентов с локализацией гематомы в переднем, медиальном, центральном и глобальном таламических ядрах (Neisewander B.L. et al., 2018). Образованием долевых кровоизлияний служат ветви передней, средней, задней мозговых артерий. Разрыв ветвей базиллярной артерии приводит к кровоизлиянию в варолиев мост. Источником кровоизлияния в мозжечок являются разрыв верхней и передней нижней ветвей базиллярной артерии, а также задней нижней ветви позвоночной артерии.

1.5. Прогнозирование исходов внутримозгового кровоизлияния

Одной из актуальных задач сосудистой неврологии является прогнозирование исходов ОНМК, что позволяет стратифицировать пациентов, для определения оптимальной тактики лечения, а также наметить новые направления для разработки новых методов лечения (Новожилова М.А., Алексеева Т.М., 2010; Witsch J. et al., 2021). Для прогнозирования в первую очередь используются результаты клинического осмотра. Особое значение имеет уровень сознания пациента и тяжесть неврологической симптоматики, поэтому для более правильного прогнозирования исходов используют клинические шкалы. Прогнозирование помогает определить группу пациентов в кратчайшие сроки для более детальной разработки тактики лечения, что играет ключевую роль в выживаемости и снижении смертности, а также, при благоприятном прогнозе – в реабилитации пациентов (Евдокимова О.В. и соавт., 2022).

Одной из широко используемых шкал является Шкала национального института здоровья (NIHSS). Эта шкала используется для оценки тяжести инсульта на основе 15 различных параметров, включая сознание, зрение, слух, речь и

координация движений. На основе этих параметров выставляется общая оценка от 0 до 42 баллов. Значимой шкалой, используемой для оценки степени сознания и тяжести инсульта, является шкала комы Глазго. По этой шкале можно определить открытие глаз, движения, речь. Максимальная оценка составляет 15 б. Наиболее популярной шкалой для оценки функционального состояния пациента является модифицированная шкала Рэнкина, состоящая из шести уровней по нарастающей. Самым высоким уровнем является шестой, означающий смерть пациента. Нередко используется шкала Армстронга, состоящую из шести параметров, с максимальной оценкой в 26 баллов. Следующей шкалой, позволяющей с использованием бальной системы (от 0 до 6) оценить 30-дневный летальный исход, является Шкала ВМК (ICH Score). Согласно данным J.C. Hemphill III и соавт. (2001) вероятность 30-дневной летальности может быть рассчитана исходя из набранных пациентом баллов: 0 баллов – 0%, 1 балл – 13%, 2 балла – 26%, 3 балла – 72%, 4 балла – 97%, 5 баллов – 98-100 %, 6 баллов – 100%. Использование данной простой клинической шкалы позволяет эффективно прогнозировать исходы пациентов с ВМК, однако, она не учитывает КТ-характеристики гематомы, результаты лабораторных исследований (Hemphill III J.C. et al., 2001).

Пациенты, поступившие с дефицитом уровня сознания и выраженным неврологическим дефицитом, имеют более высокий риск летального исхода. Кроме того, повышают риск неблагоприятного исхода прорыв крови в желудочковую систему, дислокационный синдром, множественные гематомы, а также наличие у пациента сахарного диабета, нарушение свертывающей системы крови, женский пол, хроническая почечная недостаточность (Евдокимова О.В. и соавт., 2022).

Не менее важным осложнением, отягощающим течение ВМК, является острая окклюзионная гидроцефалия. Ее причиной служит закупорка ликворопроводящих путей. Чаще всего она возникает при прорыве крови в желудочковую систему (Скворцова В.И., Крылов В.В., 2005). Наиболее эффективное лечение – наружное дренирование желудочков с использованием фибринолитиков, но возможно и консервативное лечение. Согласно данным некоторых авторов, смертность от ВМК при консервативном лечении превышает

показатели при использовании хирургического метода лечения в два раза (Адильбеков Е.Б., 2010). В исследовании, проведенном в Нигерии, было показано, что локализация гематомы не влияет на полугодовой прогноз (Ndubuisi C. et al., 2019).

Более благоприятный прогноз наблюдается у пациентов с малыми гематомами. К тому же пациенты с корковой локализацией гематомы и низким содержанием в крови фибриногена характеризуются лучшей выживаемостью (Castellanos M. et al., 2005). В работах некоторых исследователей были рассмотрены и проанализированы пациенты с ВМК менее 10 мл. В ходе анализа было выявлено, что объем гематомы не увеличивался в динамике, к тому же уменьшалась степень тяжести ОНМК. Это способствовало восстановлению неврологического дефицита в кратчайшие сроки и улучшению качества жизни (Dowlatshahi D. et al., 2011).

Ранее были разработаны прогностические модели для достоверного определения прогноза развития неблагоприятного исхода у пациентов с ВМК в течение 90 дней. Одной из них является модель NAG, которая включает 3 параметра: тяжесть неврологического дефицита, гипергликемию, прием антикоагулянтов (Sakuta K. et al., 2018).

Следующая предикторная модель, основанная на биомаркерах, полученных в условиях приемного отделения стационара, включающая в себя: наличие сахарного диабета, фибрилляции предсердий в анамнезе, лейкоцитоза, гранулоцитоза, гипергликемии, потребность в интубации трахеи, сердечно-легочной реанимации, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, масс-эффекта по данным компьютерной томографии (КТ). Она не предусматривает использование КТ-признаков увеличения гематомы в динамике (Muresan E.M. et al., 2022).

Разработана модель, которая прогнозирует моторные исходы ВМК с помощью МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ). Показатель соотношения фракционной анизотропии на поражённой стороне и непораженной стороне по результатам МРТ в режиме ДВИ достоверно

коррелирует с показателем моторного восстановления после ВМК (Chang M.C., Kwak S.G., Park D., 2021).

Другая модель показывает, что наличие ВМК, возраст, отсутствие работы, мужской пол являются предикторами отдаленной выживаемости после инсульта. Р.А. Зорин и соавт. (2020) предложили способ прогнозирования течения ВМК, где по данным КТ определяют объём и локализацию гематомы, регистрируют электроэнцефалограмму в течение 30 минут, эндогенные слуховые вызванные потенциалы (потенциал Р300), оценивают вариабельность сердечного ритма (Зорин Р.А. и соавт., 2020). На основе выявленных предикторов разработана искусственная нейронная сеть, позволяющая при поступлении пациента распределить его в группу с благоприятным или неблагоприятным исходом ВМК в острый период.

Похожие исследования проводились по прогнозированию исхода острого периода ишемического инсульта. Особое внимание уделялось анализу инструментальных методов, таких как транскраниальная магнитная стимуляция с электромиографией, КТ головного мозга, вызванные потенциалы головного мозга (зрительные, соматосенсорные, когнитивные), а также клинико-лабораторным данным. На основе полученных данных, разрабатывалась математическая модель, позволяющая вычислять вероятность исхода после перенесенного ишемического инсульта (Репина Л.А. и соавт., 2023). Полученные данные демонстрируют, что ряд факторов негативного прогноза ишемического и геморрагического инсульта совпадают, однако есть параметры уникальные для ВМК.

Таким образом, разработан ряд моделей, которые могут использоваться для прогнозирования исходов ВМК, однако, они, как правило, требуют большой объем данных, некоторые из которых недоступны в рамках стандартного обследования и требуют существенных временных затрат (электроэнцефалография, некоторые лабораторные параметры, МР-трактография и др.). Вышеупомянутые шкалы также не учитывают таких характеристик, как гетерогенность и форма гематомы по данным КТ головы, параметров ЭКГ и результатов лабораторной диагностики. Недостаточно данных о возможностях прогнозирования исходов ВМК при COVID-

19. В связи с этим имеется потребность в разработке прогностических моделей для ВМК, в которых использовались бы данные, доступные в рамках стандартного обследования уже на уровне приемного отделения, а также анализ предикторов неблагоприятного исхода при ВМК, ассоциированном с COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ВНУТРИМОЗОВЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены пациенты из Дюртюлинского и Илишевского районов РБ, прикрепленные к ПСО Дюртюлинской ЦРБ с первичным ВМК, которые отвечали критериям включения. В исследование включались пациенты, поступившие в стационар с января 2015 по декабрь 2021 годов. Все клинико-диагностические мероприятия, а также лечение проводили согласно действующему приказу Минздрава России от 15.11.2012 №928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», приказу Минздрава России от 29.12.2012 г. №1692н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение)».

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие геморрагического инсульта по типу первичного ВМК, подтвержденное данными нейровизуализации (КТ);
- поступление в течение первых суток после развития ВМК;
- возраст старше 18 лет.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- вторичные ВМК (вследствие разрыва аневризмы, АВМ, васкулита, передозировки антикоагулянтов, геморрагической трансформации ишемического очага);
- проведение нейрохирургического лечения;
- травматический генез внутричерепного кровоизлияния.

Первичное сосудистое отделение Дюртюлинской ЦРБ обслуживает население г. Дюртюли и Дюртюлинского района, а также Илишевского района

(районный центр - с. Верхнеяркеево) общим населением около 90 тыс. человек. Карта двух районов представлена на рисунке 1.

С 2015 г по 2021 г поступали пациенты из следующих населенных пунктов:

1. г. Дюртюли (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ от 0 – 5 км) - 41 человек;

2. с. Старосултанбеково, с. Такарликово, с. Кушулево Дюртюлинского района (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ от 5- 10 км) - 4 человека;

3. с. Юкаликулево, с. Таймурзино, с. Зейлево, с.Старокангышево Дюртюлинского района (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ от 10- 15 км) - 5 человек;

4. с. Каралачук, с. Староянтузово, с. Каишево, д. Бишнарат, с. Нижнеаташево, с. Исмайлово, д. Баргызбаш, с. Асяново Дюртюлинского района (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ от 15- 20 км) - 16 человек;

5. с. Ярмино, с. Семилетка, с. Зитембяк, с. Ивачево, с. Юсупово, с. Московo, с. Сикаликуль, с. Нижнеманчарово, с. Новокангышево, с. Куккуяново, д. Казы-Ельдяк Дюртюлинского района (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ от 20 до 30 км) - 21 человек.

Пациенты из Илишевского района:

1. с. Лаяшты, с. Ишкарово (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ 20-30км)- 4 человек

2. с. Тазеево, с. Тупеево, д. Аначево, с. Саиткулово, с. Малотазеево, с.Ташкичи (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ 30-40км)- 7 человек;

3. с. Верхнеяркеево, с. Бишкураево, с. Новомедведево, с. Верхнечерекулево, с. Нижнеяркеево, с. Юнны, с. Верхнее Юлдашево (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ 40-50 км) - 20 человек;

4. д. Илишево, с. Рсаево, с. Исанбаево, с. Верхнеманчарово, д. Илякшиде, с. Старотатышево (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ 50-60км)- 10 человек;

5. с. Сынгряново, с. Исаметово, с. Тукай-тамак (расстояние до Дюртюлинской ЦРБ 60-70км) - 4 человека.



Рисунок 1 - Карта Илишевского и Дюртюлинского районов Республики Башкортостан (Масштаб 1:2 500 000)

Маршрутизация пациентов с ВМК включает следующие шаги:

1. Вызов экстренной медицинской помощи. При подозрении на ВМК, пациент (или лица, обнаружившие его) вызывает скорую помощь или экстренную службу по телефону 112 или 911.

2. Экстренная оценка и стабилизация. По прибытии скорой помощи медицинский персонал проводит первичную оценку состояния пациента, при необходимости, принимает меры по стабилизации его состояния. Эти меры включают: обеспечение достаточной оксигенации, контроль артериального давления и других жизненно важных параметров.

3. Транспортировка в специализированный центр: в случае подозрения на ВМК пациент обычно направляется в специализированный центр, где есть возможность проведения дополнительных диагностических и лечебных процедур. Это может быть больница с отделением неврологии или нейрохирургии, где имеются круглосуточные дежурства специалистов и оборудование для лечения инсультов, в нашем случае ПСО районной больницы.

По техническим причинам периодически вводилась временная маршрутизация, когда пациенты с ОНМК из Дюртюлинского и Илишевского районов госпитализировались в другие сосудистые центры, как правило, в Городскую больницу г. Нефтекамска. Пациенты, госпитализированные в другие сосудистые центры, не включались в исследование.

С 2020 года в г. Уфа был развернут госпиталь для пациентов с ОНМК с подозрением на COVID-19. Данный госпиталь обслуживал весь Центральный медицинский округ Республики Башкортостан, включающий районы: Аскинский (население 17 тыс. человек), Балтачевский (население 18 тыс. человек), Бураевский (население 20 тыс. человек), Дюртюлинский (население 60 тыс. человек), Бакалинский (население 24 тыс. человек), Илишевский (население 30 тыс. человек), Краснокамский (население 25 тыс. человек), Татышлинский (население 20 тыс. человек), Шаранский (население 20 тыс. человек), Янаульский (население 25 тыс. человек).

Маршрутизация пациентов с ВМК с подозрением на COVID-19 включает следующие шаги:

1. Вызов экстренной медицинской помощи. При подозрении на ВМК, пациент (или лица, обнаружившие его) вызывает скорую помощь или экстренную службу по телефону 112 или 911.

2. Экстренная оценка и стабилизация. По прибытии скорой помощи медицинский персонал проводит первичную оценку состояния пациента, при необходимости, принимает меры по стабилизации его состояния. Эти меры включают: обеспечение достаточной оксигенации, контроль артериального давления, измерение температуры и других жизненно важных параметров.

3. Транспортировка в специализированный центр: в случае подозрения на ВМК и COVID-19, пациент направляется в специализированный центр согласно маршрутизации, где есть возможность проведения дополнительных диагностических и лечебных процедур, в данном случае Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан ГКБ № 18 г. Уфы.

2.2. Методы исследования пациентов

При поступлении все пациенты были осмотрены врачом-неврологом, которым оценивался уровень сознания по шкале комы Глазго, производился сбор анамнеза, жалоб, беседа с фельдшером скорой медицинской помощи, доставившей пациента, а также с родственниками пациентов. Уточнялись причины и обстоятельства произошедшей накануне сосудистой катастрофы. Всем пациентам при поступлении регистрировалось АД до проведения интенсивной терапии. В ходе неврологического осмотра состояние пациента оценивалось по шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS), а также по индексу мобильности Ривермид (Rivermead mobility index) (Евдокимова О. В. и соавт., 2022).

Согласно вышеупомянутому приказу Минздрава России от 15.11.2012 №928н, приказу Минздрава России от 29.12.2012 г. №1692н, проводились лабораторные исследования в первые 20 мин от момента поступления: клинический (общий) анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи.

Общий анализ крови проводился на аппарате фирмы Beckman Coulter UniCel D x H 800 Coulter Cellular Analysis System. В рамках ОАК оценивали показатели как: эритроциты, средний объем эритроцитов (MCV), HGB, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты (MPV/PLT), соотношение произведения нейтрофилов и тромбоцитов на лимфоциты (NEUxPLT/LYM), моноциты, PLT, соотношение тромбоцитов на лимфоциты (PLT/LYM), соотношение нейтрофилов на лимфоциты (NEU/LYM). Данные показатели объединялись в три основные группы: эритроцитарные показатели, лейкоцитарные показатели и тромбоцитарные показатели.

Эритроцитарные показатели:

Уровень гемоглобина (HGB) – это протеин, обеспечивающий транспорт кислорода в организме.

Эритроциты – количество красных кровяных клеток. Изменение числа эритроцитов может указывать о различных патологических состояниях, в том числе анемию.

Тромбоциты – это клетки крови, которые играют важную роль в процессе свертывания крови (Сачилович Д.С. и соавт., 2018).

СОЭ измерялось на отдельном аппарате фирмы VES matic CUBE 80.

Средний объем эритроцитов (MCV)- средний размер эритроцитов, измеряемый в фемтолитрах. Референсные значения составляют 80-100 фемтолитров и называются нормоцитами. Значения ниже 80 фемтолитров называются микроцитами, а выше 100 фемтолитров – макроцитами. Изменения MCV могут служить диагностическим признаком различных анемий, а также нарушений водно-электролитного баланса (Fonseca A.C., 2021). Показатель MPV/PLT может рассматриваться как фактор риска при тяжелых состояниях, включая ВМК.

Биохимический анализ крови проводился на аппарате фирмы Beckman Coulter D x C 700 AU. В биохимическом анализе крови учитывали следующие показатели: общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, натрий, калий.

В ходе биохимического анализа крови измерялись следующие параметры:

- Определение уровня глюкозы в крови является базовым скрининговым методом диагностики нарушения углеводного обмена, а именно сахарного диабета.
- Оценка уровня общего белка в крови и альбумина используется для характеристики белок-синтетической функции печени. Индикаторные ферменты, такие как аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза могут выступать маркерами повреждения паренхимы печени.
- Исследование показателей липидного обмена (общего холестерина и триглицеридов, ЛПНП) играют существенную роль в развитии атеросклероза и могут рассматриваться как независимые предикторы кардиоваскулярной патологии.

- Определение концентрации электролитов: натрий, калий, хлор. Данные параметры обеспечивают регуляцию осмотического давления, поддержания кислотно-основного состояния и трансмембранного потенциала клеток.

По данным коагулограммы определяли протромбиновый индекс (PTI), международное нормализованное отношение.

В коагулологические исследования включали:

Время кровотечения: этот тест оценивает способность тромбоцитов образовывать первичную гемостатическую пробку и остановливать кровотечение при повреждении сосуда. Протромбиновое время (ПТВ): время, необходимое для образования тромба после активации факторов протромбинового комплекса, характеризует внешний путь свертывания крови. Международное нормализованное отношение (МНО): это нормализованный показатель, производный от ПТВ, используемый для стандартизации результатов и контроля антикоагулянтной терапии, например, при приеме варфарина. Частичное тромбопластиновое время (ЧТВ): этот тест оценивает внутренний путь свертывания крови и позволяет выявить дефицит плазменных факторов коагуляции. Фибриноген: определение концентрации фибриногена, основного белка, плазмы крови, необходимого для образования фибринового сгустка.

При поступлении в течение первых 40 мин всем пациентам проводили нейровизуализацию с помощью компьютерного томографа компании «Canon» Aquilion Lightning CT Scanner TSX-036A, далее результат передавался врачу-неврологу. КТ-скан помогает определить тип и местонахождение гематомы, а также оценить его размеры и объем. Эти данные могут быть важными для принятия решений о дальнейшем лечении, включая возможность хирургического вмешательства.

Оценивались: объем и локализация гематомы, признаки увеличения гематомы в динамике и внутрижелудочкового кровоизлияния при наличии, признаки церебральной атрофии (корковой и центральной) (Хайруллин А.Т. и соавт., 2024).

После того, как произошло ВМК в первые часы формируется образование в виде сгустка крови с плотностью 55-90 в ед. Н., такая плотность может колебаться в острейшей и в острой стадии ВМК. Далее происходит постепенное снижение плотности очага от 40 до 70 ед. Н., что соответствует ранней подострой стадии. Затем в поздней подострой стадии плотность может меняться от 15 до 30 ед. Н, а через 30 дней и более составлять менее 15 ед. Н. Это необходимо для определения стадии ВМК, при инсульте с неизвестным началом и при отсутствии информации о ранее перенесенном ВМК.

При оценке церебральной атрофии определяли центральную и кортикальную атрофии, степень выраженности обозначали от 0 до 2, где 0 – нет атрофии, 1– умеренно-выраженная атрофия, 2 – выраженная атрофия. Лейкоареоз (передний, задний) оценивался от 0 до 2, где 0 – отсутствие лейкоареоза, 1 – лейкоареоз, ограничен областью, прилегающей к желудочкам; 2 – лейкоареоз, охватывающий всю область от бокового желудочка до коры головного мозга (Хайруллин А.Т. и соавт., 2024).

Симптомы высокого риска увеличения гематомы в динамике представляют собой КТ-признаки гематомы, которые уже на раннем этапе помогают выявить пациентов, относящихся к группе риска неблагоприятного исхода первичного ВМК. К ним относятся маркеры плотности (симптомы «черной дыры», «водоворота», «смешивания», «уровень жидкости», «гиподенсивные очаги», «гетерогенная плотность»), а также маркеры формы (симптомы «островка», «сателита», «неправильная форма»).

Маркеры плотности:

Симптом «черной дыры» – это область сниженной плотности, окруженная областью повышенной плотности, имеющая определенные границы, разностью более 28HU (Рисунок 4). По некоторым данным симптом «черной дыры» встречается от 14 до 30% случаев от всех КТ-признаков увеличения гематомы в динамике и является лучшим прогностическим маркером неблагоприятного исхода первичного ВМК (Li Q. et al., 2016; 2018).

Симптом «водоворота», который представляет собой область сниженной или нормальной плотности внутри гематомы различной формы. Данный признак может являться предиктором неблагоприятного исхода первичного ВМК (Рисунок 3).

Симптом «смешивания». Данный признак представляет собой область со сниженной плотностью соприкасающаяся, но не окруженная с областью повышенной плотностью с разницей более 18 HU (Рисунок 5).

Уровень жидкости – наличие минимум одной области сниженной плотности выше и минимум 1 области повышенной плотности относительно ткани мозга ниже четкой линии разделения, вне зависимости от ее разделения.

Гиподенсивные очаги – область тканевой или ликворной плотности в гематоме с четкими или размытыми краями. Гетерогенность гематомы представляет собой область 2 и более очагов сниженной плотности внутри гематомы. Данные признаки могут играть важную роль в негативном прогнозе первичного ВМК.

Гетерогенная плотность – более трех очагов сниженной плотности в области гематомы.

Маркеры формы:

Небольшие 3 и более гематомы, не соприкасающиеся с основной гематомой, характеризуют симптом «островка» (Рисунок 2). По некоторым исследованиям, данный симптом является одним из наиболее специфичных признаков увеличения гематомы в динамике и может встречаться от 20 до 50% (Li Q. et al., 2017).

Симптом сателлита – гематома, диаметром менее 10 мм, удаленная от основной гематомы на не более 20 мм.

Неправильная форма – 2 участка гематомы с неровными контурами, связанные или отделенные от краев гематомы (Li Q. et al., 2017).

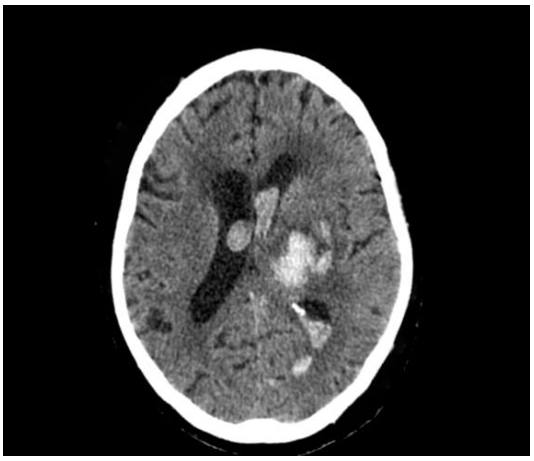


Рисунок 2 – Симптом «островка»

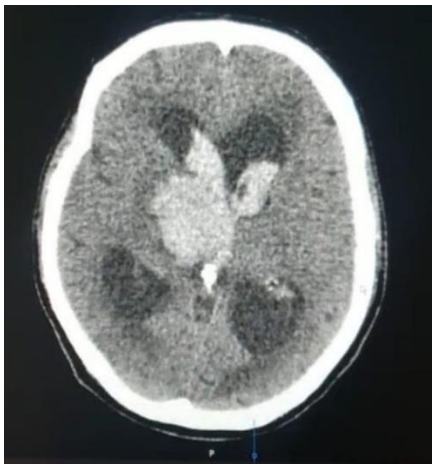


Рисунок 3 – Симптом «водоворота»

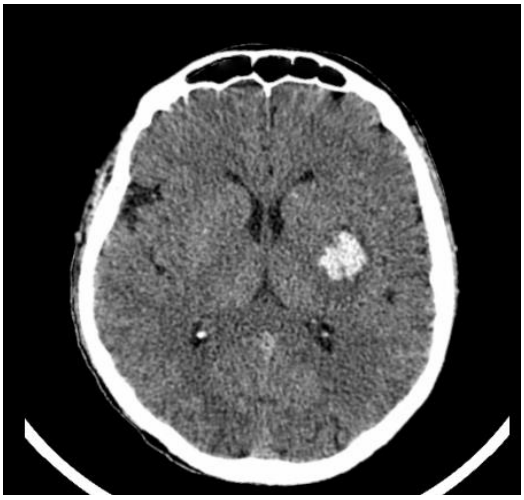


Рисунок 4 – Симптом «черной дыры»

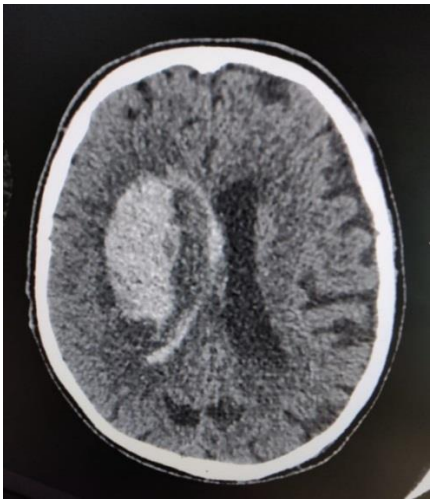


Рисунок 5 – Симптом «смешивания»

Инструментальная диагностика включала также ЭКГ, которая представляет собой метод записи и анализа электрической активности сердца. Он используется для оценки работы сердечной мышцы, обнаружения аномалий ритма и выявления других сердечных патологий.

При поступлении, а также при необходимости в стационаре всем пациентам с первичным ВМК согласно существующему стандарту и порядку оказания специализированной медицинской помощи при ОНМК проводилась стандартная 12-канальная ЭКГ.

Использовался ЭКГ-аппарат фирмы AXYON, состоящий из регистрирующего устройства, гальванометра, усилителя, переключателя отведений, а также бумажной ленты. Лежачему пациенту накладывали 12

электродов, согласно общепринятым ориентирам: красный провод- к правой руке, желтый провод – к левой руке, зеленый провод - к левой ноге, черный провод (заземление)- к правой ноге. Остальные провода – к грудному электроду. Грудные отведения распределяются следующим образом: V1 – в IV межреберье около правого края грудины, V2 – в IV межреберье около левого края грудины, V3 – в половине расстояния между V1 и V2; V4 – в V межреберье по среднеключичной линии, V5- в V межреберье по передней подмышечной линии, V6 – в V межреберье по средней подмышечной линии. Также имеются дополнительные грудные отведения: V7 – в V межреберье по задней подмышечной линии, V8 – в V межреберье по средней лопаточной линии, V9 – в V межреберье по околопозвоночной линии. Однако дополнительные грудные отведения в клинической практике встречаются нечасто и в нашем исследовании они не использовались. Продолжительность регистрации ЭКГ занимала 5-7 мин.

Регистрировались такие показатели, как: длительность и амплитуда зубцов P, R, T, частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный ритм, положение электрической оси сердца, длительность комплекса QRS, наличие его фрагментации, длительность интервалов PQ, QT, ST, RR, TP, а также экстрасистолы (предсердные и желудочковые), рубцовые изменения и дополнительные зубцы при наличии.

Производился расчет корригированного интервала QT (QTc) по формуле Базетта, при 60> ЧСС >100 в 1 мин по формуле Саги (Framingham). Дополнительно регистрировались клинико-демографические показатели, такие как: пол, возраст пациента, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, степень инвалидизации - по шкале mRS, вероятность летального исхода в течение 30 сут. оценивали с помощью Шкалы ICH (Intracerebral Hemorrhage Score). Шкала ICH включает пять компонентов (уровень сознания по ШКГ, объем гематомы, наличие внутрижелудочкового кровоизлияния, инфратенториальная локализация кровоизлияния, возраст пациента), каждый из которых оценивается в 0 - 2 балла. Суммарный балл по шкале ICH варьирует от 0 до 6, чем выше балл, тем выше риск летальности (Hemphill III J.C. et al., 2001).

Зубцы на ЭКГ представляют собой графические отображения электрической активности сердца во время его сокращений. На ЭКГ можно наблюдать несколько основных зубцов, каждый из которых соответствует определенному электрическому событию в сердце.

Р-зубец отражает деполяризацию предсердий (сокращение атрий), обычно имеет небольшую амплитуду – 0,2 мВ и короткую длительность – до 0,1 с. Интервал P-Q от 0,1 до 0,2 с – показывает деполяризацию предсердий.

QRS-комплекс состоит из трех основных компонентов – Q, R и S зубцов, отражает деполяризацию желудочков (сокращение желудочков). QRS-комплекс является самым мощным и широким зубцом на ЭКГ.

Т-зубец. Отражает реполяризацию желудочков (восстановление их электрического потенциала после сокращения), обычно имеет положительную полярность и следует за QRS-комплексом. Интервал Q-T зависит от частоты сердечных сокращений и соответствует электрической систоле желудочков - максимальное нормальное значение может достигать 0,4 с. Укорочение интервала наблюдается при заболеваниях центральной нервной системы (инсульт), при гипокальциемии, а также при заболеваниях сердца.

Для определения точности интервала Q-T использовали формулу Базетта:

$$Q\text{-}T_{(R)} = \frac{Q-T(\text{измеренный})}{\sqrt{R}-R(\text{измеренный})} \quad (3)$$

U-зубец. Маленький зубец, который не всегда присутствует на ЭКГ. Если присутствует, то обычно следует за Т-зубцом и предположительно отражает задержку реполяризации миокарда. Он может встречаться при церебральной патологии. В нашем исследовании он не встречался. Интервал Т-Р показывает состояние миокарда в покое.

Дополнительно в исследование были включены пациенты, поступившие в инфекционный госпиталь г. Уфа с диагнозом ВМК с положительным ПЦР тестом на SARS-Cov-2 с января 2020 г. по январь 2021г.

Регистрировали клинико-демографические показатели: пол, возраст, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, степень инвалидизации по mRS, тяжесть течения COVID-19, длительность пребывания на ИВЛ, а также результаты КТ. Всем пациентам при поступлении производили забор крови для оценки результатов общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы. Оценивали соотношения NEU/LYM, индекс NEU*PLT/LYM, соотношение PLT/LYM. В биохимическом анализе крови определяли уровни общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, общего билирубина, С-реактивного белка. В коагулологическом исследовании оценивали уровни АПТВ, МНО, ПТИ.

2.3. Статистическая обработка данных

Сбор данных и их систематизация проводилась с помощью программного продукта Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Математическая модель была разработана с использованием программной среды R. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Для анализа использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1; Q3). Для графического представления данных использовали Microsoft Excel 2019, с помощью которого строили столбиковые и круговые диаграммы, отражающие распределение пациентов по различным группам.

Сравнительный анализ количественных данных проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для учёта множественных сравнений применяли поправку Бонферрони, статистически значимыми считали различия при скорректированном $p < 0{,}05$. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Независимые предикторы неблагоприятного исхода первичного ВМК определяли с помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа, перед проведением которого проводилась логарифмическая нормализация

данных. В качестве независимых переменных в него были включены параметры, продемонстрировавшие свою значимость по результатам сравнительного анализа пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами. Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая разработанной моделью, оценивалась по показателю коэффициента детерминации (коэффициент Наделькеркеса). При выявлении корреляционной связи (коллинеарности) между независимыми переменными в анализ включалась только одна переменная. Для оценки дискриминационной способности логистической регрессионной модели был проведен ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Качество модели считали удовлетворительным при AUC> 0,7, хорошим при AUC> 0.8 и отличным при AUC> 0,9.

Для выявления независимых предикторов неблагоприятного исхода первичного ВМК, ассоциированного с COVID-19, был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с одновременным включением всех переменных. Независимыми переменными считали те значения, которые статистически значимо отличались по результатам унивариантного анализа у пациентов с разными исходами. За зависимую переменную принимали - летальный исход в течение 30 дней.

Для создания математической модели использовали R для статистической обработки данных. Первый этап представлял собой построение унивариантной модели с рассмотрением одного фактора, влияющего на исход первичного ВМК в течение 90 дней. При статистически значимом результате при $p<0,1$, данный фактор учитывали при построении мультифакторной модели. На втором этапе происходило построение мультифакторной модели, в которой учитывались факторы, отобранные на первом этапе. При условии, если фактор оказывался статистически незначимым ($p>0,05$), следовало исключение данного фактора из группы, с дальнейшим перестроением модели. Следовательно, достоверность результатов достигалась при $p <0,05$. На третьем этапе проводился мониторинг качества мультифакторной модели при помощи коэффициента Макфаддена, стремящегося к 1, объясняющего вероятность неблагоприятного исхода

первичного ВМК с использованием отобранных факторов, и LR-теста, где считалось подтверждение данной модели при отклонении нулевой гипотезы при $p<0,05$. Реальные и расчётные значения проверяли при помощи критерия Хосмера-Лемешова, где находили подтверждение при $p>0,1$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

Всего с 2015 по 2021 годы в ПСО Дюртюлинской ЦРБ поступили 157 пациентов с ВМК. Летальный исход в течение 30 суток был зарегистрирован в 26 (16,5%) из 157 случаев ВМК, поступивших в ПСО за период набора в исследование. Восемь пациентов с летальным исходом не были включены в анализ, в связи с тем, что они подпадали под критерии невключения, в частности, 2 (1,3%) пациентов умерли после оперативного вмешательства, у 1 (0,6%) пациента ВМК носило вторичный характер, у 1 (0,6%) пациента гематома сформировалась в рамках геморрагической трансформации ишемического инсульта, у 1 (0,6%) пациента было зарегистрировано кровоизлияние в опухоль, 3 (1,9%) пациентов с ВМК, были доставлены через более чем сутки после развития инсульта. За период наблюдения 11 пациентам было проведено нейрохирургическое лечение. Они были исключены из исследования. Учитывая относительно низкие показатели летальности от ВМК в ПСО Дюртюлинской ЦРБ были проанализированы данные по смертности населения по Илишевскому и Дюртюлинскому районам РБ за период с 2015 по 2021 гг. Ежегодно регистрировалось от 1 до 4 случаев смерти пациентов вне стационара от «других болезней нервной системы» (коды МКБ-10 G90-99). В эту категорию, как правило, попадают пациенты, ранее не страдавшие от болезней нервной системы и других заболеваний, которые потенциально могут привести к смерти (злокачественные новообразования, туберкулез, перелом шейки бедра и проч.), среди которых, вероятно, были пациенты с ВМК. Также за этот период были случаи смерти на дому пациентов с сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертензией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Единичные летальные исходы были зарегистрированы среди пациентов с ВМК, направленных в другие ПСО и региональные сосудистые центры на время неисправности КТ-оборудования в Дюртюлинской ЦРБ. Они не включались в анализ. Эти данные

позволяют предположить, что истинная летальность при ВМК в названных районах была выше, чем 16,5% и существенно не отличалась от цифр по республике в целом (Рахматуллин А.Р. и соавт., 2025).

В итоге из 157 случаев первичное ВМК было диагностировано у 131 человека (83,4%), из них у 68 мужчин и 63 женщин. Медиана возраста составила 66 (65,75;14,1) лет. По социальному статусу количество работающих пациентов было 37 человек (28,2%), неработающих – 94 человека (71,8%). По семейному статусу число лиц, состоящих в браке, составило 101 человек (77%), не состоящих в браке - 30 человек (23%). Медиана тяжести инсульта по шкале NIHSS равнялась 15 (15,13;9,3) баллам; по шкале mRS – 4 (3-5) баллам. По локализации гематом распределение было следующим: в левом полушарии – у 67 пациентов (51%), в правом полушарии – у 55 пациентов (42%), у 7 пациентов (5,5%) – в мозжечке, у 2 пациентов (1,5%) – в стволе (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-демографические характеристики пациентов, набранных в исследование

Параметры	Показатели (n=131)
Пол (м/ж (%))	68(51,9)/63(48,1)
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	66 (54,75;80,1)
Социальный статус (работает/не работает) (%)	37(28,2)/94(71,8)
Семейный статус (женат (замужем)/не женат (не замужем)) (%)	101 (77)/30(23)
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы, Me (Q1; Q3)	15 (8;22)
Функциональные возможности по mRS, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (3;5)
Локализация гематомы, мозжечок/ствол/правое полушарие/ левое полушарие (%)	7(5,5)/2 (1,5)/55 (42)/67 (51)

Примечание: NIHSS - Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль).

Большинство пациентов поступали в приемный покой Дюртюлинской ЦРБ по линии скорой медицинской помощи в сопровождении фельдшера, в единичных случаях – путем самообращения. В машине скорой медицинской помощи проводилась поддержание витальных функций пациента. По прибытии в приемный покой пациент передавался врачу-неврологу в будние дни, дежурному врачу-неврологу в выходные дни и в нерабочее время. Почти четверть пациентов 31 (24%), госпитализированных в ПСО поступили в выходные дни, а 100 (76%) пациентов в будние дни (Рисунок 7).

У пациентов с первичным ВМК клиническая картина была разнообразна, доминирал общемозговой – 120 (92%), менингеальный синдромы – 107 (82%), а также центральный гемипарез – 117 (89%); реже встречалась гемиатаксия 3 (2%), бульбарные нарушения 3 (2%), центральный прозопарез 5 (4%). Особенности неврологической картины пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Особенности неврологической симптоматики у пациентов с первичным внутримозговым кровоизлиянием

Синдромы	Показатели, n=131
Общемозговой синдром, n (%)	120 (92%)
Менингеальный синдром, n (%)	107 (82%)
Судорожный синдром, n (%)	20 (15%)
Центральный гемипарез, n (%)	117 (89%)
Гемигипестезия, n (%)	61(47%)
Гемиатаксия, n (%)	3 (2%)
Бульбарные нарушения, n (%)	3(2%)
Центральный прозопарез, n (%)	5 (4%)
Моторная афазия, n (%)	15 (12%)
Сенсорная афазия, n (%)	14 (11%)
Психоорганический синдром, n (%)	17 (13%)

Проводилась оценка гематомы по данным нейровизуализации. Прорыв крови в желудочковую систему наблюдался у 32 пациентов (24,4%). По локализации гематом распределение было следующим: в левом полушарии – у 67 пациентов (51%), в правом полушарии – у 55 пациентов (42%), у 7 пациентов (5,5%) – в мозжечке, у 2 пациентов (1,5%) – в стволе (Рисунок 8).

Оценка коморбидности показала, что у пациентов с ВМК чаще всего встречалась гипертоническая болезнь - у 131 человека (100%), далее по частоте встречаемости шла ишемическая болезнь сердца - у 32 человек (24,4%), сахарный диабет 2 типа - у 15 человек (11,4%), фибрилляция предсердий у 6 человек (4,5%) (Рисунок 6). Средняя длительность пребывания в стационаре составила 17,5 дня.

Из 157 случаев ВМК, поступивших в ПСО за период с 2015 по 2021гг., летальный исход в течение 30 и 90 суток был зарегистрирован у 26 (16,5%) пациентов, 8 пациентов с летальным исходом не были включены в анализ, в связи с тем, что они подпадали под критерии невключения, в частности: 2 (1,3%) пациента умерли после оперативного вмешательства, 1(0,6%) пациент ВМК носило вторичный характер, 1(0,6%) пациент – гематома сформировалась в рамках геморрагической трансформации ишемического инсульта, 1(0,6%) пациент − было зарегистрировано кровоизлияние в опухоль, 3(1,9%) пациентов с ВМК, были доставлены через более чем сутки после развития инсульта.

В анализ были включены 18 (13,7%) пациентов с летальным исходом из 131 случая, 7 случаев – в течение 30 дней и 11– в период с 31 по 90 день с момента развития ОНМК. Согласно NIHSS при поступлении у 20 (15%) пациентов наблюдались легкие нарушения, у 22 (17%) пациентов составляли нарушения средней степени, 11 (8%) пациентов – тяжелые и 78 (60%) –тяжелейший неврологический дефицит. Оценка функциональной независимости по шкале Рэнкина на момент госпитализации показала, что 10% – имели незначительные нарушения (1-2б), тогда как 90% – выраженные нарушения (3б и более).

При выписке среди выживших пациентов через 30 дней после ВМК отмечался хороший функциональный исход по шкале Рэнкина (1-2 балла) у 63 пациентов (50,8%), 3 балла и более – у 61 пациента (49,2%). Через 90 дней

показатель 1-2 балла был у 67 пациентов (59,3%), 3 балла и более – у 46 пациентов (40,7%) (Рисунок 11).

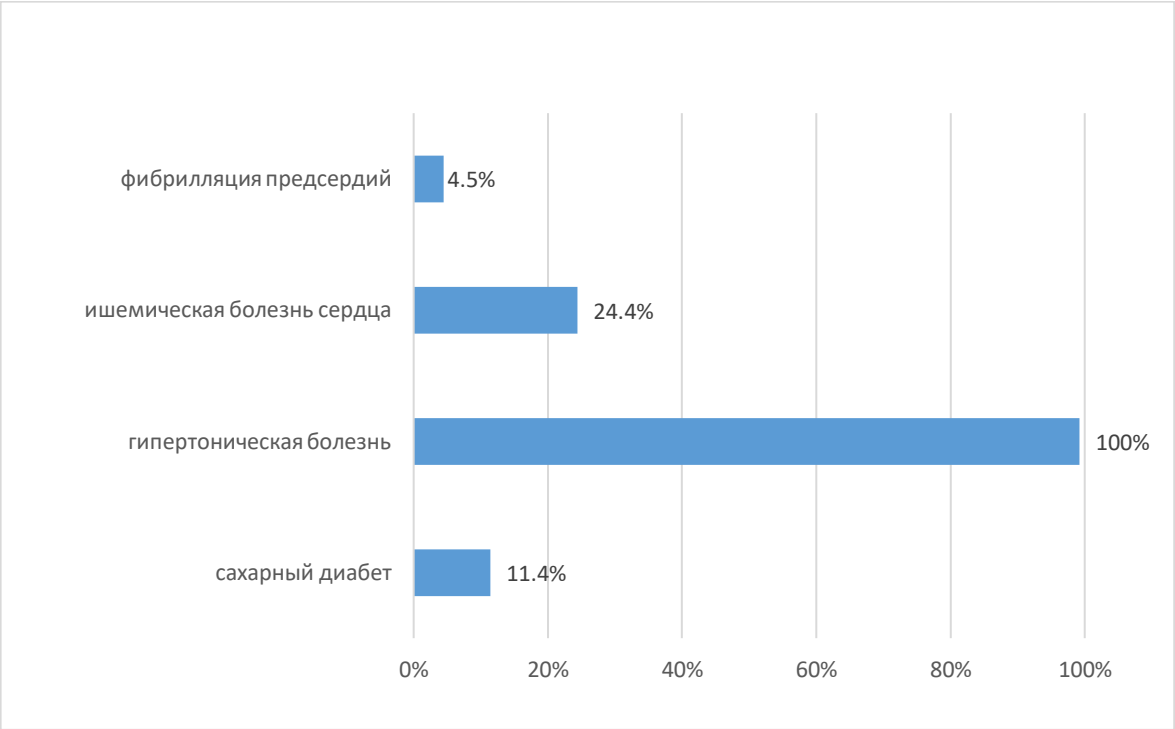


Рисунок 6 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, набранных в исследование

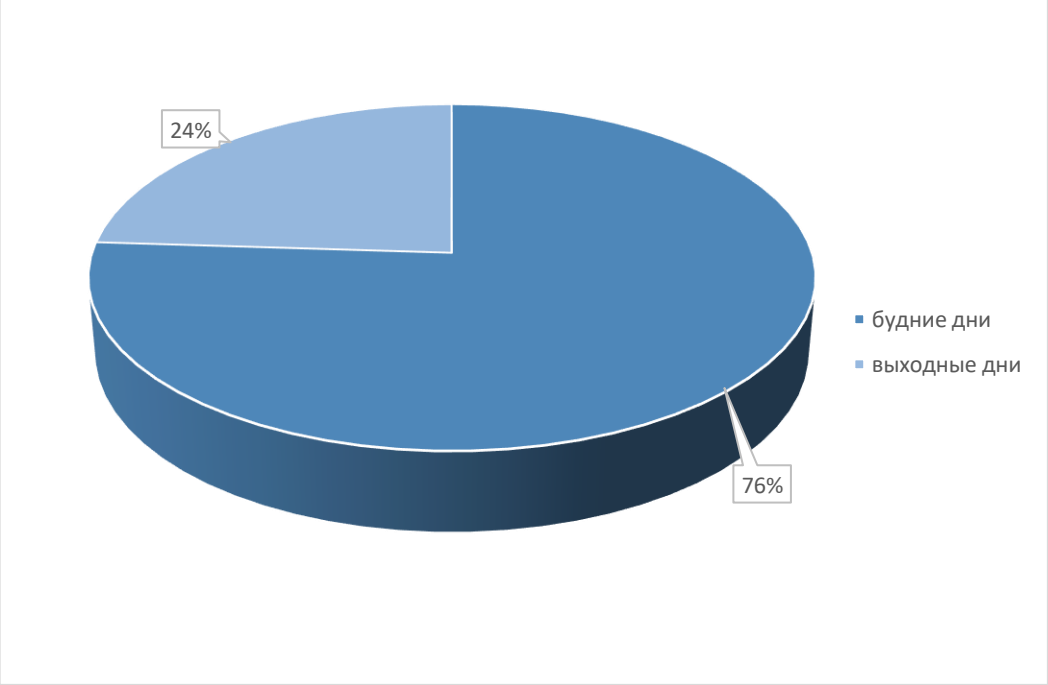


Рисунок 7 – Распределение по дням недели пациентов при поступлении

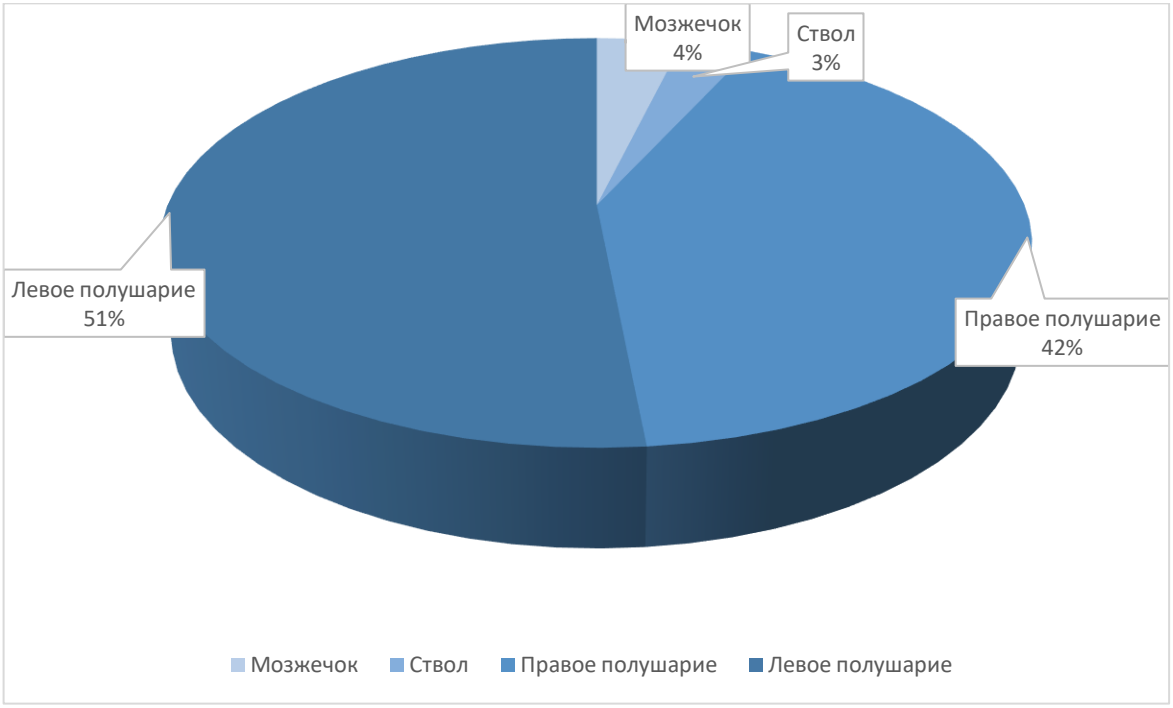


Рисунок 8 – Распределение пациентов по локализации гематом

По объему гематомы преобладали пациенты с гематомами малых размеров - до 20 мл (87%), большие гематомы (более 50 мл) отмечались в 7% случаев, средние по объему гематомы (от 20 до 50 мл) наблюдались в 6% случаев (Рисунок 9).

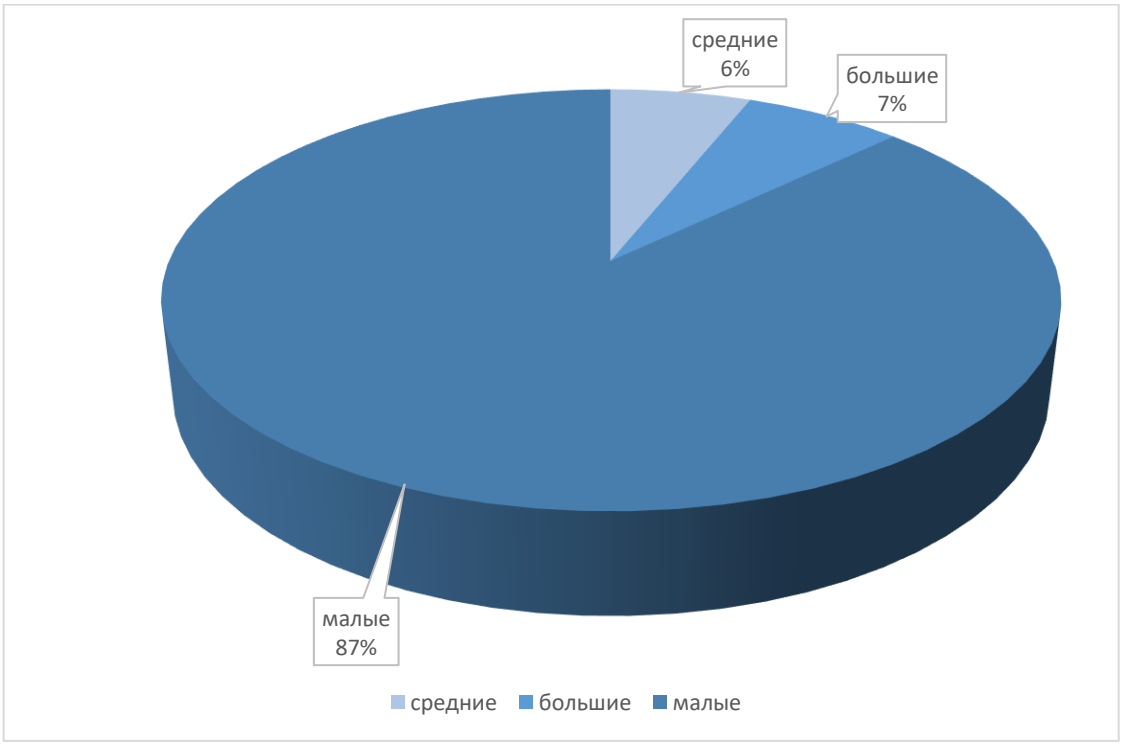


Рисунок 9 – Распределение пациентов по объему гематомы

КТ-признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике были выявлены у 31 пациента (23,6%). Чаще всего встречался симптом «островка» - у 26 пациентов из 31 (83,8%), другие симптомы: черной дыры, водоворота, смешивания – у 5 пациентов (16,2%) (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Структура КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике

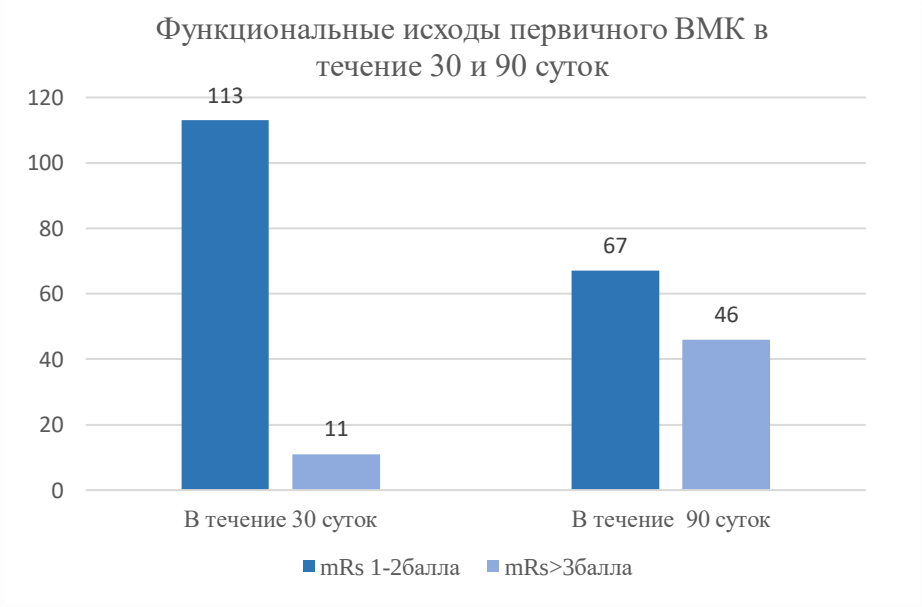


Рисунок 11 – Функциональные исходы первичного ВМК в течении 30 и 90 суток

3.2. Предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

3.2.1. Клинико-демографические и организационные предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

Для уточнения прогностической роли клинико-демографических и организационных факторов в отношении функционального исхода первичного ВМК в течение 30 и 90 суток был проведен сравнительный анализ названных факторов в двух группах. На первом этапе были проанализированы данные 124 человек (Таблица 3).

Таблица 3 - Результаты сравнительного анализа клинико-демографических и организационных показателей у пациентов с различными функциональными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом mRs (0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом mRs (3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Клинико-демографические показатели			
возраст, годы, Me (Q1; Q3)	70 (64,6;76,0)	75 (67,8;82,2)	<0,001
Пол (мужской/женский)	33/30	30/31	0,2
Социальный статус (работает/ не работает) (%)	19(29,8)/ 44(70,2)	14(23,2)/ 47(76,8)	0,1

Продолжение таблицы 3

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом mRs (0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом mRs (3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Семейный статус (женат (замужем)/не женат (не замужем)) (%)	47 (74,6)/16(25,4)	42(69,7)/19(30,3)	0,2
тяжесть инсульта по NIHSS, баллы, Me (Q1; Q3)	14 (10,5;18,7)	22 (11,8;31,2)	0,005
функциональные возможности по mRS, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (4;5)	5(5;5)	0,001
День поступления (количество пациентов в выходные дни /будние дни)	36/77	3 /8	0,1
Время поступления (рабочие часы/нерабочие часы), Me (Q1; Q3)	0 (0;1)	0 (0;1)	0,5
Расстояние до ПСО, км, Me (Q1; Q3)	21(4;31)	22(4;45)	0,9

Примечание: NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS – модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПСО – первичное сосудистое отделение.

Сравнительный анализ показал, что пациенты с неблагоприятным функциональным исходом в течение 30 суток были старше, у них был более выраженный неврологический дефицит по шкале NIHSS и более выраженные функциональные ограничения по mRS при поступлении. В тоже время, различий в

социальном статусе, семейном положении пациентов, а также в расстоянии места жительства от ПСО и дня недели поступления выявлено не было. Сравнительный анализ показателей АД при поступлении в стационар у пациентов с благоприятным и неблагоприятным функциональными исходами через 30 сут. не выявил достоверных различий: АД сист. 160 (150;180) и 170 (150;180) мм.рт.ст, p=0,1, АД диаст. 100 (90;100) и 100 (85;100) мм.рт.ст, p=0,2, соответственно.

Таблица 4 - Результаты сравнительного анализа клинико-демографических показателей у пациентов с функциональным исходом первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом mRs (0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом mRs (3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
Клинико-демографические показатели			
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	70 (64,6;76,0)	75 (67,8;82,2)	<0,001
Пол (мужской/женский)	39/28	20/26	0,2
Социальный статус (работает/не работает) (%)	17(26,1)/ 50 (73,9)	17(37,8)/ 29(62,2)	0,1
Семейный статус (женат (замужем)/не женат (не замужем)) (%)	48 (72,3)/19(27,7)	31 (67,6)/15(32,4)	0,3
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы, Me (Q1; Q3)	12 (10,4;16,7)	20 (10,0;30,2)	0,005
Функциональные возможности по mRS, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (4;5)	5(5;5)	0,001

Продолжение таблицы 4

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом mRs (0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом mRs (3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
День поступления (количество пациентов в выходные дни /будние дни)	21/46	12/34	0,1
Время поступления (рабочие часы/нерабочие часы), Me (Q1; Q3)	0 (0;1)	0 (0;1)	0,4
Расстояние до ПСО, км, Me (Q1; Q3)	21(4;31)	22(4;45)	0,9

Примечание: NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS – модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПСО – первичное сосудистое отделение.

На втором этапе были проанализированы данные 113 человек, выживших в течение 90 суток после инсульта, в связи с исключением пациентов, умерших в течение данного периода (Таблица 4). Сравнительный анализ дал результаты аналогичные тем, что были получены через 30 суток. Сравнительный анализ показателей АД при поступлении в стационар у пациентов с благоприятным и неблагоприятным функциональными исходами через 90 сут. не выявил достоверных различий: АД сист. 170 (151,5; 180) и 160 (150;180) мм.рт.ст., p=0,4; диаст. АД 100 (90;100) и 100 (90;100) мм.рт.ст., p=0,2, соответственно.

Таким образом, восстановление неврологического дефицита хуже проходило у пациентов более старшего возраста, а также при более тяжелом поражении

головного мозга изначально. Однако, организационные факторы, в частности, день поступления, отдалённость места жительства от ПСО не играли существенной роли, указывая на то, что отлаженная работа нейрососудистой службы позволяет преодолеть потенциальные сложности, связанные с поступлением в нерабочее время и длинным плечом доставки.

3.2.2. Лабораторные предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

Для выявления лабораторных предикторов был проведен сравнительный анализ показателей клинического, биохимического, коагулологического анализов крови у пациентов с благоприятными и неблагоприятными функциональными исходами в течение 30 и 90 суток после перенесенного первичного ВМК (Таблицы 5,6,7,8).

Таблица 5 - Результаты сравнительного анализа клинического анализа крови у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом по (mRs 3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Клинический анализ крови			
Эритроциты, млн/мкл, Me (Q1; Q3)	4,5(4,0 ;4,9)	4,6(4,2; 5,0)	0,3
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	134 (122,5;143)	136 (128;149)	0,5

Продолжение таблицы 5

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом по (mRs 3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	7,8 (6,4;9,7)	8,2 (6,7;10,4)	0,1
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	4,7 (3,6;6,7)	5,38 (3,8;6,8)	0,5
Лимфоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	18,3 (2,4;28,7)	18,6 (2;29,8)	0,7
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	210,5(170,8;268,8)	190(160,5;285,5)	0,4
СОЭ, мм/ч, Me (Q1; Q3)	12 (8;2,5)	12 (6;21)	0,2
Гематологические индексы			
NEU/LYM, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,1;1,4)	0,3 (0,1;2)	0,5
NEU*PLT/LYM, Me (Q1; Q3)	85,8 (40,4;317,9)	74 (45,5;299,1)	0,7
PLT/LYM , Me (Q1; Q3)	12 (7,4;89,1)	13,9 (7,7;76,9)	0,7
MPV/PLT , Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,2

Примечание: mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, NEU*PLT/LYM - системный иммуно-воспалительный индекс, PLT/LYM- тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, MPV/PLT- соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты, СОЭ- скорость оседания эритроцитов.

У пациентов с неблагоприятными исходами отмечался более высокий уровень лейкоцитов в периферической крови, однако, различия не достигли

статистической значимости. У пациентов с различными функциональными исходами в течение 30 суток показатели коагулологического анализа крови достоверно не различались. В тоже время биохимический анализ крови показал, что у пациентов с неблагоприятными функциональными исходами отмечался относительно более низкий уровень натрия и относительно более высокий уровень калия в крови (Таблицы 7, 8).

Таблица 6 - Результаты сравнительного анализа клинического анализа крови у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом (mRs 3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
Клинический анализ крови			
эритроциты, млн/мкл, Me (Q1; Q3)	4,5(4,1 ; 4,9)	4,6(4,3;5,1)	0,3
гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	134 (122,5;143)	136 (128;149)	0,5
лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	7,8 (6,4;9,7)	8,2 (6,7;10,4)	0,1
нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	4,8 (3,6;6,7)	5,4 (3,8;6,8)	0,5
лимфоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	18,3 (2,4;28,7)	18,6 (2;29,8)	0,7

Продолжение таблицы 6

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом (mRs 3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	210,5 (170,7;268,7)	190(160,5;285,5)	0,4
СОЭ, мм/ч, Me (Q1; Q3)	12 (8;22,5)	12 (6;21)	0,2
Клеточные соотношения			
NEU/LYM, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,1;1,4)	0,3 (0,1;2)	0,5
NEU*PLT/LYM, Me (Q1; Q3)	85,8 (40,4;317,9)	74 (45,4;299,1)	0,7
PLT/LYM , Me (Q1; Q3)	12 (7,4;89,1)	13,9 (7,7;76,9)	0,7
MPV/PLT , Me (Q1; Q3)	0,3 (0,2;0,4)	0,4 (0,2;0,6)	0,2

Примечание: mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, NEU*PLT/LYM - системный иммуно-воспалительный индекс, PLT/LYM- тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, MPV/PLT- соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты, ПТИ- протромбиновый индекс, СОЭ- скорость оседания эритроцитов.

Анализ лабораторных показателей в течение 90 суток после первичного ВМК продемонстрировал результаты, аналогичные таковым, полученным для исходов в течение 30 суток. У пациентов с неблагоприятными функциональными исходами в течение 90 суток отмечались более низкие показатели уровня натрия и более высокие - уровня калия в крови, при этом оба показателя были в пределах референсных значений.

Таблица 7 - Результаты сравнительного анализа биохимического анализа крови и коагулограммы у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом (mRs 3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л, Me (Q1; Q3)	69,4 (55,5;86,2)	64,3 (60,7;71,2)	0,6
Креатинин, мкмоль/л,Me (Q1; Q3)	66,3 (55,2;79,5)	72,3 (55,3;82,4)	0,4
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5 (4;5,8)	5,9 (4,8;7,3)	0,3
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	16,1 (11,4;22,7)	19(16,3;29,5)	0,2
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	15,4 (15;23,1)	18,5 (16,4;29,6)	0,1
Натрий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	139,5(139;143)	137,4 (137;140)	0,01
Калий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,9(3,6;4,2)	4,1 (3,4;4,3)	0,01
Коагулограмма			
ПТИ , %, Me (Q1; Q3)	84 (82;89)	81 (74,5;87)	0,9
МНО , Me (Q1; Q3)	1,2 (1,1;1,3)	1,2 (1,1;1,3)	0,5

Примечание: mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПТИ- протромбиновый индекс, МНО- международное нормализованное отношение.

Таблица 8 - Результаты сравнительного анализа биохимического анализа крови и коагулограммы у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным функциональным исходом (mRs 0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным функциональным исходом (mRs 3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л, Me (Q1; Q3)	67,6 (65,1;74,2)	68,3 (62,8;73,3)	0,6
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	68,5 (57,2;81)	75,2 (59,5;89,3)	0,2
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5 (4;6,4)	5,6 (4,3;7,1)	0,3
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	18,3 (13,4;26,5)	21(14,3;31,6)	0,4
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	18,6 (16;3,15)	21,5 (17,5;30)	0,2
Натрий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	140,7(140;144)	139,4 (138;142)	0,01
Калий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,8 (3,5;4,1)	4,1 (3,6;4,2)	0,01
Коагулограмма			
ПТИ , %, Me (Q1; Q3)	85 (80;90)	83 (75,2;88)	0,3
МНО , Me (Q1; Q3)	1,2 (1,1;1,3)	1,2 (1,1;1,3)	0,9

Примечание: mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПТИ- протромбиновый индекс, МНО- международное нормализованное отношение.

Таким образом, лабораторным предиктором неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК является относительное снижение уровня натрия. Вероятно, данная связь обусловлена развитием синдрома

неадекватной секреции антидиуретического гормона, который наблюдается при более тяжелых поражениях головного мозга, в том числе в рамках первичного ВМК.

3.2.3. ЭКГ- предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток

Для уточнения прогностической роли ЭКГ-параметров, полученных при поступлении, в отношении исхода первичного ВМК в течение 30 и 90 суток был проведен сравнительный анализ двух групп (Таблицы 9, 10). Электрокардиограммы надлежащего качества были доступно только для 108 человек. В связи с этим анализ ЭКГ-параметров проводился только в этой группе пациентов.

Таблица 9 - Результаты сравнительного анализа электрокардиографических показателей у пациентов с функциональными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=56) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=52) в течение 30 суток после ВМК	P
Электрокардиографические показатели			
ЧСС, Me (Q1; Q3)	76 (67;85,7)	72 (66;93)	0,5
Зубец Р, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (2;2)	2 (2 ;2)	0,5

Продолжение таблицы 9

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=56) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=52) в течение 30 суток после ВМК	P
Зубец P, длительность, Me (Q1;Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	1,0
Интервал PQ, Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,5
Длительность QRS, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,4
Зубец R, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (1,5;2)	2 (1;2)	0,05
Интервал QT, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,8;0,8)	0,8 (0,8;0,8)	0,3
QTc, Me (Q1; Q3)	0,44(0,4;0,46)	0,43 (0,4;0,48)	0,01
Интервал PQ, Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,5
Длительность QRS, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,4
Зубец R, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (1,5;2)	2 (1;2)	0,05
Интервал QT, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,8;0,8)	0,8 (0,8;0,8)	0,3
QTc, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,4;0,4)	0,4 (0,4;0,4)	0,01
Интервал ST, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,6)	0,6 (0,4;0,6)	0,7
Зубец T, длительность, Me (Q1;Q3)	0,4 (0,24;0,4)	0,4 (0,33;0,4)	0,4
Интервал R-R, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,7;0,9)	0,7 (0,6;0,8)	0,8
Интервал T-P, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,8)	0,4 (0,4;0,8)	0,8

Примечание: QTc- корригированный QT.

У пациентов с неблагоприятными функциональными исходами первичного ВМК в течение 30 суток были достоверно ниже амплитуда зубца R и меньше корригированный показатель QT (Таблица 9).

Таблица 10 - Результаты сравнительного анализа электрокардиографических показателей у пациентов с функциональными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=57) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=40) в течение 90 суток после ВМК	P
Электрокардиографические показатели			
ЧСС, Me (Q1; Q3)	76 (67;85,75)	72 (66;93)	0,2
Зубец P, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (2 ;2)	2 (2 ;2)	0,6
Зубец P, длительность, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,1
Интервал PQ, Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,6
Длительность QRS, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,9
Зубец R, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (1,5;2)	2 (1;2)	0,9
Интервал QT, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,8;0,8)	0,74 (0,8;0,8)	0,04
QTc, Me (Q1; Q3)	0,4(0,4;0,4)	0,4 (0,4;0,4)	0,3
Интервал ST, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,6)	0,6 (0,4;0,6)	0,7
Зубец T, длительность, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,3;0,4)	0,4 (0,3;0,4)	0,1
Интервал R-R, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,7;0,9)	0,7 (0,6;0,8)	0,3
Интервал T-P, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,8)	0,4 (0,4;0,8)	0,3

Примечание: QTc- корригированный QT, ЧСС- частота сердечных сокращений.

По данным сравнительного анализа ЭКГ показателей у пациентов с различными функциональными исходами первичного ВМК в течение 90 суток анализировались 97 человек, за исключением умерших пациентов и пациентов, у которых были недоступны записи ЭКГ надлежащего качества. Согласно, анализу данных выявлено статистически значимое различие в виде интервала QT. Он был

существенно больше, чем у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом.

Таким образом, ЭКГ-предикторами негативного функционального исхода первичных ВМК в течение 30 и 90 суток были снижение амплитуды зубца R и показателей интервала QT. Иными словами показатели ЭКГ, отражающие электрическую активность желудочков, могут быть использованы для прогнозирования исходов первичных ВМК.

3.2.4. КТ – предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток

Для уточнения прогностической роли характеристик гематомы по данным КТ головного мозга, проведенной при поступлении, в отношении исхода первичного ВМК в течение 30 и 90 суток был проведен сравнительный анализ двух групп пациентов с различными исходами. Результаты представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11 - Результаты сравнительного анализа компьютерно-томографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Объем гематомы (мл)	6,4 (3,8-10,3)	16,3 (7-26,6)	0,002
Признаки высокого риска увеличения гематомы (%)	22 (19)	8 (50)	0,02

Продолжение таблицы 11

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=63) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=61) в течение 30 суток после ВМК	P
Симптом «островка» (%)	18 (15)	7 (44)	0,02
Внутрижелудочковое кровоизлияние (%)	25 (22)	6 (37,5)	0,2
Хронические гиподенсивные очаги в передних отделах	1 (1-1)	1 (1-1)	0,8
Хронические гиподенсивные очаги в задних отделах	1 (1-1)	1 (1-1)	0,6
Корковая атрофия	1 (1-1)	1 (1-1)	0,6
Центральная атрофия	1 (1-1)	1 (1-1)	0,9
Старые очаги НМК (%)	5(4)	0	0,5

Примечание: НМК- нарушение мозгового кровообращения.

Сравнительный анализ данных КТ головного мозга при поступлении показал, что у пациентов с неблагоприятными функциональными исходами был достоверно больше объем гематомы, а также достоверно чаще наблюдались признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике, в том числе наиболее частый КТ-признак – симптом «островка». Статистически значимых различий в выраженности церебральной атрофии, а также лейкоареоза по данным КТ головного мозга выявлено не было.

Таблица 12 - Результаты сравнительного анализа компьютерно-томографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (mRs 0-2) (n=67) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с неблагоприятным исходом (mRs 3 и более) (n=46) в течение 90 суток после ВМК	P
Объем гематомы (мл)	6,3 (3,8-10,3)	16,1 (7-26,6)	0,003
Признаки высокого риска увеличения гематомы (%)	22 (19)	8 (50)	0,02
Симптом «островка» (%)	18 (15)	7 (44)	0,02
Внутрижелудочковое кровоизлияние (%)	25 (22)	6 (37,5)	0,2
Хронические гиподенсивные очаги в передних отделах	1 (1-1)	1 (1-1)	0,8
Хронические гиподенсивные очаги в задних отделах	1 (1-1)	1 (1-1)	0,6
Корковая атрофия	1 (1-1)	1 (1-1)	0,6
Центральная атрофия	1 (1-1)	1 (1-1)	0,8
Старые очаги НМК (%)	5 (4)	0	0,5

Примечание: НМК- нарушение мозгового кровообращения.

По данным сравнительного анализа КТ показателей у пациентов с различными исходами первичного ВМК в течение 90 суток анализировались 113 человек, за исключением умерших пациентов.

Аналогичные предикторы были выявлены при оценке функциональных исходов в течение 90 суток. Они были связаны с особенностями гематомы, но не выраженностью хронической ишемии мозга или церебральной атрофии.

Таким образом, объем гематомы и КТ-признаки, указывающие на высокий риск увеличения гематомы в динамике являются предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК.

3.2.5. Комплексное прогнозирование функциональных исходов первичных внутримозговых гематом

Для выявления независимых предикторов функционального исхода первичного ВМК в течение 30 суток был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ. В этот анализ вошли параметры, продемонстрировавшие статистически значимые в различные при сравнительном анализе на предыдущих этапах исследования. Они включали возраст пациента, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, КТ-признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике, уровень натрия в крови, объем гематомы по КТ, амплитуда зубца R по данным ЭКГ.

Статистически значимыми предикторами функционального исхода первичного ВМК в течение 30 суток оказались: уровень натрия и тяжесть инсульта по шкале NIHSS (Таблица 13).

Таблица 13 - Результаты логистического регрессионного анализа

Переменная	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Возраст	-0,1	0,1	0,7
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,1	0,1	<0,001
КТ-признаки увеличения гематомы в динамике	0,1	0,6	0,9

Продолжение таблицы 13

Переменная	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Уровень натрия в крови	0,1	0,1	0,01
Объем гематомы	0,1	0,1	0,7
Амплитуда зубца R	-0,5	0,3	0,1
Константа	-25,1	9,7	0,1

Примечание: NIHSS - Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США.

Аналогичный анализ был проведен для выявления независимых предикторов функционального исхода первичного ВМК в течение 90 суток. В качестве независимых переменных были выбраны возраст пациента, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, КТ- признаки увеличения гематомы в динамике, уровень натрия в крови, объем гематомы под данным КТ, интервал QT по данным ЭКГ в момент поступления.

Статистически значимыми предикторами функционального исхода первичного ВМК в течение 90 суток оказались: уровень натрия в крови, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, а также величина интервала QT (Таблица 14).

Таблица 14 - Результаты логистического регрессионного анализа

Переменная	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Возраст	-0,1	0,1	0,6
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,1	0,1	<0,001
КТ-признаки увеличения гематомы в динамике	-0,4	0,7	0,5
Уровень натрия в крови	0,1	0,1	0,01
Объем гематомы	0,1	0,1	0,7
Интервал QT	-13,1	6,7	0,04

Продолжение таблицы 14

Переменная	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	P
Константа	-23,6	11,1	0,1

Примечание: NIHSS - Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США.

ROC – анализ показал хорошую дискриминационную способность данной логистической регрессионной модели. Показатель площади под кривой (AUC) составил 0,848 (Рисунок 12).

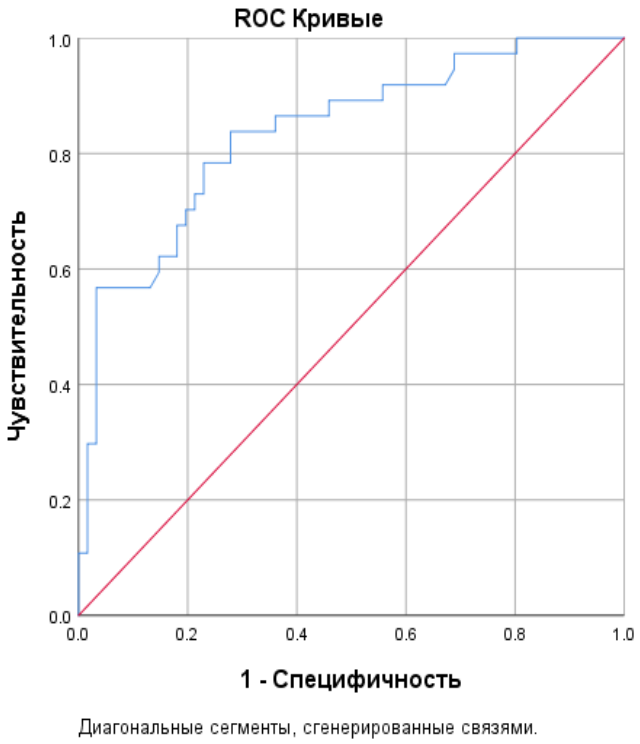


Рисунок 12 – ROC-кривая по результатам логистической регрессионной модели

Таким образом, независимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК в течение 30 и 90 суток были тяжесть инсульта, что достаточно легко объяснить тем, что изначальная выраженность неврологического дефицита обуславливает степень инвалидизации впоследствии, а также более низкий уровень натрия в крови, что может рассматриваться как косвенный маркер тяжести поражения мозга, за счет вовлечения в патологической

процесс гипоталамо-гипофизарной области, менее вероятный механизм связан с изменениями осмотического давления крови и, как следствие, усугубление отека головного мозга. Дополнительно предиктором неблагоприятного функционального исхода в течение 90 суток была величина интервала QT, что указывает на то, что предрасположенность к кардиологической патологии может оказывать негативное влияние на постинсультной восстановление в долгосрочной перспективе.

3.3. Предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

3.3.1. Клинико-демографические и организационные предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

Для уточнения прогностической роли клинико-демографических и организационных факторов в отношении летального исхода после первичного ВМК в течение 30 и 90 суток был проведен сравнительный анализ. Результаты представлены в таблицах 15, 16.

По результатам сравнительного анализа клинико-демографических показателей у пациентов с летальным исходом после первичного ВМК в течение 30 суток обнаружены достоверно более высокий показатель тяжести инсульта по NIHSS и функциональных возможностей по mRS. Параметры, связанные с временем поступления и расстоянием от места жительства до медицинской организации, в которой располагался ПСО, достоверно не отличались в двух группах.

Таблица 15 - Результаты сравнительного анализа клинико-демографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты, выжившие в течение 30 суток после ВМК (n=124)	Пациенты с летальным исходом в течение 30 суток после ВМК (n=7)	P
Клинико-демографические показатели			
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	64 (64,2;10,5)	77 (76;8,4)	0,8
Пол (м/ж)	64/60	4/3	0,2
Социальный статус (работает/не работает) (%)	20(16,3)/ 104(83,7)	1(20)/ 6(80)	0,1
Семейный статус (женат (замужем)/не женат (не замужем))(%)	93 (75)/31(25)	3 (40)/4(60)	0,2
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы, Me (Q1; Q3)	14 (6;22)	22 (13;31)	0,005
Функциональные возможности по mRS, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (4;1)	5 (5;1)	0,001
День поступления (количество пациентов в выходные дни /будние дни)	15/109	2/5	0,2
Время поступления (рабочие часы/нерабочие часы) Me (Q1; Q3)	0 (0;1)	0 (0;1)	0,3
Расстояние до ПСО, км, Me (Q1; Q3)	20(4;40)	22(4;34)	0,8

Примечание: NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS – модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль).

Таблица 16 - Результаты сравнительного анализа клинико-демографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты, выжившие после ВМК (mRs 0-2) (n=113) в течение 90 суток	Пациенты с летальным исходом (mRs 3 и более) (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Клинико-демографические показатели			
возраст, годы, Me (Q1; Q3)	65 (64,6;11,1)	75 (75;7,2)	0,8
Пол (м/ж)	58/55	11/7	0,2
Социальный статус (работает/не работает) (%)	15(13,3)/ 98(86,6)	6(31,8)/ 12(68,2)	0,3
Семейный статус (женат (замужем)/не женат (не замужем)) (%)	53 (46,7)/60(53,3)	10 (56)/8(44)	0,2
Тяжесть инсульта по NIHSS, баллы, Me (Q1; Q3)	13 (6;20)	23 (14;32)	0,005
Функциональные возможности по mRS, баллы, Me (Q1; Q3)	4 (4;1)	5 (5;1)	0,001
День поступления (количество пациентов в выходные дни /будние дни)	17/96	6/12	0,2
Время поступления (рабочие часы/нерабочие часы) Me (Q1; Q3)	0 (0;1)	0 (0;1)	0,2
Расстояние до ПСО, км, Me (Q1; Q3)	22(4;45)	20(4;31)	0,7

Примечание: NIHSS – Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS – модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль).

По результатам сравнительного анализа клинико-демографических показателей у пациентов с различными исходами первичного ВМК в течение 90 суток, обнаружены достоверно значимые различия в виде тяжесть инсульта по NIHSS и функциональных возможностей по mRS, аналогичные таковым у пациентов, с летальным исходом в течение 30 суток после ВМК. Сравнительный анализ показателей АД при поступлении в стационар у пациентов с летальным исходом и выживших через 30 и 90 суток не выявил достоверных различий: АД сист. 170 (150;180) и 160 (150;180) мм.рт.ст, p=0,1, диаст. АД 100 (90;100) и 100 (90;100) мм.рт.ст., p=0,2; сист. АД 170 (150;180) и 160 (150;180) мм.рт.ст., p=0,3; диаст. АД 100 (90;100) и 100 (90;100) мм.рт.ст., p=0,2, соответственно.

Таким образом, анализ клинико-демографических факторов показал, что риск летального исхода после ВМК в течение 30 и 90 суток был связан в основном с тяжестью инсульта, в то время как день поступления и расстояние до ПСО не играли существенной роли. Это указывает на то, что потенциальное негативное влияние и организационных факторов может быть преодолено строгим выполнением Порядков и Стандартов оказания специализированной медицинской помощи, утвержденных Минздравом России.

3.3.2. Лабораторные предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 и 90 суток

Для выявления лабораторных предикторов летального исхода у пациентов с первичным ВМК в течение 30 и 90 суток был проведен сравнительный анализ данных 131 пациента. Оценивалась прогностическая значимость лабораторных параметров, определенных при госпитализации в приемном отделении. Результаты представлены в таблицах 17, 18.

Таблица 17 - Результаты сравнительного анализа показателей клинического анализа крови у пациентов с летальным исходом первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=124) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
Эритроциты, млн/мкл, Me (Q1; Q3)	4,5 (4,1;4,9)	4,4 (4,1;5,0)	0,02
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	129,9(120,8;139,1)	111,4(73,2;149,6)	0,002
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1;Q3)	9,3 (8;10,7)	13,6 (7,5;19,6)	0,01
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	5,2 (4,3;6,2)	8,6 (3,8;13,5)	0,1
Лимфоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	16,7 (14,1;19,2)	9,7 (5,6;13,6)	0,02
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	207 (176;238)	213 (142;283)	0,1
СОЭ, мм/ч, Me (Q1; Q3)	16,1(11,4;20,6)	11,1(4,1;18,1)	0,4
NEU/LYM, Me (Q1; Q3)	0,3 (0,2;1,5)	0,4 (0,3;0,9)	0,04
NEU*PLT/LYM, Me (Q1; Q3)	559 (409;709)	1036 (87;2161)	0,2
NEU/LYM, Me (Q1; Q3)	0,3 (0,2;1,5)	0,4 (0,3;0,9)	0,04
NEU*PLT/LYM, Me (Q1; Q3)	559 (409;709)	1036 (87;2161)	0,2
PLT/LYM , Me (Q1; Q3)	103 (85;120)	120 (30;210)	0,4
MPV/PLT , Me (Q1; Q3)	0,1(0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,1

Примечание: mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, NEU*PLT/LYM - системный иммуно-воспалительный индекс, PLT/LYM-тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, MPV/PLT- соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты, СОЭ- скорость оседания эритроцитов.

Анализ данных клинического анализа крови, биохимического и коагулологического исследований летального исхода первичного ВМК в течение 30 суток выявил статистически значимые различия в виде показателей эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов и NEU/LYM. Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у выживших и пациентов с летальным исходом в течение 30 суток после перенесенного ВМК показали, что у последних было выше количество эритроцитов, ниже уровень гемоглобина, выше число лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови и выше соотношение NEU/LYM, а также ниже показатели ПТИ и выше уровень МНО.

Таблица 18 - Результаты сравнительного анализа биохимического анализа крови и коагулограммы у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты, выжившие после инсульта (n=124) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
Общий белок, г/л, Me (Q1; Q3)	67,7 (65,4;70)	67,5 (58,8;76,2)	0,2
Креатинин, мкмоль/л,Me (Q1; Q3)	82,6 (73,1;92)	89,3 (48,5;130)	0,6
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	6,8 (5,6;8,0)	7 (3,5;10,5)	0,6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	24 (18,2;29,9)	27,3 (10,8;43,8)	0,5
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	26,2 (21,5;30,8)	31 (18,2;29,9)	0,7
Натрий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	140 (139;142)	138 (132;143)	0,3
Калий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,9 (3,7;4,1)	3,9 (3,4;4,4)	0,9
ПТИ , %, Me (Q1; Q3)	85 (80;90)	83 (75,2;88)	0,02

Продолжение таблицы 18

Показатель	Пациенты, выжившие после инсульта (n=124) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
МНО , Me (Q1; Q3)	1,2 (1,1;1,3)	1,5 (1,0;1,9)	0,04

Примечание: Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПТИ- протромбиновый индекс, МНО- международное нормализованное отношение.

Таблица 19 - Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=113) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Клинический анализ крови			
Эритроциты, млн/мкл, Me (Q1; Q3)	4,5(4,2;5,0)	4,3(3,8; 4,9)	0,03
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	134 (124;144)	125,5(115,2;147,2)	0,04
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	7,8 (6,4;9,7)	8,2 (6,7;10,4)	0,03
Нейтрофилы, тыс/мкл, Me (Q1;Q3)	4,7 (3,6;6,7)	5,3 (3,8;6,8)	0,5
Лимфоциты, тыс/мкл, Me (Q1;Q3)	18,3 (2,1;26,4)	13,7 (6,1;22,3)	0,04
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1; Q3)	210,5 (170,7;268,7)	190(160,5;285,5)	0,4
СОЭ, мм/ч, Me (Q1; Q3)	12 (8;22,5)	12 (6;21)	0,2

Продолжение таблицы 19

Показатель	Пациенты, выжившие (n=113) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Клеточные соотношения			
NEU/LYM, Me (Q1; Q3)	0,3 (0,2;1,0)	0,4 (0,3;1,1)	0,04
NEU*PLT/LYM, Me(Q1; Q3)	85,8 (40,4;317,9)	74 (45,4;299,1)	0,7
PLT/LYM , Me (Q1; Q3)	12 (7,4;89,1)	13,9 (7,7;76,9)	0,7
MPV/PLT , Me (Q1; Q3)	0,3 (0,3;0,3)	0,4 (0,2;0,6)	0,2

Примечание: Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, NEU*PLT/LYM – системный иммуно-воспалительный индекс, PLT/LYM- тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, MPV/PLT- соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты, ПТИ-протромбиновый индекс, СОЭ- скорость оседания эритроцитов.

Таблица 20 - Результаты сравнительного анализа биохимического анализа крови и коагулограммы у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=113) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л, Me (Q1; Q3)	67,6 (65,1;74,2)	68,3 (62,8;73,3)	0,6

Продолжение таблицы 20

Показатель	Пациенты, выжившие (n=113) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	68,5 (57,2;81)	75,2 (59,5;89,3)	0,2
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5 (4;6,4)	5,6 (4,35;7,15)	0,3
Аланинаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	18,3 (13,4;26,5)	21(14,3;31,6)	0,4
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л, Me (Q1; Q3)	18,6 (16;27,1)	21,5 (17,5;30)	0,2
Натрий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	140,7 (140;144)	139,4 (138;142)	0,1
Калий, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	3,8 (3,5;4,1)	4,1(3,6;4,2)	0,1
Коагулограмма			
ПТИ , %, Me (Q1; Q3)	82 (58,4;89,2)	79,7 (75,2;84,2)	0,02
МНО, Me (Q1; Q3)	1,2 (1,1;1,3)	1,2 (1,1;1,3)	0,03

Примечание: Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), ПТИ- протромбиновый индекс, МНО- международное нормализованное отношение.

Результаты сравнительного анализа пациентов, выживших и умерших в течение 90 суток, были аналогичны таковым, полученным при сравнении пациентов выживших и умерших в течение 30 суток. Результаты представлены в таблице 19,20.

Таким образом, из числа лабораторных показателей достоверными предикторами неблагоприятного исхода первичного ВМК были маркеры анемии, а также маркеры воспалительной реакции. Первые могут быть связаны с эффективностью процесса тромбообразования для остановки процесса

формирования ВМК, вторые могут отражать процесс асептической воспалительной реакции, развивающейся после инсульта. Воспалительные маркеры так же могут повышаться в рамках инфекционно-воспалительных процессов, которые часто осложняют течение инсульта (пневмония, уроинфекция).

3.3.3. ЭКГ-предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

С целью идентификации ЭКГ- предикторов летального исхода у пациентов с первичным ВМК был проведен сравнительный анализ данных 108 пациентов, за исключением пациентов, у которых были недоступны записи ЭКГ надлежащего качества. Оценку прогностической значимости параметров ЭКГ выполняли для двух временных точек – 30 и 90 суток. Результаты представлены в таблице 21, 22.

Таблица 21 - Результаты сравнительного анализа электрокардиографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=108) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
Электрокардиографические показатели			
ЧСС, Me (Q1; Q3)	71,5 (64,7;93,5)	76 (66;90)	0,6
Зубец Р, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (2 ;2)	2 (2 ;2)	0,8
Зубец Р, длительность, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	1,0

Продолжение таблицы 21

Показатель	Пациенты, выжившие (n=108) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
Зубец P, длительность, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	1,0
Интервал PQ, Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,6
Длительность QRS, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,4
Зубец R, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (1;2)	2 (1;2)	0,1
Интервал QT, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,6;0,8)	0,8 (0,8;0,8)	0,3
QTc, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,4;0,4)	0,4 (0,4;0,5)	0,01
Интервал ST, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,6)	0,6 (0,4;0,6)	0,9
Зубец T, длительность, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,4;0,4)	0,4 (0,2;0,4)	0,5
Интервал R-R, Me (Q1;Q3)	0,8 (0,6;1)	0,8 (0,7;0,9)	0,2
Интервал T-P, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,4;0,8)	0,4 (0,4;0,8)	0,2

Примечание: QTc- корригированный QT, ЧСС- частота сердечных сокращений.

Анализ данных ЭКГ исследований летального исхода первичного ВМК в течение 30 суток выявил достоверно значимые различия в виде удлинения показателя QTc. По другим ЭКГ показателям достоверно значимых различий не выявлено.

По данным сравнительного анализа электрокардиографических показателей у пациентов с летальными исходами первичного ВМК в течение 90 суток анализировались 97 человек, за исключением умерших пациентов и пациентов, у которых были недоступны записи ЭКГ надлежащего качества.

Таблица 22 - Результаты сравнительного анализа электрокардиографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=97) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Электрокардиографические показатели			
ЧСС, Me (Q1; Q3)	71,5 (64,7;93,5)	76 (66;90)	0,8
Зубец P, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (2 ;2)	2 (2 ;2)	0,1
Зубец P, длительность, Me(Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,6
Интервал PQ, Me (Q1; Q3)	0,1 (0,1;0,1)	0,1 (0,1;0,1)	0,6
Длительность QRS, Me (Q1; Q3)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,2 (0,2 ;0,2)	0,4
Зубец R, амплитуда, Me (Q1; Q3)	2 (1;2)	2 (1;2)	0,1
Интервал QT, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,6;0,8)	0,8 (0,8;0,8)	0,3
QTc, Me (Q1; Q3	0,4(0,4;0,4)	0,4(0,3;0,5)	0,01
Интервал ST, Me (Q1; Q3)	0,6 (0,4;0,6)	0,6 (0,4;0,6)	0,9
Зубец T, длительность, Me (Q1;Q3)	0,4 (0,38;0,4)	0,4 (0,24;0,4)	0,9
Интервал R-R, Me (Q1; Q3)	0,8 (0,6;1)	0,8(0,7;0,9)	0,2
Интервал T-P, Me (Q1; Q3)	0,4 (0,4;0,8)	0,4 (0,4;0,8)	0,4

Примечание: QTc- корригированный QT, ЧСС- частота сердечных сокращений.

Анализ данных ЭКГ исследований пациентов с летальным исходом первичного ВМК в течение 90 суток выявил статистически значимые различия по сравнению с выжившими пациентами в виде удлинения показателя QTc у первых. По другим ЭКГ показателям достоверно значимых различий не выявлено.

Сравнительный анализ сопутствующей патологии показал, что наличие хронических заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, не ассоциировалось с развитием

неблагоприятного исхода, достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было (p>0,05).

Анализ фармакотерапии, которую пациенты получали до поступления в стационар, показал, что среди названных препаратов не было средств, которые могут удлинять интервал QT. Это позволило исключить роль лекарственных препаратов в изменении параметров ЭКГ у данной когорты пациентов.

Таким образом, удлинение интервала QT, отражающего распространение процессов возбуждения в желудочках сердца, является предиктором летального исхода у пациентов с ВМК. Вероятно, данный показатель указывает на повышенный риск развития различных нарушений ритма сердца в остром периоде ВМК.

3.3.4. КТ-предикторы летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния

Для выявления КТ – предикторов летального исхода первичных ВМК был проведен сравнительный анализ КТ-характеристик острой гематомы, а также признаков хронической цереброваскулярной патологии у пациентов, выживших и умерших в течение 30 и 90 суток.

Как видно из таблиц 23 и 24 у пациентов с летальным исходом в течение 30 и 90 суток после ВМК наблюдался б***о***льший объем гематомы, нежели у выживших пациентов. Хронические гиподенсивные очаги в передних отделах головного мозга по данным КТ были выявлены у 61 (47%) пациента, в задних отделах – у 39 (30%) пациента, корковая атрофия – у 89 (68%) пациентов, центральная атрофия – у 69 (53%) пациентов.

По результатам корреляционного анализа была выявлена достоверно слабая связь между объемом гематомы и тяжестью инсульта по NIHSS (r=0,3; p<0,001), степенью инвалидизации по mRs (r=0,3; p=0,001) и выраженностью центральной атрофии головного мозга (r=0,2; p=0,01).

Таблица 23 - Результаты сравнительного анализа компьютерно-томографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 30 суток

Показатель	Пациенты, выжившие (n=124) в течение 30 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=7) в течение 30 суток после ВМК	P
Объем церебральной гематомы, мл, Me (Q1;Q3)	6,7 (3,8;11,7)	8 (4;16,5)	0,002
КТ- признаки высокого увеличения гематомы в динамике (%)	22 (19)	8 (50)	0,02
КТ-симптом «островка» (%)	18 (15)	7 (44)	0,02
Внутрижелудочковое кровоизлияние (%)	25 (22)	6 (37,5)	0,9
Хронические гиподенсивные очаги в передних отделах, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,8
Хронические гиподенсивные очаги в задних отделах, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,7
Корковая церебральная атрофия, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,8
Центральная церебральная атрофия, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,9
Старые очаги НМК (%)	5 (4)	0	0,3

Примечание: НМК - нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 24 - Результаты сравнительного анализа компьютерно-томографических показателей у пациентов с различными исходами первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Показатель	Пациенты, выжившие после инсульта (n=113) в течение 90 суток после ВМК	Пациенты с летальным исходом (n=18) в течение 90 суток после ВМК	P
Объем гематомы, мл, Me (Q1;Q3)	6,3 (3,8;11)	8,4 (4;15)	0,003
КТ- признаки высокого увеличения гематомы в динамике (%)	22 (19)	8 (50)	0,02
КТ-симптом «островка» (%)	18 (15)	7 (44)	0,02
Внутрижелудочковое кровоизлияние (%)	25 (22)	6 (37,5)	0,7
Хронические гиподенсивные очаги в передних отделах, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,6
Хронические гиподенсивные очаги в задних отделах, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,9
Корковая церебральная атрофия, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,6
Центральная церебральная атрофия, Me (Q1;Q3)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,8
Старые очаги НМК (%)	5 (4)	0	0,2

Примечание: НМК - нарушение мозгового кровообращения.

Таким образом, детальный анализ КТ-изображений головного мозга позволяет уже на этапе приемного покоя прогнозировать исход ВМК. Наиболее значимым параметром является объем гематомы, который отражает степень поражения головного мозга. Второй предиктор – КТ-признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике, наиболее распространенным признаком был КТ-симптом «островка».

3.4. Математическая модель для комплексного прогнозирования летального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния в течение 90 суток

Для прогнозирования исходов ВМК в течение 30 суток предложена шкала ICH, которая учитывает уровень сознания по ШКГ, объем гематомы, внутрижелудочковое кровоизлияние, инфратенториальную локализацию, возраст, но она не учитывает такие факторы, как сопутствующие заболевания, характеристики гематомы, которые могут влиять на исход. Показатель по данной шкале среди пациентов с ВМК, умерших в течение 30 суток составлял 2 (1;3) балла, что соответствует 26% летальности, а в течение 90 суток – 3 (2;4) балла. Это указывает на недостаточную предиктивную способность данной шкалы в острейшем периоде первичного (глубинного) ВМК, на этапе поступления пациента в стационар, особенно при первичном ВМК.

В связи с этим для оптимизации прогнозирования исходов ВМК в течение 90 суток было проведено математическое моделирование с учетом всех клинико-демографических и лабораторно-инструментальные параметров, доступных при поступлении в стационар. Построение математической модели для прогнозирования исходов первичного ВМК в течение 90 суток производилось в несколько этапов.

Таблица 25 - Результаты унивариантного моделирования

Показатель	Коэффициент± стандартная ошибка	P
Возраст	0,6±0,2	0,001
Объем гематомы	-0,3±0,1	0,02
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS	0,5±0,3	0,04
Функциональные возможности по mRs 3 балла	-0,8±0,9	0,9
Функциональные возможности по mRs 4 балла	-0,4±0,8	0,6
Функциональные возможности по mRs 5 баллов	0,1±1,1	0,6
Эритроциты	1,3±0,5	0,04
Уровень гемоглобина	0,2±0,1	0,2
Лейкоциты	0,4±0,7	0,5
ПТИ	-0,1±0,2	0,6
NEU/LYM	-0,6±0,1	0,6
МНО	0,3±1,1	0,7
Центральная атрофия	-0,7±0,5	0,2
Корковая атрофия	-0,4±0,7	0,5
КТ-маркеры высокого риска увеличения гематомы в динамике	1,3±0,6	0,02
QT-интервал	-2,9±2,5	0,2

Примечание: NIHSS - Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, mRS - модифицированная шкала Рэнкина, ПТИ- протромбиновый индекс, NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, МНО- международное нормализованное отношение.

На первом этапе анализа на основе унивариантного моделирования статистически значимым рассматривался только один фактор, влияющий на исход первичного ВМК, при отсутствии учета других факторов оказывает при $p<0,05$: более старший возраст пациента (p=0,001) (чем старше пациент, тем хуже исход), объем гематомы (p=0,02) (чем больше гематома, тем хуже исход), КТ- маркеры высокого риска увеличения гематомы в динамике в виде симптома «островка»

(наличие данного признака ухудшает исход). При $p<0,1$ значимое влияние оказывают уровень эритроцитов в крови (p=0,04) и тяжесть неврологического дефицита по NIHSS при поступлении (p=0,04)(чем выше балл, тем хуже исход). Результаты представлены в таблице 25. На втором этапе модель была перестроена. Были оставлены только статистически значимые факторы при $p<0,05$. Ими оказались: возраст, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, КТ- маркеры высокого риска увеличения гематомы в динамике (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты мультивариантного моделирования

Показатель	Коэффициент±стандартная ошибка	P
Свободный член	-5,4±1,3	<0,001
Возраст	0,6±0,1	<0,001
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS	0,4±0,2	0,03
КТ-маркеры высокого риска увеличения гематомы в динамике	1,0±0,5	0,04

Примечание: NIHSS - Шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США.

На третьем этапе была проведена оценка прогностической значимости модели. R^2 Макфаддена 0,16, то есть отобранные факторы на 16% объясняют летальный исход в течение 90 суток после ВМК, при этом данный результат является статистически значимым, так как согласно LR-тесту нулевую гипотезу о статистической незначимости модели в целом отклонили при $p<0,001$.

Таким образом, после анализа всех данных можно сделать вывод, что у пациентов, перенесших ВМК, достоверными предикторами неблагоприятного прогноза первичных ВМК в течение 90 суток явились: возраст пациента, КТ-симптом «островка» и тяжесть неврологического дефицита по NIHSS. Это подтверждает коэффициент детерминации R^2 Макфаддена 0,16.

Была разработана методика (формула) для прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с первичным ВМК. Способ включает определение

по данным КТ головного мозга негативного прогноза в виде симптома «островка», оценку неврологического дефицита по NIHSS и возраст пациента.

Прогнозирования исхода первичного ВМК в течение 90 дней можно вычислить по разработанной формуле:

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%}$$

$$P_i = 1/(1+\exp(-(0{,}06967 * x_1 + 0{,}04787 * x_2 + 1{,}04941 * x_3 - 5{,}48633)) \quad (4),$$

где P_i – вероятность летального исхода у i-ого пациента, x_1 – возраст пациента, x_2 – NIHSS при поступлении, x_3 – наличие признаков КТ негативного прогноза в виде симптома «островка». В случае, если $P_i > 0{,}5$, то считается, что вероятность летального исхода высокая.

Использование модели обеспечивает упрощение прогнозирования исходов первичного ВМК за счет использования данных стандартных методик, проводимых в течение первого часа пребывания пациента в стационаре.

3.4.1. Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение №1

Пациент И., 58 лет доставлен в приемное отделение в тяжелом состоянии. Самостоятельно жалоб не предъявлял, ввиду тяжести состояния.

Анамнез заболевания: длительно страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает лизиноприл 10 мг. В анамнезе - сахарный диабет 2 типа, инсулинонепотребный. Принимает диабетон 60 мг. Аллергических реакций, в том числе на лекарственные средства-отрицает. Травмы центральной нервной системы - отрицает. Перенесенный туберкулез - отрицает. Кожно-венерические заболевания - отрицает. Операции - отрицает. Перенесенный вирусный гепатит - отрицает. Онкозаболевания-отрицает. Курит. Алкоголь употребляет по праздникам. Наследственные заболевания - отрицает. Рабочие цифры АД- 140/90 мм.рт.ст. Со слов родственников, найден в бессознательном состоянии, на полу. Живет один в частном доме, в деревне. Последний раз по телефону разговаривали

3 часа назад до произошедшего события. Вызвали скорую медицинскую помощь. Госпитализирован в ПСО №6 ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ.

Объективно отмечалось тяжелое состояние, угнетение сознания до сопора (по шкале комы Глазго 10б). На болевые раздражители не реагировал. На обращенную речь реагировал открыванием глаз. Взгляд не фиксировал. Во времени, пространстве, собственной личности не ориентирован. Речь отсутствовала. Критики к своему состоянию не было. За молоточком не следит, цель осмотра не осознает. Кожные покровы бледные. Гиперстенический тип телосложения. Расстройств микроциркуляции нет. Отеки отсутствуют. Дыхание самостоятельное. Аускультативно дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхания 22 в мин. SpO2 99 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Пульс 87 в минуту. Артериальное давление 190/110 мм. рт. ст. Глотание отсутствует. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика живая. Мочевыделительная система без особенностей. В неврологическом статусе отмечались положительные рефлексы орального автоматизма. Отсутствие речи. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки не вызывался. Живые сухожильные и периостальные рефлексы с рук и с ног, выше справа. Патологический рефлекс Бабинского справа. Отсутствие движений в правых конечностях. Повышение мышечного тонуса в правых конечностях по спастическому типу. NIHSS при поступлении 20 баллов, с отсутствием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»).

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Эритроциты 4,9х 10^{12}/л, HGB 135 г/л, Ht 38,2, лейкоциты 17,4 х 10^{9}/л, тромбоциты (PLT)180 х 10^{9}/л, моноциты 7,2 х 10^{9}/л; нейтрофилы 4,1 х 10^{9}/л; лимфоциты(LYM) 1,3 х 10^{9}/л ; СОЭ 27 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV)- 9, MPV/PLT - 0,1; NEU/LYM- 3,1; NEUxPLT/LYM- 557,5 , PLT/LYM -134,3. Биохимический анализ крови: глюкоза 10 ммоль/ л, общий белок 72,4 г/л, креатинин 75,2 ммоль/л, мочевина 3,9 ммоль/л, холестерин 4,4 ммоль/л, билирубин общий 7,4 ммоль/л, АЛТ 34,1 Ед/л , АСТ 26,6 Ед/л, Na 140,7ммоль/л, K

4,0 ммоль/л. Коагулограмма: ПТИ- 79%, МНО 1,3 ; фибриноген 3,7 г/л; протромбиновое время 6,7 сек, АЧТВ 26,6 сек, РФМК 5,5 мг/мл.

Инструментальные методы исследования:

Заключение: КТ- картина геморрагического инсульта в виде внутримозговой гематомы в таламо-капсулярно-стволовой локализации слева объемом 14,9 $см^3$. Срединные структуры головного мозга не смещены. Желудочковая система головного мозга не расширена, боковые желудочки симметричные (Рисунок 13).

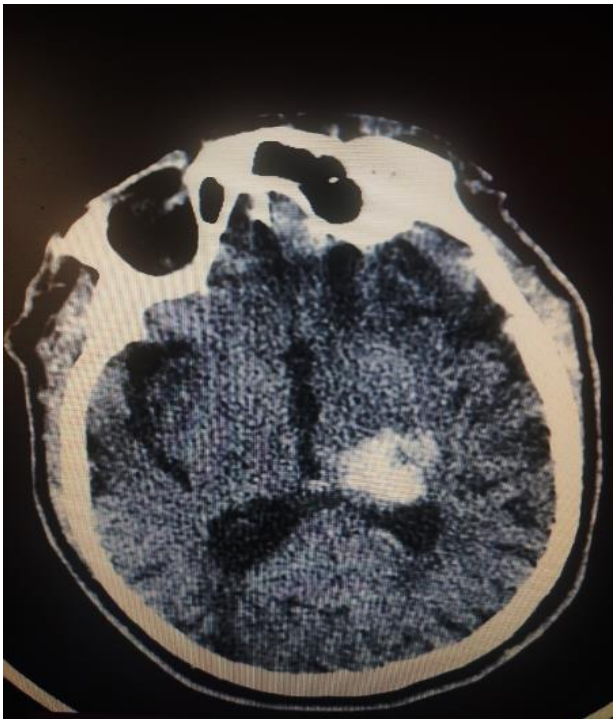


Рисунок 13 – Внутримозговое кровоизлияние таламо-капсулярно-стволовой локализации слева

Ультразвуковое дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Сосудистая стенка неоднородная. Толщина медиа 1.6 мм, внутренние контуры неровные. Правая внутренняя сонная артерия – в области бифуркации атеросклеротическая бляшка (АБ) размерами 7.7*3.1 мм, стеноз 30 %. Правая общая сонная артерия множественные АБ размерами 5,9*2,7 мм, стеноз 30 %. Левая общая сонная артерия множественные АБ 5,7*1.6 мм, стеноз 20%. Сужение позвоночных артерий (справа 4.0 мм, слева 4.0 мм). ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 87 в мин. Электрическая

ось сердца отклонена влево. Эхокардиография: Дилатация левого желудочка. Уплотнение аорты. Фракция выброса 61%

Таким образом, был установлен диагноз: Геморрагический инсульт от 28.09.2018г с формированием внутримозговой гематомы в левой гемисфере головного мозга таламо-капсулярно-стволовой локализации, синдром тотальной афазии, выраженный бульбарный синдром, синдром глубокого правостороннего гемипареза до плегии в руке и в ноге, острый период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., ст.1, р.4, дислипидемия. Стенозирующий атеросклероз сонных артерий. Соп.: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c <7,5 %.

Прогноз исхода рассчитывается согласно формуле, где x_1 – возраст пациента, x_2- тяжесть по шкале NIHSS, x_3- КТ-признак негативного исхода в виде симптома «островка»:

$$Pi = 1/(1+\exp(-(0{,}06967*x_1 + 0{,}04787*x_2 + 1{,}04941*x_3 - 5{,}48633)) = 1/(1+\exp(-(0{,}06967*58 + 0{,}04787*20 + 1{,}04941*0 - 5{,}48633)) = 38\ \% \quad (5)$$

Учитывая вероятность наступления события Р ниже 50%, прогнозируем развитие у пациента летальный исход с вероятностью 38%. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился – пациент был выписан на 26 сутки.

Клиническое наблюдение №2

Пациент В., 67 лет, доставлен в приемное отделение с жалобами на головную боль в теменной области по ВАШ 5 баллов, нарушение речи.

Анамнез заболевания: длительно страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает лозартан 100 мг. В анамнезе - сахарный диабет 2 типа, инсулинонепотребный. Принимает метформин 850 мг в сутки. Аллергических реакций, в том числе на лекарственные средства - отрицает. Травмы центральной нервной системы - отрицает. Перенесенный туберкулез - отрицает. Кожно-венерические заболевания - отрицает. Операции - отрицает. Перенесенный вирусный гепатит - отрицает. Онкозаболевания- отрицает. Не курит. Алкоголь не

употребляет. Наследственные заболевания - отрицает. Рабочие цифры - АД 130/80 мм.рт.ст. Начало заболевания острое, внезапно нарушилась речь, появились головные боли в теменной области. Вызвали скорую медицинскую помощь. Госпитализирован в ПСО №6 ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное (по шкале комы Глазго 15б). Положение активное. Речь нарушена по типу афазии. Критика к своему состоянию снижена. Кожные покровы бледные. Нормостенический тип телосложения. Расстройств микроциркуляции нет. Отеки отсутствуют. Дыхание самостоятельное. Аускультативно дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхания 20 в мин. SpO2 98 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Пульс 75 в минуту. Артериальное давление 160/100 мм.рт.ст. Глотание сохранено. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика живая. Мочевыделительная система без особенностей. В неврологическом статусе отмечались сглаженность левой носогубной складки, Нарушение речи по типу афазии. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и с ног живые, выше справа. Патологический рефлекс Бабинского справа. Активные движения в конечностях сохранены. Повышение мышечного тонуса в правых конечностях по спастическому типу. NIHSS при поступлении 16 баллов, с отсутствием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»).

Данные лабораторных исследований: Общий анализ крови: Эритроциты 4,7х 10^{12}/л, HGB 142 г/л, Ht 37,8, лейкоциты 11 х 10^{9}/л, тромбоциты (PLT)292 х 10^{9}/л, моноциты 10,2 х 10^{9}/л; нейтрофилы 6,9 х 10^{9}/л; лимфоциты(LYM) 17,1 х 10^{9}/л; СОЭ 19 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV)- 5,84, MPV/PLT - 0,1; NEU/LYM- 0,4; NEUxPLT/LYM- 125,5, PLT/LYM -17. Биохимический анализ крови: глюкоза 8,7ммоль/ л, общий белок 67 г/л, креатинин 107 ммоль/л, мочевина 4,8 ммоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, билирубин общий 8,9 ммоль/л, АЛТ 5,6 Ед/л, АСТ 12,8 Ед/л, Na 138 ммоль/л, K 2,9 ммоль/л. Коагулограмма: ПТИ- 79%, МНО 1,1; фибриноген 3,7 г/л; протромбиновое время 4,7 сек, АЧТВ 27,5 сек, РФМК 5,6 мг/мл.

Инструментальные методы исследования:

Заключение: КТ-картина геморрагического инсульта в виде внутримозговой гематомы субкортикальной локализации в теменной доле левого полушария с прорывом в левый боковой желудочек объемом 7,8 $см^3$ (Рисунок 14).

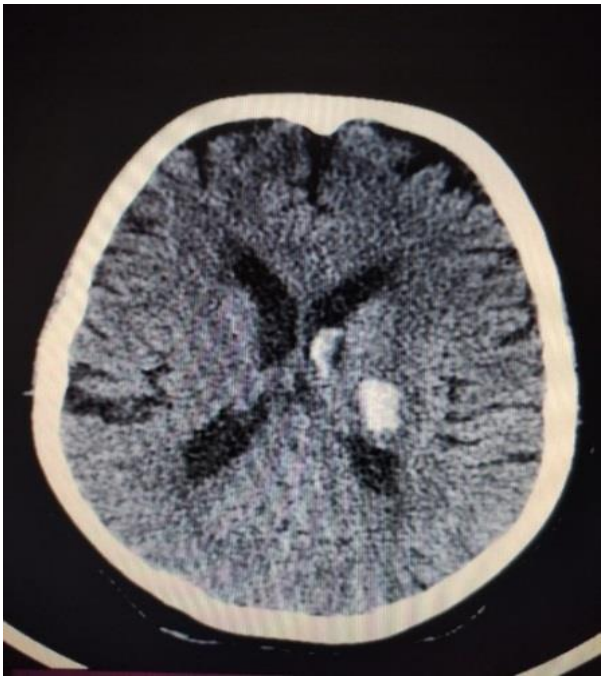


Рисунок 14 – Внутримозговое кровоизлияние субкортикальной локализации в теменной доле слева

Ультразвуковое дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Сосудистая стенка неоднородная. Толщина медиа 1.2мм, внутренние контуры не ровные. Правая внутренняя сонная артерия – в области бифуркации АБ размерами 5.6*2.6 мм, стеноз 25 %. Правая общая сонная артерия единичные АБ размерами 4,8*1,4 мм, стеноз 15 %. Левая общая сонная артерия в средней трети АБ 7,6*4.5 мм, стеноз 45%. Сужение позвоночных артерий (справа 3,4 мм, слева 4,0 мм). ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 80 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Эхокардиография: Уплотнение аорты. Фракция выброса 68 %.

Таким образом, был установлен диагноз: Геморрагический инсульт от 11.11.2016г с образованием внутримозговой гематомы субкортикальной локализации в теменной доле левого полушария с прорывом в левый боковой

желудочек, синдром правосторонней пирамидной недостаточности, сенсо-мнестической афазии, цефалический синдром, острый период. Соп.: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c <7,5 %.

Прогноз исхода рассчитывается согласно формуле, где x_1 – возраст пациента, x_2- тяжесть по шкале NIHSS, x_3- КТ-признак негативного исхода в виде симптома «островка»:

$$Pi = 1/(1+exp(–(0,06967*x_1 + 0,04787 *x_2 + 1,04941*x_3-5,48633)) = 1/(1+exp(–$$
$$(0,06967*67 + 0,04787 *16+ 1,04941*0-5,48633)) = 48,6\ \% \qquad (6)$$

Учитывая вероятность наступления события Р ниже 50%, прогнозируем развитие у пациента летальный исход с вероятностью 48,6 %. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился – пациент был выписан на 26 сутки.

Клиническое наблюдение №3

Пациент И. 51 год доставлен в приемное отделение в тяжелом состоянии. Анамнез заболевания: Длительно страдает гипертонической болезнью. Нерегулярно принимает антигипертензивные препараты (энап 10 мг). Аллергических реакций, в том числе, на лекарственные средства: отрицает. Травмы центральной нервной системы отрицает. Перенесенный туберкулез отрицает. Кожно-венерические заболевания отрицает. Операция отр. Перенесенный вирусный гепатит отрицает. Онкозаболевания отрицает. Не курит. Алкоголь употребляет по праздникам. Наследственные заболевания: отрицает. Рабочие цифры АД 140/90 мм.рт.ст. Начало заболевания острое, внезапно появилась головная боль, потерял сознание. Вызвали скорую медицинскую помощь. Госпитализирован в ПСО №6 ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ.

Объективно: общее состояние тяжелое. Сознание угнетено до сопора (по шкале комы Глазго 9б). Положение лежачее. На болевые раздражители реагирует. На обращенную речь издает звуки. Взгляд не фиксирует. Во времени, пространстве, собственной личности не ориентирован. Речь псевдобульбарная

дизартрия. Критика к своему состоянию отсутствует. За молоточком не следит, цель осмотра не осознает. Кожные покровы бледные. Гиперстенический тип телосложения. Расстройств микроциркуляции нет. Отеки отсутствуют. Дыхание самостоятельное. Аускультативно дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхания 22 в мин. SpO2 97 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Пульс 85 в минуту. Артериальное давление 200/110 мм.рт.ст. Глотание отсутствует. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика живая. Мочевыделительная система без особенностей. В неврологическом статусе отмечались рефлексы орального автоматизма. Нарушение речи по типу псевдобульбарной дизартрии. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки не вызывался. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и с ног живые, выше слева. Патологический рефлекс Бабинского справа. Активные движения в левых конечностях отсутствуют. Повышение мышечного тонуса в левых конечностях по спастическому типу. NIHSS при поступлении 18 баллов, с отсутствием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»).

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Эр. 4,5х 10^{12}/л, HGB 131 г/л, Ht 36, лейкоциты 11,8 х 10^9/л, тромбоциты (PLT)120 х 10^9/л, моноциты 9,9 х 10^9/л; нейтрофилы 5,4 х 10^9/л; лимфоциты(LYM) 2,1 х 10^9/л; СОЭ 2 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV)- 8,4, MPV/PLT - 0,1; NEU/LYM- 2,5; NEUxPLT/LYM- 308,5 , PLT/LYM -57,1.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,6 ммоль/ л, общий белок 60,9 г/л, креатинин 98,8 ммоль/л, мочевина 9,2 ммоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, билирубин общий 12 ммоль/л, АЛТ 36,3 Ед/л, АСТ 21,5 Ед/л, Na 147,8 ммоль/л, К 4,3 ммоль/л.

Коагулограмма: ПТИ- 92%, МНО 1,1; фибриноген 3,8 г/л; протромбиновое время 14 сек, АЧТВ 25 сек, РФМК 2,6 мг/мл.

Инструментальные методы исследования:

Заключение: КТ-картина геморрагического инсульта в виде внутримозговой гематомы в лобно-теменно-височной области правого полушария с прорывом в

правый боковой желудочек объемом 72,3 $см^3$.Дислокационный синдром. Отек головного мозга (Рисунок 15).

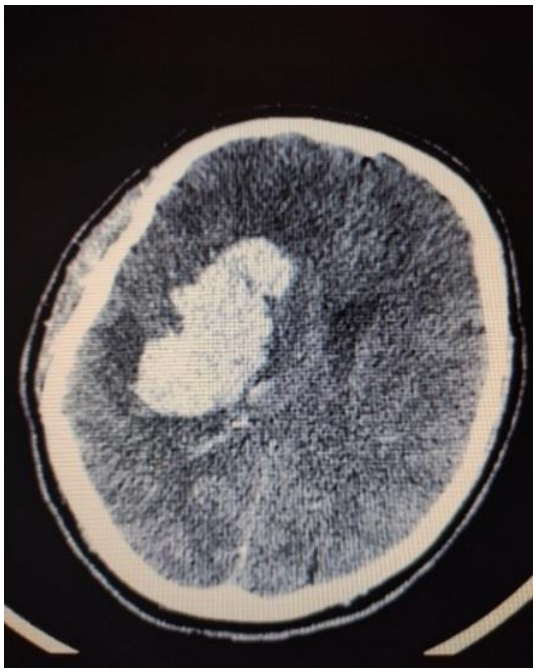


Рисунок 15 – Внутримозговое кровоизлияние лобно-теменно-височной области справа

Ультразвуковое дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Сосудистая стенка неоднородная. Толщина медиа 1.3мм, внутренние контуры не ровные. Правая внутренняя сонная артерия –в области бифуркации АБ размерами 4.8*2.6 мм, стеноз 20 %. Правая общая сонная артерия единичные АБ размерами 4,2*1,4 мм, стеноз 15 %. Левая общая сонная артерия в средней трети АБ 7,6*4.5 мм, стеноз 35%. Сужение позвоночных артерий (справа 2,8мм, слева 4,0 мм). ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 85 в мин. Электрическая ось сердца не отклонена. Эхокардиография: Уплотнение аорты. Фракция выброса 68 %.

Таким образом, был установлен диагноз: Геморрагический инсульт от 14.09.2018 г. с формированием внутримозговой гематомы в правой лобно-теменно-височной области, синдром центрального глубокого правостороннего гемипареза до плегии, синдром псевдобульбарной дизартрии, острый период.

Прогноз исхода рассчитывается согласно формуле, где x_1 – возраст пациента, x_2- тяжесть по шкале NIHSS, x_3- КТ-признак негативного исхода в виде симптома «островка»:

$$Pi = 1/ (1+exp (–(0,06967*x_1 + 0,04787 *x_2 + 1,04941*x_3-5,48633)) = 1/(1+exp(–$$

$$(0,06967*51 + 0,04787 *18 + 1,04941*0-5,48633))= 25,5\ \% \qquad (7)$$

Учитывая вероятность наступления события Р ниже 50%, прогнозируем развитие у пациента летальный исход с вероятностью 25,5 %. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился – пациент был выписан на 14 сутки.

Клиническое наблюдение №4

Пациент Д., 60 лет, доставлен в приемное отделение в тяжелом состоянии. Анамнез заболевания: длительно страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает лизиноприл 10 мг. Аллергических реакций, в том числе на лекарственные средства - отрицает. Травмы центральной нервной системы - отрицает. Перенесенный туберкулез - отрицает. Кожно-венерические заболевания - отрицает. Операции- отрицает. Перенесенный вирусный гепатит- отрицает. Онкозаболевания- отрицает. Не курит. Алкоголь не употребляет. Наследственные заболевания- отрицает. Рабочие цифры -АД 130/80 мм.рт.ст. Со слов жены: заболел остро 4 часа назад, жаловался на интенсивные головные боли в затылочной области, шее, слабость в левой половине тела. Померила АД- 80/50 мм.рт.ст, дала попить кофе. АД поднялось до 130/90 мм.рт.ст. Перестал ходить, нарушилась речь. Вызвали скорую медицинскую помощь. Госпитализирован в ПСО №6 ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ.

Объективно: Общее состояние - тяжелое. Положение - лежачее. Сознание - сопор. На болевые раздражители - реагирует. На обращенную речь реагирует открыванием глаз. Взгляд не фиксирует. Во времени, пространстве, собственной личности не ориентирован. Речь невнятная. Критика к своему состоянию - отсутствует. За молоточком не следит, цель осмотра не осознает. Кожные

покровы бледные. Гиперстенический тип телосложения. Липоидная дуга роговицы. Расстройств микроциркуляции нет. Отеки отсутствуют. Дыхание самостоятельное. Аускультативно дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхания 22 в мин. SpO2 99 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Пульс 80 в минуту. Артериальное давление 180/110 мм.рт.ст. Глотание отсутствует. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика живая. Стула и мочеиспускания на момент осмотра не было. В неврологическом статусе отмечались положительные рефлексы орального автоматизма. Отсутствие речи. Рефлекс с мягкого неба и задней стенки глотки не вызывался. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и с ног живые, выше слева. Патологический рефлекс Бабинского справа. Активные движения в правых конечностях сохранены, в левых отсутствуют. Повышение мышечного тонуса в левых конечностях по спастическому типу. NIHSS при поступлении 12 баллов, с наличием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»).

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Эр. 4,8 х 10^{12}/л, HGB 137 г/л, Ht 36,8, лейкоциты 6,7 х 10^9/л, тромбоциты (PLT)256 х 10^9/л, моноциты 10,6 х 10^9/л; нейтрофилы 5,2 х 10^9/л; лимфоциты(LYM) 17,7 х 10^9/л; СОЭ 7 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV)-7,7, MPV/PLT - 0,1; NEU/LYM- 0,3; NEUxPLT/LYM- 75,2; PLT/LYM -14,4.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,24ммоль/ л, общий белок 69,2 г/л, креатинин 119,5 ммоль/л, мочевина 6,4 ммоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, билирубин общий 12,5 ммоль/л, АЛТ 22,4 Ед/л, АСТ 33,5 Ед/л, Na 141,2 ммоль/л, К 4,19 ммоль/л.

Коагулограмма: ПТИ- 80%, МНО 1,2; фибриноген 3,7 г/л; протромбиновое время 4,8 сек, АЧТВ 28,5 сек, РФМК 5,7 мг/мл.

Инструментальные методы исследования:

Заключение: КТ-картина геморрагического инсульта в виде внутримозговой гематомы в таламо-капсулярной локализации справа объемом 26,9 $см^3$ (Рисунок 16).

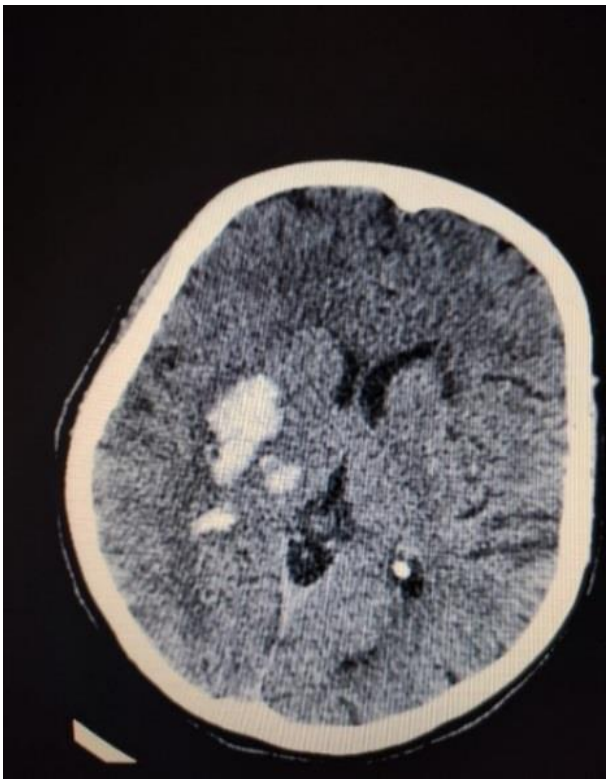


Рисунок 16 – Внутримозговое кровоизлияние таламо-капсулярной локализации справа с наличием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»)

Ультразвуковое дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Сосудистая стенка неоднородная. Толщина медиа 1.6 мм, внутренние контуры неровные. Правая внутренняя сонная артерия –в области бифуркации АБ размерами 7.8*3.2 мм, стеноз 35 %. Правая общая сонная артерия множественные АБ размерами 5,9*2,7 мм, стеноз 30 %. Левая общая сонная артерия множественные АБ 5,9*1.8 мм, стеноз 30%. Сужение позвоночных артерий (справа 4.0 мм, слева 4.0 мм. ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 87 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Эхокардиография: Дилатация левого желудочка. Уплотнение аорты. Фракция выброса 65%.

Таким образом, был уставлен диагноз: Геморрагический инсульт от 28.09.2018г с формированием внутримозговой гематомы в правой гемисфере головного мозга таламо-капсулярной локализации, синдром тотальной афазии, выраженный бульбарный синдром, синдром глубокого левостороннего гемипареза

до плегии в руке и в ноге, острый период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., ст.1, р.4, дислипидемия. Стенозирующий атеросклероз сонных артерий.

Прогноз исхода рассчитывается согласно формуле, где x_1 – возраст пациента, x_2- тяжесть по шкале NIHSS, x_3- КТ-признак негативного исхода в виде симптома «островка»:

$$Pi = 1/(1+exp(–(0{,}06967*x_1 + 0{,}04787*x_2 + 1{,}04941*x_3 - 5{,}48633)) = 1/(1+exp(–$$
$$(0{,}06967*60 + 0{,}04787*12 + 1{,}04941*1 - 5{,}48633)) = 57{,}8\ \% \qquad (8)$$

Учитывая вероятность наступления события Р выше 50%, прогнозируем развитие у пациента ЛИ с вероятностью 57,8 %. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития ЛИ подтвердился – пациент умер на 14 сутки.

Клиническое наблюдение №5

Пациент Г., 66 лет, доставлен в приемное отделение с жалобами на головную боль по ВАШ 6 б, тошноту, отсутствие движений в левых конечностях.

Анамнез заболевания: длительно страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает эналаприл 10 мг. В анамнезе - сахарный диабет 2 типа, инсулинонепотребный. Принимает метформин 1000 мг в сутки. Аллергических реакций, в том числе на лекарственные средства - отрицает. Травмы центральной нервной системы - отрицает. Перенесенный туберкулез - отрицает. Кожно-венерические заболевания - отрицает. Операции - отрицает. Перенесенный вирусный гепатит - отрицает. Онкозаболевания -отрицает. Не курит. Алкоголь не употребляет. Наследственные заболевания - отрицает. Рабочие цифры - АД 140/90 мм.рт.ст. Начало заболевания острое, внезапное появиление головной боли, тошноты, ослабление левых конечностей. Вызвали скорую медицинскую помощь. Госпитализирован в ПСО №6 ГБУЗ РБ Дюртюлинской ЦРБ.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное (по шкале комы Глазго 15б). Положение активное. Речь не нарушена. Критика к своему состоянию снижена. Кожные покровы бледные. Нормостенический тип телосложения. Расстройств микроциркуляции нет. Отеки отсутствуют. Дыхание

самостоятельное. Аускультативно дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхания 20 в мин. SpO2 97 %. Тоны сердца приглушены. Ритм аускультативно правильный. Пульс 79 в минуту. Артериальное давление 160/100 мм.рт.ст. Глотание сохранено. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень не пальпируется. Аускультативно перистальтика живая. Мочевыделительная система без особенностей. В неврологическом статусе отмечались сглаженность левой носогубной складки. Речь- не нарушена. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и с ног живые, выше слева. Патологический рефлекс Бабинского слева. Активные движения в левых конечностях отсутствуют. Сила мышц в правых конечностях 0 б проксимально и дистально, в левых конечностях 5 б проксимально и дистально. Повышение мышечного тонуса в левых конечностях по спастическому типу. Болевая гемигипестезия слева. NIHSS при поступлении 12 баллов, с отсутствием КТ-признака негативного исхода (симптом «островка»).

Данные лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Эр. 5,2х 10^{12}/л, HGB 127 г/л, Ht 31,8, лейкоциты 9,4 х 10^9/л, тромбоциты (PLT)361 х 10^9/л, моноциты 9,3 х 10^9/л; нейтрофилы 5,8 х 10^9/л; лимфоциты(LYM) 26,2 х 10^9/л; СОЭ 28 мм/ч, средний объем тромбоцитов (MPV)-7,2, MPV/PLT - 0,1; NEU/LYM- 0,2; NEUxPLT/LYM- 80,3, PLT/LYM -13,7.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,7ммоль/ л, общий белок 80 г/л, креатинин 97 ммоль/л, мочевина 3,8 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, билирубин общий 7,7 ммоль/л, АЛТ 10,5Ед/л, АСТ 15,8 Ед/л, Na 140 ммоль/л , K 4,5 ммоль/л Коагулограмма: ПТИ- 88%, МНО 1,1; фибриноген 3,7 г/л; протромбиновое время 4,8сек, АЧТВ 27,6 сек, РФМК 5,6 мг/мл.

Инструментальные методы исследования:

Заключение: КТ картина геморрагического инсульта в виде внутримозговой гематомы в таламо-капсулярной локализации справа объемом 6,9 $см^3$(Рисунок 17).

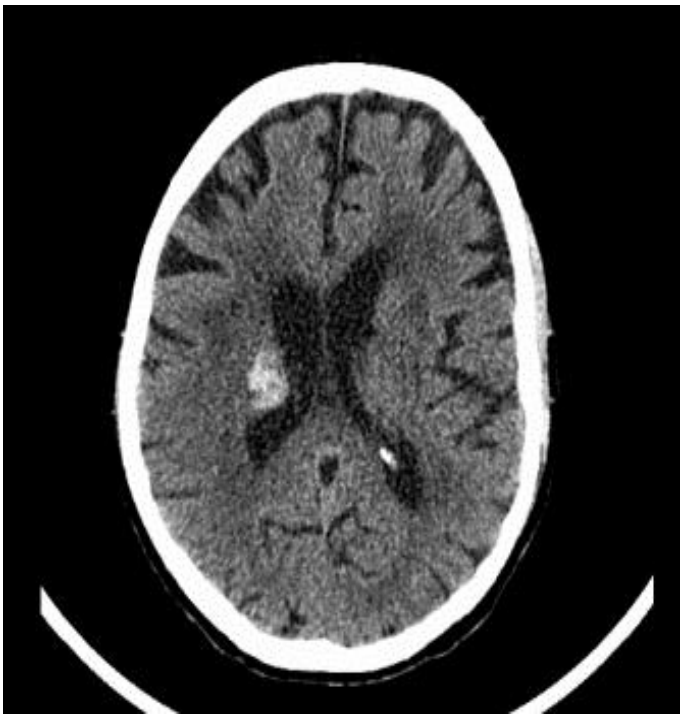


Рисунок 17 – Внутримозговое кровоизлияние таламо-капсулярной локализации справа

Ультразвуковое дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Сосудистая стенка неоднородная. Толщина медиа 1.5 мм, внутренние контуры неровные. Правая внутренняя сонная артерия – в области бифуркации АБ размерами 7.2*3.3 мм, стеноз 30 %. Правая общая сонная артерия множественные АБ размерами 5,5*2,5 мм, стеноз 25 %. Левая общая сонная артерия множественные АБ 5,4*1.7 мм, стеноз 25%. Сужение позвоночных артерий (справа 4.0 мм, слева 4.0 мм). ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 84 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Эхокардиография: Дилатация левого желудочка. Уплотнение аорты. Фракция выброса 66%

Таким образом, был установлен диагноз: Геморрагический инсульт от 20.12.2016г в правом полушарии головного мозга с формированием внутримозговой гематомы медиальной локализации (таламический тип), синдром глубокого левостороннего гемипареза до плегии в руке и в ноге, синдром болевой гемигипестезии слева, острый период. Фон.: Гипертоническая болезнь 3 ст., ст.1, р.4, дислипидемия. Стенозирующий атеросклероз сонных артерий.

Прогноз исхода рассчитывается согласно формуле, где x_1 – возраст пациента, x_2- тяжесть по шкале NIHSS, x_3- КТ-признак негативного исхода в виде симптома «островка»

$$Pi = 1/(1+\exp(-(0{,}06967*x_1 + 0{,}04787*x_2 + 1{,}04941*x_3 - 5{,}48633)) = 1/(1+\exp(-(0{,}06967*66 + 0{,}04787*12 + 1{,}04941*0 - 5{,}48633)) = 42{,}2\ \% \quad (9)$$

Учитывая вероятность наступления события Р ниже 50%, прогнозируем развитие у пациента летальный исход с вероятностью 42,2 %. При дальнейшем наблюдении за пациентом прогноз развития благоприятного исхода подтвердился – пациент был выписан на 14 сутки.

3.5. Анализ ранних предикторов летального исхода у пациентов с нетравматическими внутримозговым кровоизлиянием и COVID-19

За весь период наблюдения в специализированный инфекционный стационар, обслуживающий население всего Центрального медицинского округа Республики Башкортостан поступило 190 пациентов с нетравматическими ВМК и COVID-19. Был проведен ретроспективный анализ всех пациентов с ВМК и лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. ВМК подтверждалось при помощи КТ головного мозга. При поступлении пациента в стационар проводили общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Пациенты осматривались врачом-неврологом, проводился объективный осмотр, регистрировались демографические показатели, оценивали степень инвалидизации по шкале mRs, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS.

В исследуемой группе отмечалось небольшое преобладание мужчин – 100 человек (52,6%). В основном поступали пациенты в тяжелом 134 (70,5%) и крайне тяжелом 26 (13,6%) состояниях. Степень инвалидизации по шкале mRs составила в среднем 5 (5-5) баллов. Медиана тяжести инсульта по шкале NIHSS составляла 18 (15;23) баллов. Средняя продолжительность нахождения пациента в стационаре составила 8 (6;11) дней. Летальный исход развился у 102 пациентов (53,6%). У 89 пациентов (47%) гематомы располагались в левом полушарии, у 76 пациентов

(40%) в правом полушарии, у 18 пациентов (9,5%) - в мозжечке, у 7 пациентов (3,5%) - в стволе.

У пациентов с нетравматическими ВМК и COVID-19 в клинической картине превалирует общемозговой – 184 (97%), менингеальные синдромы – 165 (87%), гемипарез – 180 (94%); реже встречаются – гемиатаксия 9 (5%), бульбарные нарушения 13 (7%), прозопарез 11 (6%). Особенности неврологической картины пациентов представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Особенности неврологической симптоматики у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями и COVID-19

Синдромы	Показатели, n=190
Общемозговой синдром, n (%)	184 (97%)
Менингеальный синдром, n (%)	165 (87%)
Судорожный синдром, n (%)	34 (18%)
Центральный гемипарез, n (%)	180 (94%)
Церебеллярная гемиатаксия, n (%)	9 (5%)
Бульбарные нарушения, n (%)	13(7%)
Центральный прозопарез, n (%)	11 (6%)
Моторная афазия, n (%)	30 (16%)
Сенсорная афазия, n (%)	26(14%)
Психоорганический синдром, n (%)	72 (38%)

Из таблицы 28 видно, что пациенты с летальным исходом были старше по возрасту, их длительность пребывания в стационаре была меньше (в связи с ранним летальным исходом). У пациентов с летальным исходом была тяжелее вирусная инфекция, они меньшее количество дней проводили на ИВЛ (в связи с ранней смертью). По лабораторным показателям у них отмечались ниже абсолютное число лимфоцитов в 1 мкл цельной крови и количество тромбоцитов, чем у пациентов с благоприятным исходом. Количество лейкоцитов, нейтрофилов были выше у пациентов с летальным исходом. Повышенный уровень глюкозы, общего

билирубина, креатинина, мочевины были достоверно выше у пациентов с летальным исходом, а уровень АПТВ и МНО были, напротив, ниже в названной группе.

Таблица 28 - Результаты сравнительного анализа клинико-демографических и лабораторных показателей у пациентов с различными исходами COVID-19 и первичного ВМК

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (n=88)	Пациенты с летальным исходом (n=102)	P
Клинико-демографические показатели			
Возраст	67 (61-74)	70 (64-81)	0,1
Пол, жен/муж (%)	43(48,8%),45(52,2%)	57(55,8%),45(44,2%)	0,1
ИМТ, Me (Q1;Q3)	27,7 (24,5-31,4)	27,3 (24,2-31,2)	0,2
Функциональные возможности по mRS, Me (Q1;Q3)	5 (5;5)	5 (4;5)	<0,001
Длительность пребывания в стационаре, дни, Me (Q1;Q3)	9 (7-12)	4 (2-8)	0,2
Количество дней на ИВЛ, сут. , Me (Q1;Q3)	16 (14;18)	1 (1;5)	<0,001
Тяжесть COVID-19, (%)	89(47)	101(53)	0,001
Клинический анализ крови			
Эритроциты, млн/мкл, Me (Q1;Q3)	3,1 (3,1;3,1)	4,4(4,0;4,9)	0,6
Гемоглобин, г/л, Me (Q1;Q3)	90(87;94)	134 (118;149)	0,9
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (Q1;Q3)	12,5 (11,2;13,9)	14,5 (9,6;19,4)	0,006
Нейтрофилы, %	75,4 (62,2-86)	85,3 (71,6-90,4)	<0,001

Продолжение таблицы 28

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (n=88)	Пациенты с летальным исходом (n=102)	P
Палочкоядерные нейтрофилы,%, Me (Q1;Q3)	3,5 (2;5)	7 (3;10)	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы,%, Me (Q1;Q3)	82 (79;85)	82 (72;86)	0,02
Абсолютное число лимфоцитов в 1 мкл цельной крови, Me (Q1;Q3)	1,2 (0,7;1,7)	0,8 (0,6;1,2)	<0,001
Лимфоциты, %, Me (Q1;Q3)	7 (4;10)	7 (4;8)	0,03
Тромбоциты, тыс/мкл, Me (Q1;Q3)	343,5 (278;409)	209 (103;242)	0,6
СОЭ, мм/ч, Me (Q1;Q3)	50,5 (42;50,9)	29 (15,5;60,5)	0,5
Клеточные соотношения			
NEU/LYM, Me (Q1;Q3)	15,1 (8,7;21,5)	13,5 (10,1;22,5)	<0,001
NEU*PLT/LYM, Me (Q1;Q3)	80,1(36,5;123,7)	46,7 (25,5;65,3)	<0,001
PLT/LYM, Me (Q1;Q3)	65 (27,8;102,3)	31,2(16;51,4)	<0,001
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л , Me (Q1;Q3)	68,6 (65;74)	65 (60;71)	0,03
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	5,3 (4,8;5,9)	8,6 (6,9;12,9)	<0,001
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	69,7 (66,6;72,9)	108,5 (80;142,3)	<0,001
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	8,2 (5,2;11,2)	11,5 (6,7;20)	0,1
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (Q1;Q3)	12,4 (8,8;18,8)	14,5 (9,9;20,9)	0,1

Продолжение таблицы 28

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (n=88)	Пациенты с летальным исходом (n=102)	P
Коагулограмма			
Активированное парциальное тромбопластиновое время, Me (Q1;Q3)	32,5 (30;35,1)	32 (28,5;42,4)	<0,05
Международное нормализованное отношение, Me (Q1;Q3)	1,3 (1,2;1,4)	1,2 (1,1;1,3)	0,002
Протромбиновый индекс, Me (Q1;Q3)	83,5 (78;89)	87 (80;95)	0,01

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, mRS - модифицированная шкала Рэнкина, Me – медиана, Q1 -1й квартиль (25й процентиль), Q3 – 3й квартиль (75й процентиль), СОЭ- скорость оседания эритроцитов, NEU/LYM- нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, NEU*PLT/LYM - системный иммуно-воспалительный индекс, PLT/LYM- тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение.

Статистически значимыми различиями по результатам сравнительного анализа клинико-демографических и лабораторных показателей у пациентов с различными исходами COVID-19 и ВМК были: степень инвалидизации пациентов по mRs при поступлении, количество дней на ИВЛ, количество лейкоцитов, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, абсолютное число лимфоцитов в 1 мкл цельной крови, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, системный иммуно-воспалительный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, уровень общего белка, уровень глюкозы, уровень креатинина, уровень АПТВ в крови, уровень международного нормализованного отношения, уровень протромбинового индекса, тяжесть COVID-19.

Для выявления независимых предикторов летального исхода ВМК, ассоциированного с COVID-19 в течение 30 суток был проведен логистический регрессионный анализ с включением степени инвалидизации пациентов по mRs при поступлении, количества лейкоцитов, уровня глюкозы, АПТВ в крови, тяжести COVID-19. Все перечисленные параметры оказались независимыми предикторами летального исхода (Таблица 29). Данная модель объясняла 41% вариабельности летальных исходов ВМК у пациентов с COVID-19.

Таблица 29 - Результаты логистического регрессионного анализа

Переменные	Коэффициент Бета	Стандартная ошибка	P
mRs при поступлении	0,8	0,4	0,03
Количество лейкоцитов в крови	0,1	0,1	0,03
Уровень глюкозы в крови	0,1	0,1	0,03
Тяжесть COVID-19	-1,3	0,3	<0,001
АПТВ	0,1	0,1	0,01
Константа	-3,5	2,4	0,1

Примечание: mRS- модифицированная шкала Рэнкина, АПТВ- активированное парциальное тромбопластиновое время.

Таким образом, независимыми предикторами летального исхода ВМК, ассоциированного с COVID-19, в течение первых 30 суток в отличие от первичного ВМК была тяжесть вирусной инфекции, а также выраженность нарушения метаболизма и свертывающей системы крови. Своевременное выявление пациентов с ВМК на фоне вирусной инфекции COVID-19 с высоким риском летального исхода в течение 30 суток на этапе поступления в стационар позволит индивидуализировать подходы к его лечению, тем самым потенциально улучшить исход заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование исходов ВМК является одной из важных задач современной ангионеврологии, поскольку данная форма инсульта отличается высокой летальностью, тяжёлой инвалидизацией выживших пациентов и значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию. Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода позволяет оптимизировать лечебную тактику, своевременно принять решение о необходимости хирургического вмешательства, рационально распределить ресурсы специализированных отделений. Точное прогнозирование исходов необходимо для стратификации пациентов в клинических исследованиях, оценки эффективности новых методов лечения и разработки персонализированных подходов к ведению больных с геморрагическим инсультом. В связи с этим поиск доступных, воспроизводимых и клинически значимых предикторов неблагоприятного исхода ВМК, в том числе на основе стандартных методов визуализации и лабораторной диагностики, представляет собой актуальное и практически значимое направление исследований.

Общий анализ крови является базовым лабораторным исследованием, отражающим клеточный гомеостаз и характеризующим такие ключевые процессы, как эритропоэз, тромбоцитопоэз и системное воспаление. Показатели красной крови (уровень гемоглобина, число эритроцитов) отражают кислородтранспортную функцию и могут служить маркерами хронической кровопотери или гемодилюции; лейкоцитарные индексы и NEU/LYM выступают интегральными индикаторами воспалительного ответа; уровень тромбоцитов и их объём характеризуют тромбоцитарное звено гемостаза. Благодаря доступности, быстроте выполнения и высокой информативности показатели клинического анализа крови широко используются для оценки тяжести состояния пациентов с заболеваниями нервной системы и прогнозирования их исходов.

В настоящем исследовании в результате сравнительного анализа лабораторных показателей у пациентов с летальным исходом в течение 30 и 90 суток после перенесенного первичного ВМК выявлено меньшее число эритроцитов (p=0,02), ниже уровень гемоглобина (p=0,002) в крови (Хайруллин А.Т. и соавт., 2022). Эти показатели были независимыми предикторами неблагоприятного исхода ВМК. Данные других авторов подтверждают негативное влияние анемии на прогноз ВМК. Некоторые исследователи отметили анемию пятым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, встречающимися у примерно 30% пациентов с инсультом (Kaiafa G. et al., 2017; Fonseca A.C. et al., 2021). Одним из механизмов, при котором происходит запрограммированная гибель эритроцитов - эриптоз. Макрофаги распознают эриптозные эритроциты, что влечет за собой эфероцитоз и разложение поглощенных эритроцитов. Те эриптозные эритроциты, которые не были распознаны, выделяют во внеклеточное пространство токсичные компоненты, тем самым, ослабляя вторичное повреждение головного мозга (Fang M. et al., 2022).

Другим фактором, связывающим анемию и неблагоприятный прогноз первичного ВМК следует считать нарушения со стороны свертывающей системы крови. Так, по мнению некоторых исследователей, количество тромбоцитов в крови более 10000/мм^3 и менее 1000/мм^3 у пациентов с ВМК ухудшает течение геморрагического инсульта, приводя к неблагоприятному исходу (Kaiafa G. et al., 2015). Функция тромбоцитов заключается в том, чтобы предотвратить кровопотерю и образование тромбов при повреждении сосудов. Когда сосуд повреждается, тромбоциты активируются и приводят к образованию тромбоцитарного агрегата (микротробма), который помогает остановить кровотечение. Кроме своей роли в свертывании крови, тромбоциты выполняют и другие функции в организме. Они содержат факторы роста и цитокины, которые помогают восстанавливать поврежденные ткани. Тромбоциты также влияют на воспалительные процессы и иммунную систему. Например, соотношение PLT/LYM имеет тенденцию к росту при неблагоприятном исходе ВМК. Доказано, что низкое значение тромбоцитов и высокое значение среднего объема

тромбоцитов может говорить о неблагоприятном исходе заболевания (Zhang S. et al., 2015).

К неблагоприятному исходу способна приводить адгезивно-агрегационная реакция между эритроцитами, тромбоцитами и фибрином, сопровождающаяся тромбозом и нарушением гемостатического равновесия. Анализ данных пациентов с низким содержанием гемоглобина, перенесших ВМК, продемонстрировал связь между анемией и увеличением гематомы в динамике (Diedler J. et al., 2010). Однако, следует отметить, что на рост гематомы дополнительно влияют: прием антикоагулянтов, возраст, пол (Gong Y. et al., 2023).

Показатели лейкоцитарного звена также могут служить маркерами неблагоприятного прогноза ВМК, при чем не только показатели субпоплуяций лейкоцитов, но лейкоцитарные отношения. Прогностически значимым маркером воспаления при ВМК признано отношение NEU/LYM. В данной работе, по результатам логистического регрессионного анализа, NEU/LYM явилось предиктором летального исхода ВМК (p=0,04). Повышение количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также их соотношения, увеличение количества лейкоцитов, возникшие в острейший период, указывают на неблагоприятный прогноз ВМК и в других работах (Tao C. et al., 2017; Lattanzi S. et al., 2019; Babu S., Pulicken M., Thazhathuveedu A.K., 2022).

S. Lattanzi и соавт. (2018). показали, что NEU/LYM значительно повышается при ухудшении течения заболевания и может быть связано с тридцатидневной летальностью после перенесенного ВМК (Lattanzi S. et al., 2018). Данный маркер отражает выраженность воспалительной реакции, которая может усиливать процессы свободно-радикального окисления, в результате чего происходит нарастание отека, увеличение объема гематомы и ухудшение прогноза заболевания (Menon G. et al., 2021). Однако, NEU/LYM никак не влияет на увеличение объема гематомы (Shi M. et al., 2022).

В других работах было показано, что лабораторным маркером неблагоприятного исхода ВМК, кроме вышеназванных показателей, является уровень С- реактивного белка. Число лейкоцитов и уровень С-реактивного белка

могут играть роль предиктора неблагоприятного прогноза ВМК как совместно, так и раздельно (Bader E.R. et al., 2022). Другим важным предиктором выступает соотношение NEU*PLT/LYM. Ряд исследователей с помощью логистического регрессионного анализа показали, что вышеупомянутое соотношение является независимым предиктором неблагоприятного прогноза ВМК (Trifan G., Testai F.D., 2020; Kim Y. et al., 2023).

Не менее важным маркером, обнаруживаемым в общем анализе крови, является число моноцитов. Моноциты обладают рядом функций, ключевой из которых является участие в ремоделировании нейронов и сосудов (Kanazawa M. et al., 2017). Была определена связь между количеством моноцитов и ВМК. Моноциты – участвуют в воспалительных реакциях, их число увеличивается при спонтанном ВМК. Моноцитоз в остром периоде ВМК может указывать на неблагоприятный исход. Следует отметить, что соотношение моноцитов к лимфоцитам меняется уже на ранних стадиях пневмонии, ассоциированной с инсультом, являясь предиктором неблагоприятного прогноза последнего (Cao F. et al., 2021).

Таким образом, нейровоспаление является одним из наиболее значимых патогенетических звеньев церебрального инсульта (Aktas O. et al., 2007). Многочисленными исследованиями подтверждена его ключевая роль в развитии ишемического и геморрагического инсульта (Alsbrook D.L. et al., 2023). В частности, при ВМК высвобождение провоспалительных медиаторов инициирует нейровоспалительный ответ, который опосредует вторичное повреждение мозговой ткани. Указанные процессы усугубляют нарушение кровообращения в головном мозге, усиливают перифокальный отек и способствуют гибели нейрональных клеток (Shi K. et al., 2019).

Биохимический анализ крови является важнейшим лабораторным исследованием, отражающим функциональное состояние органов и систем, а также ключевые метаболические процессы. Определение уровня глюкозы позволяет оценить углеводный обмен и исключить гипергликемию, являющуюся независимым фактором неблагоприятного прогноза при инсульте; концентрации

креатинина и мочевины дают представление о фильтрационной функции почек; показатели электролитов (натрий, калий) характеризуют водно-электролитный баланс и осмолярность плазмы, нарушения которых могут усугублять отёк головного мозга; уровень общего белка и его фракций отражает белковосинтетическую функцию печени и нутритивный статус; активность ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) позволяет оценить цитолиз и возможное повреждение печени. По некоторым данным, гипонатриемия выступает предиктором неблагоприятного исхода ВМК, несмотря на своевременную коррекцию дефицита натрия (Kuramatsu J.B. et al., 2014). Благодаря широкой доступности, стандартизированности и высокой прогностической значимости биохимические показатели крови широко используются в клинической практике для оценки тяжести состояния пациентов с инсультом, мониторинга эффективности терапии и прогнозирования исходов (Хайруллин А.Т. и соавт., 2025; Bader E.R. et al., 2022). Однако, учитывая, что показатели уровня натрия в крови были в пределах референсных значений как у пациентов с благоприятным, так и неблагоприятным исходом, вероятно уровень натрия должен рассматриваться не как фактор, непосредственно повреждающий мозговую ткань, а как биомаркер более тяжелого повреждения головного мозга, приводящий к нейроэндокринным нарушениям.

В ходе данного исследования было установлено, что гипергликемия служит независимым предиктором летального исхода в течение 30 суток у пациентов с ВМК ассоциированного с COVID-19. По данным ряда исследователей прогностически значимым показателем, ухудшающим течение ВМК, является повышенный уровень глюкозы в крови (Tao C. et al., 2017; Gong Y. et al., 2023). Почти треть случаев развития гипергликемии относят к стрессовой реакции, при которой происходит высвобождение кортизола и катехоламинов за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Сравнение двух групп пациентов с инсультом с нормальным и повышенным уровнями глюкозы, увеличение объема гематомы и низкая выживаемость наблюдались у второй группы больных (Gong Y. et al., 2023). Это подтверждает, что гипергликемия влияет

на увеличение объема гематомы и может являться предиктором неблагоприятного исхода ВМК. По результатам некоторых исследований, гипергликемия увеличивает риск неблагоприятного исхода ВМК вдвое (Новикова Л.Б. и соавт., 2023). К тому же снижение гликированного гемоглобина на 1% позволяет снизить риск развития инсульта на 12% (Аметов А.С., Соловьева О.Л., 2011).

При сахарном диабете происходит активация свертывающей системы крови, что приводит к тромбообразованию. К тому же тромбообразованию приводит дисфункция эндотелия, что увеличивает риск неблагоприятного исхода (Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А., 2017). Все это может обуславливать высокий риск осложнений и неблагоприятного исхода ВМК.

У пациентов, перенесших ВМК, часто выявляются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Частым фактором риска является артериальная гипертензия. Она является основной причиной первичных ВМК. В данной работе гипертоническая болезнь встречалась у 131 пациентов (100%), уровень АД при поступлении не был достоверным предиктором неблагоприятного исхода. Объяснение данного факта, вероятно, лежит в индивидуальных особенностях коллатерального кровотока. В некоторых исследованиях, интенсивное снижение АД не улучшило клинические исходы (Moullaali T.J. et al., 2022). С другой стороны, всем пациентам с нетравматическим ВМК в условиях ПСО проводилось интенсивное снижение АД в течение первых часов пребывания в стационаре, согласно принятой клинической практике на момент набора данных (Клинические рекомендации «Геморрагический инсульт», 2020), поэтому вероятно, этот механизм не был реализован в полной мере с исследуемой когорте. Артериальная гипертензия может влиять на состояние сосудистого тонуса за счет процессов тромбообразования и фибринолиза. Рядом исследователей было проведено определение плазменной концентрации Фактора Виллебранда у пациентов с артериальной гипертензией в раннем восстановительном, позднем восстановительном и резидуальном периодах после перенесенного ВМК. В результате установлено достоверное повышение уровня Фактора Виллебранда в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией в раннем

восстановительном периоде, что расценивается как маркер эндотелиальной дисфункции. В остальных периодах ВМК, Фактор Виллебранда не был повышен (Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А., 2017). Нередко встречаются пациенты с нарушениями ритма, такими как: фибрилляция предсердий, желудочковая и наджелудочковая тахикардии, дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные блокады и др. В нашем исследовании ишемическая болезнь сердца встречалась у 32 пациентов (24,4%), фибрилляция предсердий у 6 пациентов (4,5%). У пациентов с ВМК риск развития заболеваний сердца высок в первые сутки после ВМК и постепенно снижается в течение трех дней (Liu Q. et al., 2011; Kallmünzer B. et al., 2012).

Еще одним простым методом, применяемым для прогнозирования исходов инсульта, является регистрация ЭКГ. Этот метод позволяет определить острые или хронические изменения электрофизиологических процессов в сердце. Результаты сравнительного анализа ЭКГ показателей у выживших пациентов и пациентов с летальным исходом ВМК в течение 30 суток показали, что удлинение интервала QTc является предиктором летального исхода ($p=0,01$). В то время как удлинение интервала QT ($p=0,04$), а также снижение амплитуды зубца R ($p=0,05$), являются предикторами негативного функционального исхода первичных ВМК в течение 30 суток (Хайруллин А.Т. и соавт., 2022).

Значимость исследований взаимосвязи между данными ЭКГ и прогнозом ВМК обусловлена высокой коморбидностью цереброваскулярной патологии с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, среди которых наиболее часто встречаются перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, а также другие формы хронической сердечной патологии. Нередко у таких пациентов выявляются отклонения на ЭКГ. По некоторым данным, частым отклонением является изменения зубца Q, которые встречаются у около 40 % пациентов (Hjalmarsson C. et al., 2013). Другим значимым ЭКГ отклонением следует считать удлинение интервала QTc, отражающее удлинение электрической систолы желудочков (Делягин В.М. и соавт., 2012).

Значимая роль отводится ионным каналам, дисфункция которых способна приводить к развитию желудочковых аритмий типа пируэт. У пациентов с удлиненным QTc могут наблюдаться приступы с потерей сознания, брадикардии и глухота. К удлинению показателя QTc могут приводить прием некоторых лекарственных препаратов, гормональные нарушения, хронические заболевания (Vandael E. et al., 2017). При диагностике показателя QTc оценивают показатели зубца Т, отражающие риск развития фибрилляции желудочков. К тому же, изменение зубца Т может быть предикторами неблагоприятного исхода после перенесенного инсульта (Braga G.P. et al., 2020). Удлинение QTc может стать причиной внезапной смерти. По мнению ряда исследователей, удлинение показателя QTc у пациентов с перенесенным ВМК связано с наличием ИБС. Однако, наше исследование не подтвердило этого, что указывает на существование других факторов, способствующих удлинению показателя QTc. Согласно некоторым источникам, удлинение показателя QTc связано с поражением островковой доли головного мозга, вовлечением гематомы в желудочковую систему, гидроцефалией (van Bree M.D.R. et al., 2010).

Несвоевременная оценка показателя QTc при ВМК может способствовать ухудшению прогноза болезни (Vandael E. et al., 2017). По некоторым данным, была продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь между QTc max и неблагоприятным исходом у пациентов с ВМК. Однако, статистически значимой взаимосвязи между QT max и неблагоприятным исходом у пациентов с ВМК не выявлено (Ziabari S.M.Z. et al., 2019). Проведенные исследования доказывают, что у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и церебральным инсультом, удлинение интервала QTc может давать неблагоприятный прогноз, тем самым увеличивая как долгосрочную, так и краткосрочную смертность. При этом смертность мужской части населения превосходит женскую. (Gibbs C. et al., 2018; Gibbs C. et al., 2019). Кроме того, следует отметить, что повышение дисперсии интервала QTc может говорить о неблагоприятном исходе от церебрального инсульта (Perkiömäki J.S. et al., 2001). S. Malik и соавт. (2013) представили исследование, где рассматривали удлиненный интервал QTc в третьем и в шестом

отведениях у 95 пациентов, поступивших с ВМК. В ходе исследования, у всех поступивших пациентов выявили удлиненный интервал QTc. Частота встречаемости в третьем и шестом отведениях распределились практически поровну. Однако, с небольшим отрывом встречаемость интервала QTc в третьем отведении была выше (Malik S. et al., 2013).

Определенные изменения на ЭКГ, наблюдающиеся при ВМК, могут рассматриваться как цереброкардиальный синдром. К таким изменениям могут относится: удлинение интервала QT, увеличение амплитуды и продолжительности зубца Т, увеличение зубца U, подъем и депрессия сегмента ST. Могут возникать фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, желудочковая и предсердная экстрасистолия.

По другим данным, сердечные изменения могут встречаться у пациентов без кардиальной патологии, перенесших ВМК. Например, изменения зубца Т могут встречаться при церебральном поражении, гиперкалиемии, а также при инфаркте миокарда. В работе ряда авторов представлено описание клинического случая пациента, перенесшего ВМК. После эвакуации гематомы, в течение двух дней, у пациента обнаружили инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. У пациентов с внутримозговой гематомой в таламусе, островковой доле и объемом более 30 мл встречаются электрокардиографические изменения в виде депрессии сегмента ST (Qin G. et al., 2022). Таким образом, своевременная интерпретация ЭКГ результатов поможет правильно выбрать тактику ведения пациентов и избежать тяжелых последствий (Lin X.Q., Zheng L.R., 2019).

Компьютерная томография головного мозга является основным методом диагностики ВМК, позволяя верифицировать гематому, оценить её объём, локализацию и наличие внутрижелудочкового распространения. Кроме того, КТ даёт возможность выявить ранние прогностические маркеры нестабильности гематомы (гиподенсивные включения, признаки неровности краёв, симптом «сателлита»), что имеет ключевое значение для стратификации пациентов по риску увеличения гематомы в динамике и выбора оптимальной лечебной тактики.

В данном исследовании наряду с объемом гематомы важным предиктором негативного прогноза первичного ВМК был КТ-симптом «островка», который встречался у 26 пациентов (83,8%). Объем гематомы (p=0,002, p=0,003), КТ-признаки, высокого риска увеличения гематомы в динамике (p=0,02, p=0,02), симптом «островка» (p=0,02, p=0,02) явились предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК. Предикторы летального исхода были аналогичны: объем гематомы (p=0,002, p=0,003), КТ-признаки, высокого риска увеличения гематомы в динамике (p=0,02, p=0,02), симптом «островка» (p=0,02, p=0,02).

Согласно данным A. Morotti и соавт. (2023), увеличение ВМК в динамике достоверно повышает риск негативного исхода (Morotti A. et al., 2023). Это влечет за собой необходимость поиска КТ-маркеров, для прогнозирования исходов ВМК (Morotti A. et al., 2020).

Одним из таких маркеров является симптом «черной дыры» (Li Q. et al., 2018). По некоторым данным, он встречается в 30 % случаях и представляет собой область сниженной плотности с определенными четкими границами, вокруг которой располагается сама гематома, т.е. область с повышенной плотностью. Этот признак указывает на некоторое увеличение объема гематомы и является предиктором неблагоприятного прогноза ВМК (Li Q. et al., 2016; Li Q. et al., 2018). Согласно ранее проведенным исследованиям, симптом «черной дыры» является наиболее точным предиктором неблагоприятного исхода первичного ВМК среди других КТ-симптомов (He G.N. et al., 2018). Еще одним не менее важным предиктором неблагоприятного исхода первичного ВМК, выявление которого представляется возможным является симптом смешивания (Li Q. et al., 2015). Эта та область гематомы со сниженной плотностью, которая сталкивается с областью повышенной плотности внутри гематомы, но не окруженная гематомой. Исследователи определили, что почти у 40% пациентов с ВМК, осложнившимся увеличением объема гематомы, выявлялся симптом «смешивания». Им удалось доказать, что симптом «смешивания» не только является признаком увеличения гематомы, но и предиктором неблагоприятного прогноза первичного ВМК (Li Q. et

al., 2015; Sporns P.B. et al., 2021). В нашем исследовании КТ- симптомы «черной дыры» и смешивания не были предикторами неблагоприятного исхода первичного ВМК.

Однако, наиболее частым признаком высокого риска увеличения гематомы в динамике, выявляемым на КТ, является симптом «островка» (Кутлубаев М.А. и соавт., 2024). Данный признак представляет собой небольшие гематомы, в количестве более 3, не соприкасающиеся с основной гематомой. У пациентов с ВМК симптом «островка» встречался в 20% случаев. У пациентов с увеличением гематомы этот признак наблюдался почти у каждого второго. Это говорит о том, что симптом «островка» может являться признаком увеличения гематомы и прогнозировать о неблагоприятном исходе ВМК (Li Q. et al., 2017).

Следует отметить, что ряд работ, были посвящены анализу всех основных признаков неблагоприятного прогноза ВМК на КТ (Cai J. et al., 2020; Lv X.N. et al., 2021). Согласно этим данным, чаще всего встречались пациенты, у которых диагностировались гиподенсивные очаги, таких было около 60 %, а в меньшей степени встречался КТ-симптом «черной дыры» - около 14%. По результатам нашего исследования, симптомы: «черной дыры», «водоворота», «смешивания» встречались у 5 пациентов (16,2%). На частоту встречаемости того или иного признака, по-видимому, влияют объем гематомы, наличие внутрижелудочкого кровоизлияния, локализация гематомы (Sporns P.B. et al., 2018; Hillal A. et al., 2022).

По данным H.B. Brouwers и соавт. (2014), у 30 % пациентов происходит увеличение гематомы, которое может способствовать неблагоприятному прогнозу. Увеличению гематомы способствуют прием антикоагулянтов, симптом пятна по данным КТ, а также объем гематомы. Однако, H.B. Brouwers и соавт. (2014) описывают предикторы, неподдающиеся изменениям на момент постановки диагноза (Brouwers H.B. et al., 2014). D. Dowlatshahi и соавт. (2011) провели исследование, продемонстрировав, что пациенты с небольшими гематомами (менее 10 мл), имеют благоприятный исход (Dowlatshahi D. et al., 2011). Объемы гематом, превышающие 48 мл для полушарного ВМК, 41 мл для скорлупы, 6 мл для внутренней капсулы, 9,5 мл для таламуса, 22 мл для мозжечка и 7,5 мл для

ствола головного мозга связаны с высоким риском неблагоприятного исхода (Teo K.C. et al., 2023). Некоторые исследователи, сравнили функциональный и летальный исходы у 319 пациентов с ВМК, получавших консервативное и хирургическое лечение через 30 и 90 сут. и пришли к выводу, что через 30 и 90 сут. летальность составила около 20%, а неблагоприятный функциональный исход – 50%). Медиана показателя по шкале ICH составила 3-4 балла (Abulhasan YB et.al., 2023). В данном исследовании у 131 пациентов с ВМК, медиана показателя по шкале ICH Score для тех пациентов, которые умерли в течение 30 сут. составила 2-3 балла, что указывает на то, что данный инструмент недостаточно чувствителен для прогнозирования исходов первичных ВМК на этапе поступления в стационар.

Для более точного прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ВМК в течение 90 суток была разработана прогностическая модель. Данный метод прогнозирования исхода первичного ВМК основан на мультифакторном анализе: при поступлении оцениваются возраст пациента, балл по шкале NIHSS и наличие КТ-признака увеличения гематомы в динамике – симптом «островка». Модель позволяет предсказать течение заболевания, обосновывая необходимость динамического неврологического наблюдения и повторной КТ-диагностики, особенно у пожилых. Метод неинвазивен, технически прост и применим в любом сосудистом центре.

Ранее полученные прогностические модели, такие как модель NAG обладали ограниченной клинической применимостью. Основным недостатком данной модели является ее узкая направленность: она позволяет оценить лишь риск дальнейшего увеличения объема гематомы в динамике, но не позволяет предсказать риск летального исхода (Sakuta K. et al., 2018).

Ранее разработанная предикторная модель исходов ВМК, основанная на биомаркерах, полученных в условиях приемного отделения стационара, обладает существенным ограничением: она не учитывает признаки увеличения гематомы в динамике по данным КТ (Muresan E.M. et al., 2022).

Известна модель прогнозирования моторных исходов при ВМК на основе МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения. Преимуществом данной

модели является высокая точность прогнозирования моторного восстановления. Данная модель не зависит от мышечной силы пациента и может быть проведена при седации. Основным недостатком данной модели является необходимость проведения МРТ в режиме ДВИ, которая не является обязательным обследованием для пациентов с ВМК в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 395ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях"), а также ограниченность прогноза исключительно моторной сферой восстановления после ВМК.

Еще одна модель ориентирована на прогнозировании отдаленной выживаемости пациентов трудоспособного возраста после церебрального инсульта, что позволяет оценить социально-экономические потери и трудовой прогноз. Недостатками этой модели являются ее ориентация исключительно на долгосрочный прогноз (3–7 лет), что ограничивает возможность раннего вмешательства и коррекции терапии в остром периоде и отсутствие в модели данных дополнительных методов обследований, что снижает ее прогностическую точность и клиническую применимость (Kruchkov D.V., Pavlova S.V., Artamonova G.V., 2016).

Наиболее близким аналогом данной модели является способ прогнозирования течения острого периода геморрагического паренхиматозного инсульта супратенториальной локализации, основанным на определении по данным рентгеновской КТ объёма гематомы, локализации (лобарные; медиальные и латеральные субкортикальные), латерализации гематомы, регистрации электроэнцефалограммы в течение 30 минут, эндогенных вызванных потенциалов на слуховой стимул (потенциал Р300), оценивающих вариабельность сердечного ритма (Зорин Р.А. и соавт., 2020), что дает прогнозировать не только выживаемость, но и исходы как риск вторичных эпилептических приступов, вегетативной дисфункции, угнетения уровня бодрствования. Недостатками прототипа являются трудоемкость и необходимость методов, не входящих в обязательный набор обследований для пациентов с

геморрагическим инсультом (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 395ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях"), отсутствие лабораторных показателей, а также малая выборка (n=75 человек), ограничивающая валидность модели.

В отличие от других моделей, требующих длительного мониторинга или отсроченных методов, предлагаемый способ использует анамнестические, клинико-лабораторные и нейровизуализационные данные, доступные в течение первых 40 минут после поступления пациента в специализированный стационар. Это позволяет своевременно распределить пациентов по риску летальности до развития необратимых вторичных повреждений и оптимизировать тактику интенсивной терапии.

Широкое распространение COVID-19 в 2020-2021 гг. потребовало глубокого изучения его осложнений, среди которых важное место занимает инсульт. ВМК, ассоциированное с COVID-19, имеют принципиальные различия в этиологии и патогенезе от первичного ВМК. Если первичное ВМК развивается на фоне хронической сосудистой патологии, то COVID-19 индуцирует каскад системных нарушений, приводящих к кровоизлиянию.

В отличие от первичного ВМК, ВМК при COVID-19 возникает из-за острого инфекционно-воспалительного процесса. Ключевым звеном патогенеза при COVID-19 является поражение эндотелия сосудов вирусом, что приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению проницаемости сосудистой стенки и нарушению микроциркуляции. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 запускает так называемый "цитокиновый шторм" – чрезмерную продукцию провоспалительных цитокинов, которая усугубляет повреждение сосудистой стенки. Дополнительный вклад вносит развитие коагулопатии и тромботических осложнений, характерных для COVID-19. Эти различия обусловили необходимость сравнительного изучения ВМК, ассоциированного с COVID-19 (Рахматуллин А.Р. и соавт., 2023).

В данной работе независимым маркером неблагоприятного исхода ВМК при COVID-19 было удлинение АПТВ (p=0,01), которое, вероятно, было обусловлено

COVID-19 ассоциированной коагулопатией. Независимым предиктором летального исхода ВМК, ассоциированного с COVID-19 в течение первых 30 суток явилась также гипергликемия (p=0,03). Лейкоцитоз (p=0,03), являющиеся независимым предиктором летального исхода ВМК, ассоциированного с COVID-19 в течение первых 30 суток, вероятно, отражает не только стресс-реакцию, а специфическую провоспалительную активацию с риском гиперпродукции нейротоксических медиаторов. Лейкоциты могут выступать маркером уже состоявшегося «цитокинового шторма», усугубляющего отек мозга. Ключевым независимым предиктором стала тяжесть течения COVID-19 (p<0,001), что подчеркивает патогенетическую связь между системной воспалительной реакцией и вторичным повреждением гематоэнцефалического барьера.

A. Kvernland и соавт. (2021) провели ретроспективное исследование, в котором сравнили пациентов с ВМК, ассоциированным с COVID-19 и пациентов с ВМК без COVID-19. Выявлено, что в 74% случаев причиной кровоизлияний явилась коагулопатия, более 85 % пациентов с ВМК, ассоциированных с COVID-19 имели неблагоприятный исход (Kvernland A. et al., 2021). Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку безопасности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с ВМК, ассоциированным с COVID-19 (Махкамова Н.У. и соавт., 2009; Small C. et al., 2023). M. Lannon M и соавт. (2023) исследовали пациентов с COVID-19, получавших и не получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию. По результатам исследования у 64% пациентов COVID-19, получавших экстракорпоральную мембранную оксигенацию наблюдалось ВМК. Данный риск может быть связан с особенностями контура, применением антикоагулянтов и других факторов (Zahid M.J. et al., 2020; Lannon M. et al., 2023).

Возможными проявлениями COVID-19 является эндотелиальная дисфункция (Hanafi R. et al., 2020; Oxley T. J. et al., 2020; Varga Z. et al., 2020; Cooke J.P., Connor J.H., Jain A., 2021). При этом, SARS-Cov 2 связывается рецепторами АПФ-2, вследствие чего истощается АПФ-2, что приводит к снижению защитных механизмов ренин-ангиотензиновой системы (Divani A.A. et al., 2020; Siegler J.E. et

al., 2023). Ренин расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина -1. Ангиотензин-1 расщепляется до ангионтензина-2. Ангиотензин-2 связывается с рецепторами ангиотензина-1 и ангиотензина-2, что приводит к сужению сосудов, задержке натрия и воды, вследствие чего повышается АД (Сидорович Э.К., 2022; Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E., 2020; Sojka M. et al., 2022).

Другим проявлением COVID-19 является окислительный стресс. При этом происходит запуск цитокинов, включая TLR и НОД- подобные рецепторы. Активация последних приводит к усилению активации ядерного фактора, участвующий в экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли альфа, интерферона –γ. Свободные радикалы способны повреждать мембраны эритроцитов, вызывая гемолиз, с активацией фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов. В дальнейшем происходит высвобождение железа из гемоглобина. Образовавшийся в митохондриях супероксидный радикал с помощью перекиси водорода окисляет Fe^{3+} до Fe^{++}, образуется гидроксильный радикал (-OH), приводящий в конечном итоге к апоптозу.

Летальность при ВМК, ассоциированном с COVID-19, связана с множественными факторами (Dangayach N.S., Newcombe V., Sonneville R., 2022; Altschul D.J. et al., 2023). В группе риска по неблагоприятному исходу входят пожилые пациенты, пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, сопутствующими заболеваниями (Андреев В.В. и соавт., 2020; Григорьева В.Н. и соавт., 2021; Nannoni S. et al., 2021). Вмешательства, направленные на коррекцию тактики лечения с учетом предикторов потенциально могут улучшить исходы пациентов.

Таким образом, ВМК, составляя относительно небольшую долю в структуре инсультов, остаются одной из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза ВМК, улучшение методов консервативного и хирургического лечения, показатели летальности в Российской Федерации и в Республике Башкортостан остаются высокими, а частота полного восстановления – крайне низкой (менее 20%). Существующие подходы к лечению (контроль АД, коррекция коагулопатии,

декомпрессия и эвакуация гематомы) носят преимущественно симптоматический характер и не всегда позволяют предотвратить вторичное повреждение мозговой ткани.

Проведенное исследование позволило установить предикторы неблагоприятного функционального исхода и летальности у пациентов с первичным ВМК, а также выявить прогностические факторы при ВМК, ассоциированном с COVID-19.

Прогноз при первичном ВМК и ВМК, ассоциированном с COVID-19, обусловлен различными факторами. Для первичного ВМК такими факторами являются нейровоспаление, анемия, объем гематомы, КТ-признаки высокого риска увеличения гематомы в динамике, электролитные и кардиальные нарушения. Для ВМК, ассоциированного с COVID-19 дополнительно - тяжесть инфекционного процесса, гиперкоагуляция и метаболический синдром.

Полученные результаты позволяют выделить категорию пациентов высокого риска неблагоприятного исхода ВМК и выделить потенциальные пути оптимизации их интенсивной терапии, некоторые из которых могут использоваться на современном этапе (строгий контроль АД, водно-электролитного баланса, мониторинг ЭКГ), а иные требуют дополнительного изучения (экстренная коррекция анемии, использование противовоспалительных средств и др.). Приоритетными направлениями дальнейших исследований являются: поиск высокоспецифических маркеров раннего прогнозирования исходов, оптимизация дифференцированной хирургической тактики (с акцентом на минимально инвазивные технологии), а также разработка нейропротективных и противовоспалительных стратегий, нацеленных на минимизацию вторичного повреждения головного мозга. Решение поставленных задач будет способствовать снижению летальности, уменьшению степени инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов, перенесших ВМК.

ВЫВОДЫ

1. Предикторами неблагоприятного функционального исхода первичного ВМК (показатель по mRs 3 и более) через 30 и 90 сут. являются тяжесть инсульта по NIHSS (p=0,005), относительное снижение уровня натрия в крови (p=0,01) и длительность интервала QT по ЭКГ (p=0,04) при поступлении.

2. Риск летального исхода через 30 и 90 суток после первичного ВМК повышен у пациентов с более тяжелым инсультом по NIHSS при поступлении (p=0,005), со снижением числа эритроцитов и уровня гемоглобина (p=0,02/p=0,002), повышением нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (p=0,04) в крови, удлинением QTc (p <0,001), а также объемом гематомы (p=0,002), и наличием КТ – признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике (p=0,02).

3. Математическая модель, учитывающая возраст пациента, тяжесть инсульта по NIHSS и наличие КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике позволяет на этапе поступления пациента в стационар выделить группу пациентов с высокой вероятностью летального исхода; она объясняет 16% названных исходов в течение 90 дней после ВМК.

4. Вероятность летального исхода после ВМК, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, повышена у пациентов более пожилого возраста (p<0,001), с более выраженной инвалидизацей по mRs (p<0,001) и с более тяжелым течением COVID-19 (p<0,001), а также более выраженным повышением уровня биомаркеров системного воспаления (p<0,001), тромбообразования (p<0,05) и метаболических нарушений связанных с нарушением толерантности к глюкозе, азотовыделительной функцией почек и склонностью к гипопротеинемии (p<0,001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациентов с первичным ВМК целесообразно выделять группу высокого риска неблагоприятного исхода через 30 и 90 сут. по клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным данным, обеспечивая им усиленный контроль АД, водно-электролитного баланса и показателей ЭКГ.

2. Для прогнозирования риска летального исхода у пациентов с первичным ВМК при поступлении целесообразно использовать формулу, учитывающую возраст пациента, тяжесть инсульта по NIHSS и наличие КТ-признаков высокого риска увеличения гематомы в динамике.

3. Предикторами летального исхода ВМК у пациентов с COVID-19 служат возраст, степень инвалидизации по mRs, тяжесть вирусной инфекции, а также лабораторные маркеры (лейкоцитоз, гипергликемия, повышение уровня креатинина, склонность к гиперкоагуляции, гипопротеинемии), учёт которых необходим для персонализации лечебной тактики при данной форме ОНМК.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

В будущем целесообразно изучить возможность использования разработанной методики в качестве инструмента для отбора пациентов для испытания новых подходов к лечению ВМК, в частности, средств с прокоагулянтной и ангиопротективной активностью. Представляет также интерес исследование выявленных ранних предикторов неблагоприятного исхода ВМК в качестве терапевтических мишеней (снижение показателей красной крови, нейровоспаление, удлинение интервала QT и др.) для разработки новых подходов к их лечению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – атеросклеротическая бляшка

АВМ – артериовенозные мальформации

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент- 2

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ГИ – геморрагический инсульт

ед. Н – единица Хаунсфилда

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПСО – первичное сосудистое отделение

ПТВ – протромбиновое время

PTI – протромбиновый индекс

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ЭКГ – электрокардиография

HGB - гемоглобин

MCV – средний объем эритроцитов

MPV – средний объем тромбоцитов

MPV/PLT – соотношение среднего объема тромбоцитов на тромбоциты

mRS – модифицированная шкала Рэнкина

NEU/LYM – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

NEUxPLT/LYM – системный иммуновоспалительный индекс

NIHSS – National Institutes of Stroke scale

PLT/LYM – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение

TLR – толл-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адильбеков, Е. Б. Наружное дренирование желудочковой системы с использованием стрептокиназы, как метод хирургического лечения внутримозговых кровоизлияний нетравматического генеза, осложненной острой окклюзионной гидроцефалией / Е. Б. Адильбеков // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2010. – № 3 (20). – С. 59.

2. Азимов, А. Т. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID–19 / А. Т. Азимов, Г. С. Рахимбаева, Ф. З. Азимов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 5. – С. 20–25.

3. Аметов, А. С. Сердечно–сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А. С. Аметов, О. Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 27. – С. 1694–1699.

4. Анализ смертельных случаев инсульта в региональном сосудистом центре во время пандемии COVID–19 / В. Н. Григорьева, Е. В. Гузанова, В. Н. Нестерова [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 15–22.

5. Бакунц, Г. О. Эндогенные факторы церебрального инсульта / Г. О. Бакунц. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 357 с.

6. Внутричерепное кровоизлияние: эпидемиология, профилактика, этиология, клиника и прогноз / Н. О. Рахимов, Х. Д. Рахмонов, Д. Р. Сангинов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 107–122.

7. Геморрагический инсульт задней черепной ямки / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. А. Мурашко, С. А. Буров // Нейрохирургия. – 2006. – № 4. – С. 6–12.

8. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации / Минздрав России. – М., 2020. – 64 с.

9. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации / Минздрав России. – М., 2025. – 174 с.

10. Геморрагический инсульт: практическое руководство / под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылов. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2005. – 160 с.

11. Делягин, В. М. Синдром удлиненного интервала QTc / В. М. Делягин, Е. А. Тихомирова, Ю. В. Демидова // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 54–57.

12. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15–летний период / И. В. Самородская, О. В. Зайратьянц, В. И. Перхов [и др.] // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 30–37.

13. Инсульт, ассоциированный с COVID–19 / И. А. Щукин, М. С. Фидлер, И. А. Кольцов, А. Ю. Суворов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 69–76.

14. Интерпретация показателей крови на автоматическом гематологическом анализаторе / Д. С. Сачилович, О. А. Шумак, Ж. Н. Пугачева [и др.]. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.

15. Клинико–лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта / А. Т. Хайруллин, М. А. Кутлубаев, А. Р. Рахматуллин, Г. Ш. Сафуанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3–2. – С. 17–21.

16. Клинико–патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID–19) / В. В. Андреев, А. Ю. Подунов, Д. С. Лапин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 46–56.

17. [Ковид] COVID–19–ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике / К. В. Лобастов, И. В. Счастливцев, О. Я. Порембская [и др.] // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3–4. – С. 36–51.

18. Копать, А. А. Анализ результатов консервативного лечения больных с геморрагическим инсультом / А. А. Копать, А. Е. Семак, Д. М. Дукор // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 79–81.

19. Крючков, Д. В. Отдаленная выживаемость пациентов трудоспособного возраста после церебрального инсульта / Д. В. Крючков, С. В. Павлова, Г. В. Артамонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 3–2. – С. 36–42.

20. Кулеш, А. А. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии / А. А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 4–11.

21. Левин, О. С. Первичная и вторичная профилактика инсульта / О. С. Левин, Е. В. Бриль // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 1. – С. 4–7.

22. Математическое моделирование исходов ишемического инсульта на основании характеристик очага по данным компьютерной томографии головного мозга / В. И. Ершов, А. Н. Чирков, Н. В. Гумалатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 37–42.

23. Мирсаева, Г. Х. Эндотелиальная дисфункция у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Г. Х. Мирсаева, Р. А. Хакимова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 12. – С. 725–729.

24. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения / М. А. Пирадов, М. М. Танашян, М. А. Домашенко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 41–50.

25. Нетравматические внутричерепные кровоизлияния / В. А. Бывальцев, Е. Г. Белых, Г. С. Жданович, В. В. Шепелев // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 76–87.

26. Нифталиев, К. С. Спонтанное внутримозговое кровоизлияние: распространённость, триггерные факторы, терапевтическое и хирургическое лечение / К. С. Нифталиев // Российский медицинский журнал. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 164–180.

27. Новикова, Л. Б. Предикторы летального исхода геморрагического инсульта у пациентов молодого возраста / Л. Б. Новикова, А. П. Акопян, Р. Ф. Латыпова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 3–2. – С. 20–25.

28. Новожилова, М. А. Методы прогнозирования ранних исходов геморрагических инсультов / М. А. Новожилова, Т. М. Алексеева // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 342.

29. Новый подход к профилактике инсульта в России / В. Л. Фейгин, Ю. Я. Варакин, М. А. Кравченко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 19–23.

30. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан / Д. Р. Хасанова, И. А. Гаврилов, Ю. В. Прокофьева, И. Р. Камалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8–2. – С. 74–79.

31. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа / М. М. Танашян, К. В. Антонова, О. В. Лагода [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.

32. Парфенов, В. А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию / В. А. Парфенов, А. А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 4–11.

33. Пирадов, М. А. Геморрагический инсульт: новые подходы к диагностике и лечению / М. А. Пирадов // Нервные болезни. – 2005. – № 1. – С. 17–19.

34. Повышение доступности реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в телеконсультируемых первичных сосудистых отделениях в Российской Федерации / А. М. Алашеев, Е. В. Праздничкова, А. А. Белкин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 8–2. – С. 81–88.

35. Прогнозирование исходов геморрагического инсульта / М. А. Кутлубаев, А. Т. Хайруллин, И. А. Лакман [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2024. – Т. 19, № 1 (109). – С. 93–98.

36. Прогнозирование исходов острого периода нетравматических внутримозговых кровоизлияний методами кластерного анализа и технологии искусственных нейронных сетей / О. В. Евдокимова, Р. А. Зорин, В. А. Жаднов, И. С. Курепина // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 9–13.

37. Рахматуллин, А. Р. Анализ показателей инвалидизации и смертности при острых цереброваскулярных болезнях в Республике Башкортостан за 2014–2023 гг. / А. Р. Рахматуллин, М. А. Кутлубаев, А. Т. Хайруллин // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2025. – № 1. – С. 466–476.

38. Рахматуллин, А. Р. Предикторы больничной летальности среди пациентов с инсультом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией COVID–19 / А. Р. Рахматуллин, М. А. Кутлубаев, А. Т. Хайруллин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 16–21.

39. Результаты внедрения реперфузионных технологий при ишемическом инсульте / Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова, И. А. Вознюк [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 8–2. – С. 32–39.

40. Роль гипотензивных препаратов в лечении цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертонии / Н. У. Махкамова, А. И. Ходжаев, А. А. Ходжаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 29–33.

41. Российское многоцентровое обсервационное клиническое исследование «Регистр респираторной терапии у пациентов с ОНМК (RETAS)»: сравнительный анализ исходов ОНМК при осуществлении ИВЛ / В. И. Ершов, А. А. Белкин, И. Б. Заболотских [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 28–41.

42. Сидорович, Э. К. Современные представления о коррекции артериальной гипертензии у пациентов с геморрагическим инсультом, в том числе

при коронавирусной инфекции COVID–19 / Э. К. Сидорович // Медицинские новости. – 2022. – № 3 (330). – С. 26–32.

43. Способ прогнозирования течения острого периода геморрагического паренхиматозного инсульта супратенториальной локализации: пат. № 2738811 C1 Рос. Федерация, МПК A61B 5/0476 / Зорин Р. А., Жаднов В. А., Курепина И. С., Лапкин М. М., Сорокин О. А. – заявл. 17.07.2020; опубл. 17.12.2020; Бюл. 35.

44. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России / П. А. Мачинский, Н. А. Плотникова, В. Е. Ульянкин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 2 (50). – С. 112–132.

45. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России / П. А. Мачинский, Н. А. Плотникова, В. Е. Ульянкин [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3 (51). – С. 101–118.

46. Хайруллин, А. Т. КТ–предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта / А. Т. Хайруллин, М. А. Кутлубаев, А. Р. Рахматуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 3–2. – С. 37–41.

47. Хайруллин, А. Т. Предикторы функционального исхода первичного внутримозгового кровоизлияния / А. Т. Хайруллин, М. А. Кутлубаев // Артериальная гипертензия. – 2025. – Т. 31, № 5. – С. 439–445.

48. Хирургия геморрагического инсульта / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, С. А. Буров, С. С. Петриков. – М.: Медицина, 2012. – 336 с.

49. Церебральная амилоидная ангиопатия / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Р. Н. Коновалов, А. С. Кадыков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 38–43.

50. Шестилетний опыт работы сосудистых центров в Республике Татарстан. Результаты и достижения / А. Ж. Баялиева, В. И. Данилов, Д. Р. Хасанова, Р. Я. Шпанер // Тезисы XIV съезда Федерации Анестезиологов и реаниматологов. – Казань, 2014. – С. 40–41.

51. Электрокардиографические предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта / А. Т. Хайруллин, М. А. Кутлубаев, Н. Ш. Загидуллин, А. Р. Рахматуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 8–2. – С. 61–64.

52. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально–популяционного регистра (2009–2010) / Л. В. Стаховская, О. А. Клочихина, М. Д. Богатырева, В. В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 4–10.

53. Ячкуринских, М. М. Локализация гипертензивных внутримозговых гематом в Республике Татарстан / М. М. Ячкуринских, Д. Р. Хасанова, В. И. Данилов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2025. – Т. 17, № 1. – С. 51–58.

54. Ячкуринских, М. М. Эпидемиология гипертензивных внутримозговых гематом в Республике Татарстан / М. М. Ячкуринских, Д. Р. Хасанова, В. И. Данилов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 125–132.

55. A COVID–19 patient with multiple negative results for PCR assays outside Wuhan, China: a case report / L. D. Chen, H. Li, Y. M. Ye [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20. – P. 1–4.

56. Accuracy and implications of hemorrhagic stroke recognition by emergency medical services / J. A. Oostema, T. Chassee, W. Baer [et al.] // Prehospital Emergency Care. – 2021. – Vol. 25, № 6. – P. 796–801.

57. Accuracy of imaging markers on noncontrast computed tomography in predicting intracerebral hemorrhage expansion / J. Cai, H. Zhu, D. Yang [et al.] // Neurological Research. – 2020. – Vol. 42, № 11. – P. 973–979.

58. Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: a meta–analysis / X. Xu, J. Zhang, Q. Wang [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 34. – P. e12056.

59. Accuracy of the ABC/2 score for intracerebral hemorrhage: systematic review and analysis of MISTIE, CLEAR–IVH, and CLEAR III / A. J. S. Webb, N. L. Ullman, T. C. Morgan [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, № 9. – P. 2470–2476.

60. Admission emergency department point–of–care biomarkers for prediction of early mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage / E.–M. Muresan, A. Golea, S. C. Vesa [et al.] // In Vivo. – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 1534–1543.

61. Admission neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio predict 90–day outcome in intracerebral hemorrhage / C. Tao, X. Hu, J. Wang [et al.] // Biomarkers in Medicine. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 33–42.

62. Amraei, R. COVID–19, renin–angiotensin system and endothelial dysfunction / R. Amraei, N. Rahimi // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 1652.

63. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / R. L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 7. – P. 2064–2089.

64. Anderson, C. S. Medical management of acute intracerebral hemorrhage / C. S. Anderson // Current Opinion in Critical Care. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 93–98.

65. Anemia and stroke: Where do we stand? / G. Kaiafa, C. Savopoulos, I. Kanellos [et al.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2017. – Vol. 135, № 6. – P. 596–602.

66. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS–CoV–2 patients treated at a New York healthcare system / A. Kvernland, A. Kumar, S. Yaghi [et al.] // Neurocritical Care. – 2021. – Vol. 34. – P. 748–759.

67. Babu, S. Peripheral Blood Neutrophil–to–lymphocyte Ratio as a Predictor of Functional Outcomes in Patients with Hemorrhagic Stroke / S. Babu, M. Pulicken, A. K. Thazhathuveedu // Indian Journal of Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 18.

68. Beghi, E. Primary prevention of epilepsy in patients with different epileptogenic conditions / E. Beghi, M. Beghi, C. Cornaggia // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 945–952.

69. Belagaje, S. R. Stroke rehabilitation / S. R. Belagaje // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 238–253.

70. Black hole sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage / Q. Li, W.–S. Yang, S.–L. Chen [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2018. – Vol. 45, № 1–2. – P. 48–53.

71. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage / Q. Li, G. Zhang, X. Xiong [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol. 47, № 7. – P. 1777–1781.

72. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage / Q. Li, G. Zhang, Y.–J. Huang [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 2119–2123.

73. Blood pressure in acute intracerebral haemorrhage / A. H. G. Rasool, A. R. A. Rahman, S. R. Choudhury, R. B. Singh // Journal of Human Hypertension. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 187–192.

74. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: current evidence and ongoing controversies / L. C. Gioia, M. Kate, D. Dowlatshahi [et al.] // Current Opinion in Critical Care. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 99–106.

75. Brouwers, H. B. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage / H. B. Brouwers, S. M. Greenberg // Cerebrovascular Diseases. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 195–201.

76. Cerebral amyloid angiopathy–associated intracerebral hemorrhage: pathology and management / P. Mehndiratta, S. Manjila, T. Ostergard [et al.] // Neurosurgical Focus. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. E7.

77. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions / J. Magid–Bernstein, R. Girard, S. P. Polster [et al.] // Circulation Research. – 2022. – Vol. 130, № 8. – P. 1204–1229.

78. Cerebrovascular complications of anemia / A. C. Fonseca, D. P. Silva, J. Infante, J. M. Ferro // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2021. – Vol. 21. – P. 1–11.

79. Cerebrovascular disease in COVID–19 / J. E. Siegler, S. Dasgupta, M. Abdalkader [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. 1598.

80. Chan, S. Critical care management of intracerebral hemorrhage / S. Chan, J. C. Hemphill // Critical Care Clinics. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 699–717.

81. Chang, M. C. Prediction of the motor prognosis with diffusion tensor imaging in hemorrhagic stroke: a meta–analysis / M. C. Chang, S. G. Kwak, D. Park // Journal of Integrative Neuroscience. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 1011–1017.

82. Changes of electrocardiogram and myocardial enzymes in patients with intracerebral hemorrhage / G. Qin, C. Dai, S. Feng, G. Wu // Disease Markers. – 2022. – Vol. 2022. – P. 9309444.

83. Chiba, T. Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke/ T. Chiba, K. Umegaki // Mediators of Inflammation. – 2013. - Vol. 2013. - P. 759103–759110.

84. Clinical applications of the computed tomography angiography spot sign in acute intracerebral hemorrhage: a review / H. B. Brouwers, J. N. Goldstein, J. M. Romero, J. Rosand // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 12. – P. 3427–3432.

85. Comparison of CT black hole sign and other CT features in predicting hematoma expansion in patients with ICH / G. N. He, H. Z. Guo, X. Han [et al.] // Journal of Neurology. – 2018. – Vol. 265. – P. 1883–1890.

86. Computed tomographic blend sign is associated with computed tomographic angiography spot sign and predicts secondary neurological deterioration after intracerebral hemorrhage / P. B. Sporns, M. Schwake, R. Schmidt [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, № 1. – P. 131–135.

87. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage / C. B. Josephson, P. M. White, A. Krishan, R. Al–Shahi Salman // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – № 9. – CD009372.

88. Computed tomography imaging predictors of intracerebral hemorrhage expansion / X. N. Lv, L. Deng, W.–S. Yang [et al.] // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 1–8.

89. Computed tomography in acute intracerebral hemorrhage: neuroimaging predictors of hematoma expansion and outcome / A. Hillal, T. Ullberg, B. Ramgren, J. Wassélius // Insights into Imaging. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 180.

90. Cooke, J. P. Acute and chronic cardiovascular manifestations of COVID–19: role for endotheliopathy / J. P. Cooke, J. H. Connor, A. Jain // Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 53.

91. Coronavirus disease 2019 and acute cerebrovascular events: a comprehensive overview / W. Zhang, L. Ling, J. Li [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1216978.

92. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights / A. A. Divani, S. Andalib, M. Di Napoli [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 104941.

93. Coronavirus disease–2019 and stroke: pathophysiology and management / C. Small, Y. Mehkri, E. Evans [et al.] // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2023. – Vol. 50, № 4. – P. 495–502.

94. Cortical atrophy in patients with cerebral amyloid angiopathy: a case–control study / P. Fotiadis, S. van Rooden, J. van der Grond [et al.] // The Lancet Neurology. – 2016. – Vol. 15, № 8. – P. 811–819.

95. COVID–19 and stroke recurrence by subtypes: a propensity–score matched analyses of stroke subtypes in 44,994 patients / A. M. Nia, V. M. Srinivasan, R. R. Lall, P. Kan // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2022. – Vol. 31, № 8. – P. 106591.

96. COVID–19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management / Z. Wang, Y. Yang, X. Liang [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 571996.

97. COVID–19 infection is associated with poor outcomes in patients with intracerebral hemorrhage / D. Renedo, C. J. Griessenauer, P. T. Sage, L. H. Sansing // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. e030999.

98. COVID–19 neurologic complication with CNS vasculitis–like pattern / R. Hanafi, P.–A. Roger, B. Perin [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol. 41, № 8. – P. 1384–1387.

99. Current management and therapeutic strategies for cerebral amyloid angiopathy / Y. Inoue, Y. Ando, Y. Misumi, M. Ueda // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 3869.

100. Dangayach, N. S. Acute neurologic complications of COVID–19 and postacute sequelae of COVID–19 / N. S. Dangayach, V. Newcombe, R. Sonneville // Critical Care Clinics. – 2022. – Vol. 38, № 3. – P. 553–570.

101. Dastur, C. K. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage / C. K. Dastur, W. Yu // Stroke and Vascular Neurology. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 21–29.

102. Early achievement of blood pressure lowering and hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: stroke acute management with urgent risk–factor assessment and improvement–intracerebral hemorrhage study / Y. Yamaguchi, M. Koga, S. Sato [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2018. – Vol. 46, № 3–4. – P. 116–122.

103. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants / J. C. Purrucker, K. Haas, T. Rizos [et al.] // JAMA Neurology. – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 169–177.

104. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta–analysis of individual patient data / T. J. Moullaali, X. Wang, E. C. Sandset [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2022. – Vol. 93, № 1. – P. 6–13.

105. Effect of admission hyperglycemia on 6–month functional outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage / C. Tao, X. Hu, J. Wang, C. You // Medical Science Monitor. – 2017. – Vol. 23. – P. 1200–1207.

106. Effects of intensive blood pressure lowering on intracerebral hemorrhage outcomes: a meta–analysis of randomized controlled trials / J. Ma, H. Li, Y. Liu [et al.] // Turkish Neurosurgery. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 544–551.

107. Electrocardiographic abnormalities and elevated cTNT at admission for intracerebral hemorrhage: predictors for survival? / C. Hjalmarsson, L. Bergfeldt, L. Bokemark [et al.] // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 441–449.

108. Electrocardiographic abnormalities in patients with intracerebral hemorrhage / Q. Liu, Y. Ding, P. Yan [et al.] // Acta Neurochirurgica. Supplementum. – 2011. – Vol. 111. – P. 353–356.

109. Elevated inflammatory biomarkers and poor outcomes in intracerebral hemorrhage / E. R. Bader, T. A. Pana, R. S. Barlas [et al.] // Journal of Neurology. – 2022. – Vol. 269, № 12. – P. 6330–6341.

110. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID–19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.

111. Factors influencing the outcome of spontaneous intracerebral haematoma in a Neurosurgical Hospital in South–East Nigeria / C. A. Ndubuisi, M. O. Okhueleigbe, T. N. Mbadugha [et al.] // The Nigerian Postgraduate Medical Journal. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 113–117.

112. Falling stroke rates during COVID–19 pandemic at a comprehensive stroke center / J. E. Siegler, M. E. Heslin, L. Thau [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 104953.

113. Fewel, M. E. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review / M. E. Fewel, B. G. Thompson, J. T. Hoff // Neurosurgical Focus. – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 1–16.

114. Frequency of QTc prolongation in patients with hemorrhagic stroke / S. Malik, R. Abdul Sattar, S. Shah [et al.] // Journal of Ayub Medical College Abbottabad. – 2013. – Vol. 25, № 3–4. – P. 75–77.

115. Functional outcomes and mortality in patients with intracerebral hemorrhage after intensive medical and surgical support / Y. B. Abulhasan, J. Teitelbaum, K. Al–Ramadhani [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 100, № 19. – P. e1985–e1995.

116. Global brain inflammation in stroke / K. Shi, D.–C. Tian, Z.–G. Li [et al.] // The Lancet Neurology. – 2019. – Vol. 18, № 11. – P. 1058–1066.

117. Grisold, W. Stroke and cancer: a review / W. Grisold, S. Oberndorfer, W. Struhal // Acta Neurologica Scandinavica. – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 1–16.

118. Hemorrhagic presentations of COVID–19: risk factors for mortality / D. J. Altschul, S. R. Unda, R. de la Garza Ramos [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2020. – Vol. 198. – P. 106112.

119. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID–19 / S. Dogra, R. Jain, M. Cao [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 104984.

120. Hemorrhagic stroke associated to COVID–19 infection in Mexico General Hospital / G. Parra–Romero, A. Mar–Álvarez, J. L. Navarro–Olvera [et al.] // Cirugía y Cirujanos. – 2021. – Vol. 89, № 4. – P. 435–442.

121. Hemorrhagic stroke in setting of severe COVID–19 infection requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) / M. J. Zahid, A. Baig, N. Galvez–Jimenez, N. Martinez // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 105016.

122. Hess, D. C. COVID–19–related stroke / D. C. Hess, W. Eldahshan, E. Rutkowski // Translational Stroke Research. – 2020. – Vol. 11. – P. 322–325.

123. Hyponatremia is an independent predictor of in–hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage / J. B. Kuramatsu, T. Bobinger, B. Volbers [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 1285–1291.

124. Impact of COVID–19 pandemic on haemorrhagic stroke admissions: a systematic review and meta–analysis / Y. You, Y. Niu, F. Sun [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. e050559.

125. Improving stroke care in times of the COVID–19 pandemic through simulation: practice your protocols! / M. W. Kurz, J. M. Ospel, K. Daehli Kurz, M. Goyal // Stroke. – 2020. – Vol. 51, № 7. – P. 2273–2275.

126. Intensive blood pressure lowering after spontaneous intracerebral haemorrhage for secondary stroke prevention (RECAP–ICH): a systematic review and individual participant data meta–analysis / X. Wang, Y. Gao, M. Velasco, C. S. Anderson // The Lancet Neurology. – 2026. – Vol. 25, № 9. – P. 830–839.

127. Intracerebral haemorrhage expansion: definitions, predictors, and prevention / A. Morotti, G. Boulouis, D. Dowlatshahi [et al.] // The Lancet Neurology. – 2023. – Vol. 22, № 2. – P. 159–171.

128. Intracerebral hemorrhage in COVID–19: a narrative review / N. P. Margos, A. S. Meintanopoulos, D. Filioglou, J. Ellul // Journal of Clinical Neuroscience. – 2021. – Vol. 89. – P. 271–278.

129. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID–19) patients / I. Cheruiyot, P. Sehmi, B. Ominde [et al.] // Neurological Sciences. – 2021. – Vol. 42. – P. 25–33.

130. Intracranial hemorrhage in patients treated for SARS–CoV–2 with extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta–analysis / M. Lannon, T. Duda, A. Greer [et al.] // Journal of Critical Care. – 2023. – Vol. 77. – P. 154319.

131. Intracranial hemorrhages in patients with COVID–19: a systematic review of the literature, regarding six cases in an Amazonian population / W. S. Lima, M. H. P. Soares, E. H. A. Paschoal [et al.] // Arquivos de Neuro–Psiquiatria. – 2023. – Vol. 81. – P. 989–999.

132. Is anemia a new cardiovascular risk factor? / G. Kaiafa, I. Kanellos, C. Savopoulos [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 186. – P. 117–124.

133. Ischemic and hemorrhagic cerebrovascular events related to COVID–19 coagulopathy and hypoxemia / M. Sojka, A. Drelich–Zbroja, M. Kuczyńska [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 18. – P. 11823.

134. Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage / Q. Li, Q.–J. Liu, W.–S. Yang [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, № 11. – P. 3019–3025.

135. Jain, A. Imaging of spontaneous intracerebral hemorrhage / A. Jain, A. Malhotra, S. Payabvash // Neuroimaging Clinics. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 193–203.

136. Káposzta, Z. Hypertension and its therapy in the acute phase of stroke / Z. Káposzta, K. Rácz // Ideggyogyaszati Szemle. – 2009. – Vol. 62, № 5–6. – P. 164–167.

137. Kase, C. S. Intracerebral hemorrhage: advances in emergency care / C. S. Kase, D. F. Hanley // Neurologic Clinics. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 405–418.

138. Kumar, V. Toll–like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation / V. Kumar // Journal of Neuroimmunology. – 2019. – Vol. 332. – P. 16–30.

139. Kuroda, S. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives / S. Kuroda, K. Houkin // The Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7, № 11. – P. 1056–1066.

140. Large–vessel stroke as a presenting feature of Covid–19 in the young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. e60.

141. Lin, X. Q. Myocardial ischemic changes of electrocardiogram in intracerebral hemorrhage: a case report and review of literature / X. Q. Lin, L. R. Zheng // World Journal of Clinical Cases. – 2019. – Vol. 7, № 21. – P. 3603.

142. Lobanova, I. Blood pressure goals in acute stroke – how low do you go? / I. Lobanova, A. I. Qureshi // Current Hypertension Reports. – 2018. – Vol. 20. – P. 1–9.

143. Lobar hemorrhage induced by acquired factor XIII deficiency in a patient with cerebral amyloid angiopathy / H. Arishima, H. Neishi, K. Kikuta [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 26, № 10. – P. e203–e205.

144. Location of thalamic hemorrhage impacts prognosis / B. L. Neisewander, K. Hu, Z. Tan [et al.] // World Neurosurgery. – 2018. – Vol. 116. – P. e525–e533.

145. Location–specific hematoma volume cutoff and clinical outcomes in intracerebral hemorrhage / K. C. Teo, S. M. Fong, W. C. Y. Leung [et al.] // Stroke. – 2023. – Vol. 54, № 6. – P. 1548–1557.

146. Low hemoglobin is associated with poor functional outcome after non–traumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage / J. Diedler, M. Sykora, P. Hahn [et al.] // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 1–8.

147. Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease / M. Honda, N. Kitagawa, K. Tsutsumi [et al.] // Surgical Neurology. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 325–330.

148. Management of patients with brain arteriovenous malformations / M. Söderman, T. Andersson, B. Karlsson [et al.] // European Journal of Radiology. – 2003. – Vol. 46, № 3. – P. 195–205.

149. Manning, L. S. New insights into blood pressure control for intracerebral haemorrhage / L. S. Manning, T. G. Robinson // New Insights in Intracerebral Hemorrhage. – 2016. – Vol. 37. – P. 35–50.

150. Manno, E. M. Update on intracerebral hemorrhage / E. M. Manno // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 598–610.

151. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke / M. Kanazawa, I. Ninomiya, M. Hatakeyama [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18, № 10. – P. 2135.

152. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone / Y. Shigemoto–Mogami, K. Hoshikawa, J. E. Goldman [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 2231–2243.

153. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS / A. Vidal–Itriago, R. A. W. Radford, J. A. Aramideh [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 997786.

154. Middle cerebral artery aneurysms with intracerebral hematoma – the impact of side and volume on final outcome / O. Navrátil, K. Duris, V. Juráň [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2017. – Vol. 159. – P. 543–547.

155. Minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhage / R. C. Rennert, J. W. Signorelli, P. Abraham [et al.] // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2015. – Vol. 15, № 8. – P. 919–933.

156. Monocyte–to–lymphocyte ratio as a predictor of stroke–associated pneumonia: a retrospective study–based investigation / F. Cao, Y. Wan, C. Lei [et al.] // Brain and Behavior. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. e02141.

157. Moyamoya disease: a summary / G. M. Burke, A. M. Burke, A. K. Sherma [et al.] // Neurosurgical Focus. – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. E11.

158. Neocortical glial cell numbers in human brains / D. P. Pelvig, H. Pakkenberg, A. K. Stark, B. Pakkenberg // Neurobiology of Aging. – 2008. – Vol. 29, № 11. – P. 1754–1762.

159. Neuroimaging of acute intracerebral hemorrhage / P. B. Sporns, M.–N. Psychogios, G. Boulouis [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1086.

160. Neuroimaging of intracerebral hemorrhage / R. S. Rindler, J. W. Allen, J. W. Barrow [et al.] // Neurosurgery. – 2020. – Vol. 86, № 5. – P. E414–E423.

161. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke / D. L. Alsbrook, M. Di Napoli, K. Bhatia [et al.] // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2023. – Vol. 23, № 8. – P. 407–431.

162. Neuronal damage in brain inflammation / O. Aktas, O. Ullrich, C. Infante–Duarte [et al.] // Archives of Neurology. – 2007. – Vol. 64, № 2. – P. 185–189.

163. Neutrophil to lymphocyte ratio – a novel prognostic marker following spontaneous intracerebral haemorrhage / G. Menon, S. E. Johnson, A. Hegde [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2021. – Vol. 200. – P. 106339.

164. Neutrophil–to–lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage / S. Lattanzi, C. Cagnetti, L. Provinciali, M. Silvestrini // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 34. – P. 57489–57494.

165. Neutrophil–to–lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage / S. Lattanzi, C. Cagnetti, C. Rinaldi [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2018. – Vol. 387. – P. 98–102.

166. Neutrophil–to–lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review / S. Lattanzi, F. Brigo, E. Trinka [et al.] // Translational Stroke Research. – 2019. – Vol. 10. – P. 137–145.

167. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: a meta–analysis / A. Morotti, F. Arba, G. Boulouis, A. Charidimou // Neurology. – 2020. – Vol. 95, № 14. – P. 632–643.

168. O'Carroll, C. B. Intracerebral hemorrhage: a common yet disproportionately deadly stroke subtype / C. B. O'Carroll, B. L. Brown, W. D. Freeman // Mayo Clinic Proceedings. – 2021. – Vol. 96, № 6. – P. 1639–1654.

169. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS–CoV–2 receptor / Y. Li, W. Zhou, L. Yang, R. You // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 157. – P. 104833.

170. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage / H. B. Brouwers, Y. Chang, G. J. Falcone [et al.] // JAMA Neurology. – 2014. – Vol. 71, № 2. – P. 158–164.

171. Prediction of clinical outcome in acute hemorrhagic stroke from a single CT scan on admission / C. Nag, K. Das, M. Ghosh, M. R. Khandakar // North American Journal of Medical Sciences. – 2012. – Vol. 4, № 10. – P. 463–467.

172. Predictive value of hyperglycemia on prognosis in spontaneous intracerebral hemorrhage patients / Y. Gong, Y. Wang, D. Chen [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. e14290.

173. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages / M. Castellanos, R. Leira, J. Tejada [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2005. – Vol. 76, № 5. – P. 691–695.

174. Predictors of mortality in high–risk patients with QT prolongation in a community hospital / C. Gibbs, J. Thalamus, K. Heldal [et al.] // EP Europace. – 2018. – Vol. 20, № FI1. – P. f99–f107.

175. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke / J. L. Saver, S. Starkman, M. Eckstein [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 6. – P. 528–536.

176. Prevalence and characterization of ECG abnormalities after intracerebral hemorrhage / M. D. R. van Bree, Y. B. W. E. M. Roos, I. A. C. van der Bilt [et al.] // Neurocritical Care. – 2010. – Vol. 12. – P. 50–55.

177. Prognostic role of the neutrophil–to–lymphocyte ratio in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta–analysis / M. Shi, X. Li, T. Zhang [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – P. 825859.

178. Prognostication after intracerebral hemorrhage: a review / J. Witsch, B. Siegerink, C. H. Nolte [et al.] // Neurological Research and Practice. – 2021. – Vol. 3. – P. 22. – P. 1–14.

179. QT dispersion and mortality in the elderly / J. S. Perkiömäki, L. B. Sourander, L. Levomäki [et al.] // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 183–192.

180. QT prolongation predicts short–term mortality independent of comorbidity / C. Gibbs, J. Thalamus, D. T. Kristoffersen [et al.] // EP Europace. – 2019. – Vol. 21, № 8. – P. 1254–1260.

181. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant–associated intracerebral hemorrhage / P. Le Roux, C. V. Pollack Jr., M. Milan, A. Schaefer // Journal of Neurosurgery. – 2014. – Vol. 121, Suppl. – P. 1–20.

182. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID–19 / K. R. Melmed, M. Cao, S. Dogra [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2021. – Vol. 51. – P. 953–960.

183. Risk factors for QTc–prolongation: systematic review of the evidence / E. Vandael, B. Vandenberk, J. Vandenberghe [et al.] // International Journal of Clinical Pharmacy. – 2017. – Vol. 39. – P. 16–25.

184. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients / M. A. Ritter, D. W. Droste, K. Hegedüs [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 64, № 7. – P. 1233–1237.

185. Role of eryptosis in hemorrhagic stroke / M. Fang, F. Xia, Y. Chen [et al.] // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. – Vol. 15. – P. 932931.

186. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke / S. N. Ohashi, J. H. DeLong, M. G. Kozberg [et al.] // Stroke. – 2023. – Vol. 54, № 2. – P. 605–619.

187. Romero, J. M. Current evaluation of intracerebral hemorrhage / J. M. Romero, L. F. Rojas–Serrano // Radiologic Clinics. – 2023. – Vol. 61, № 3. – P. 479–490.

188. Sato, K. Effects of microglia on neurogenesis / K. Sato // Glia. – 2015. – Vol. 63, № 8. – P. 1394–1405.

189. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors – a systematic, prospective analysis / B. Kallmünzer, L. Breuer, N. Kahl [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 11. – P. 2892–2897.

190. Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes / D. Dowlatshahi, E. E. Smith, M. L. Flaherty [et al.] // International Journal of Stroke. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 201–206.

191. Steineke, T. C. Extended reality platform for minimally invasive endoscopic evacuation of deep–seated intracerebral hemorrhage: illustrative case / T. C. Steineke, D. Barbery // Journal of Neurosurgery: Case Lessons. – 2022. – Vol. 4, № 12. – P. e21390.

192. Strain pattern and T–wave alterations are predictors of mortality and poor neurologic outcome following stroke / G. P. Braga, R. S. Gonçalves, M. F. Minicucci [et al.] // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43, № 6. – P. 568–573.

193. Stroke care during the COVID–19 pandemic: international expert panel review / N. Venketasubramanian, C. Anderson, H. Ay [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2021. – Vol. 50, № 3. – P. 245–261.

194. Stroke in COVID–19: a systematic review and meta–analysis / S. Nannoni, R. de Groot, S. Bell, H. S. Markus // International Journal of Stroke. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 137–149.

195. Study of clinical features of amyloid angiopathy hemorrhage and hypertensive intracerebral hemorrhage / R. Zhan, Y. Tong, J. Shen [et al.] // Journal of Zhejiang University–SCIENCE A. – 2004. – Vol. 5, № 10. – P. 1262–1269.

196. 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 / Y. Kim, J. H. Sohn, C. Kim [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 3004.

197. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review / A. L. de Oliveira Manoel, A. Goffi, F. G. Zampieri [et al.] // Critical Care. – 2016. – Vol. 20. – P. 1–29.

198. The effect of age on characteristics and mortality of intracerebral hemorrhage in the oldest–old / P. Forti, F. Maioli, M. Domenico Spampinato [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 42, № 5–6. – P. 485–492.

199. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study / R. V. Krishnamurthi, A. E. Moran, M. H. Forouzanfar [et al.] // Global Heart. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 101–106.

200. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage / J. C. Hemphill, D. C. Bonovich, L. Besmertis [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 891–897.

201. The impact of single and pairwise Toll–like receptor activation on neuroinflammation and neurodegeneration / K. Rosenberger, K. Derkow, P. Dembny [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 1–20.

202. The NAG scale: noble predictive scale for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage / K. Sakuta, T. Sato, T. Komatsu [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2018. – Vol. 27, № 10. – P. 2606–2612.

203. The relationship between QT interval and intra–hospital mortality in patients with spontaneous intracranial hemorrhage / S. M. Z. Ziabari, N. Akhundzadeh, M. Shakiba, P. Keshavarz // Advanced Journal of Emergency Medicine. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. e25.

204. Therapeutic approach to hypertensive emergencies: hemorrhagic stroke / M. Salvetti, A. Paini, F. Bertacchini [et al.] // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 191–195.

205. Towfighi, A. Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage / A. Towfighi, S. M. Greenberg, J. Rosand // Seminars in Neurology. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 445–452.

206. Triage of 5 noncontrast computed tomography markers and spot sign for outcome prediction after intracerebral hemorrhage / P. B. Sporns, A. Kemmling, M. Schwake [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 10. – P. 2317–2322.

207. Trifan, G. Systemic immune–inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage / G. Trifan, F. D.

Testai // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 105057.

208. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients / S. Zhang, Y. Cui, M. Diao [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2015. – Vol. 128, № 15. – P. 2012–2018.

209. Virus vasculopathy and stroke: an under–recognized cause and treatment target / M. A. Nagel, R. Mahalingam, R. J. Cohrs, D. Gilden // Infectious Disorders – Drug Targets. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 105–111.

210. Warfarin–related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates / H. C. Hanger, J. A. Geddes, T. J. Wilkinson [et al.] // Internal Medicine Journal. – 2013. – Vol. 43, № 3. – P. 308–316.

211. Wilson, D. Advances in understanding spontaneous intracerebral hemorrhage: insights from neuroimaging / D. Wilson, A. Charidimou, D. J. Werring // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 661–678.