



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА**

**Катедра по Нервни болести**

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН**

**Катедра по Неврология и неврохирургия**

***Д-Р МАЯ ПЕНКОВА ДАНОВСКА-МЛАДЕНОВА***

**ПРО/АНТИОКСИДАНТЕН СТАТУС НА КРЪВТА НА БОЛНИ С  
ОСТЪР ПАРЕНХИМЕН МОЗЪЧЕН КРЪВОИЗЛИВ –  
ВЪЗМОЖНА ВРЪЗКА С НЕВРОЛОГИЧНИЯ ДЕФИЦИТ И  
КЛИНИЧЕН ИЗХОД**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен**

**„Доктор”**

**по научна специалност 01.03.19 „Неврология”**

**Научен ръководител: Доц. д-р Бойко Боянов Стаменов, дм**

**Официални рецензенти: Проф. д-р Екатерина Благоева Титянова, дмн**

**Доц. д-р Силва Петева Андонова-Атанасова, дм**

**Варна**

**2012**

Дисертацията е написана на 171 страници, включващи 50 фигури, 9 таблици и 6 приложения. Литературната справка съдържа 346 заглавия (19 на кирилица и 327 на латиница).

Дисертационният труд е изпълнен по научен проект на МУ Плевен. Той е обсъден, приет и насочен за публична защита от разширен състав на катедра „Неврология и неврохирургия”, МУ Плевен.

Проучванията са осъществени в катедра „Неврология и неврохирургия” на МУ Плевен, сектор Биофизика на МУ Плевен, Медико-диагностична клинична лаборатория и отделение по Образна диагностика на УМБАЛ „Д-р Георги Странски” – ЕАД Плевен.

Докторантът работи като главен асистент в Клиника по неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски” – ЕАД Плевен.

**Научен консултант:** доц. Маргарита Любомирова Александрова, дбн

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... от ..... часа в залата на катедра по Нервни болести, УМБАЛ „Света Марина”, бул. ”Христо Смирненски” №1, Варна.

Материалите по защитата са публикувани на сайта на МУ Варна <http://www.mu-varna.bg>

Печатен вариант е на разположение на интересующите се в Научен отдел на Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов”, ул. ”Проф. Марин Дринов” № 55, Варна.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>1.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....	<b>6</b>
<b>2.МЕТОДИКИ И КОНТИНГЕНТ</b> .....	<b>7</b>
<b>3.СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1.Клинични характеристики на изследвания контингент</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2.Възпалителни маркери, някои рискови фактори за инсулт и биохимични показатели при пациенти с остър паренхимен мозъчен кръвоизлив</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3.Нива на някои антиоксиданти, общ антиоксидантен статус на серума и маркери за оксидативно увреждане при пациенти с остър паренхимен мозъчен кръвоизлив</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4.Периферни възпалителни маркери, параметри от антиоксидантния капацитет на кръвта и маркери за оксидативно увреждане при пациенти със съдови рискови фактори, пациенти с остър паренхимен мозъчен кръвоизлив и клинично здрави лица</b> .....	<b>33</b>
<b>3.5.Предиктивна стойност на лабораторните, клиничните и невроизобразяващи показатели за изхода от остър паренхимен мозъчен кръвоизлив</b> .....	<b>40</b>
<b>4.ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	<b>46</b>
<b>ИЗВОДИ</b> .....	<b>57</b>
<b>ПРИНОСИ</b> .....	<b>59</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>60</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	<b>61</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане  
ДАН – диастолично артериално налягане  
ИБС – исхемична болест на сърцето  
КТ – компютърна томография  
MRT – магнитно-резонансна томография  
oПМК – остър паренхимен мозъчен кръвоизлив  
ПМК – паренхимен мозъчен кръвоизлив  
РФ – рискови фактори  
САН – систолично артериално налягане  
Chol – холестерол  
CRP – С-реактивен протеин  
CTS – каталаза  
GCS – Глазгоу Кома Скала  
Glu – глюкоза  
GOS – Глазгоу Скала за Изход  
GSH – Рх – глутатион-пероксидаза  
hs – CRP – високочувствителен С-реактивен протеин  
MSS – инсултна скала на Mathew  
MDA – малонов диалдехид  
mRS – модифицирана Ранкин Скала  
NIHSS – Инсултна Скала на Националния Институт по здравеопазване  
PLT – тромбоцити  
RBC – червени кръвни клетки  
ROOH – хидропероксиди  
ROS – активни форми на кислорода  
SH – сулфхидрилни групи  
sICH – спонтанна интрацеребрална хеморагия  
SOD – супероксиддисмутаза  
TBARM – реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина  
TAS – общ антиоксидантен статус  
TG – триглицериди  
WBC – левкоцити

## ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчният инсулт е основна причина за заболяемост и смъртност на населението с нарастваща медицинска и социална значимост в съвременния свят.

Паренхимният мозъчен кръвоизлив (ПМК) представлява 15-20% от всички инсулти, но предизвиква най-висока степен на инвалидизация и смъртност. Данните от проведени мета-анализи показват, че леталитетът до 30-ия ден след ПМК е 40,4% и остава непроменен през последните 30 години независимо от уникалните диагностични възможности на модерните невроизобразяващи техники. Дългата история на неблагоприятен клиничен изход и незадоволителни терапевтични резултати формира убеденост, че успешното специфично лечение на ПМК е обвързано с изясняване патогенезата на нарастване на хематома и мозъчния оток, ролята на възпалението и оксидативния стрес, увреждащите ефекти на хипертермията и хипергликемията и техните сложни взаимоотношения с тежестта на неврологичния дефицит и изхода от ПМК. Възрастта, хипертоничният статус, някои коморбидности като захарен диабет, исхемична болест на сърцето (ИБС), абсолютна аритмия, дислипидемия, самостоятелно или в комбинация, увеличават риска от ПМК и повлияват неблагоприятно клиничната му манифестация и прогноза. Алкохолна злоупотреба, тютюнопушене, предшестващо антикоагулантно лечение, физическа активност, начин на живот и сезонна температура са утвърдени рискови фактори за ПМК, но тяхната роля за функционалния му изход не е напълно изяснена и оценена. Нараства броят експериментални и клинични доказателства за участието на инфламаторни и оксидативни механизми във възникването и прогресията на индуцираното от кръвоизлива вторично мозъчно увреждане, но до момента не са разработени обективни критерии за оценка на тяхната роля и не са утвърдени лабораторни индикатори, отразяващи степента на това увреждане. Откриването на надеждни прогностични маркери ще оптимизира алгоритъма за ранна предикция на изхода от ПМК, определяща избора на максимално ефективен индивидуален терапевтичен подход за

намаляване на леталитета и ограничаване степента на инвалидизация на преживелите.

Всичко това обуславя необходимостта от провеждане на научни изследвания върху про/антиоксидантните промени на кръвта в острата фаза на ПМК за идентифициране на възпалителни маркери и маркери за оксидативен стрес и оценяване на тяхната потенциална значимост за тежестта на неврологичния дефицит и ранната предикция на изхода от заболяването.

Научната хипотеза на настоящия дисертационен труд е: про/антиоксидантните промени, възникнали в острата фаза на ПМК могат да бъдат надеждни индикатори за степента на постхеморагичното увреждане и да се ползват като прогностични маркери за тежестта на неврологичния дефицит и крайния изход от острия паренхимен мозъчен кръвоизлив (оПМК).

За проверка на тази хипотеза сме изследвали компоненти от антиоксидантната активност на кръвта, нива на някои инфламаторни и оксидативни маркери при пациенти с оПМК. Анализирана е взаимовръзката с модифицируеми рискови фактори, клиничните и невроизобразяващите характеристики на оПМК. Потърсени са възпалителни маркери и маркери за оксидативно увреждане, отразяващи тежестта на неврологичния дефицит, които в допълнение на утвърдени клинични и невроизобразяващи прогностични параметри ще оптимизират диагностичните и терапевтични подходи към най-смъртоносния тип инсулт.

## **1 . ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1.1. Цел**

Целта на проучването е да се изследват про/антиоксидантните промени на кръвта след оПМК, да се определи връзката им с тежестта на неврологичния дефицит и да се оцени прогностичната им стойност за крайния изход от заболяването.

### **1.2. Задачи**

1. Да се проучат и анализират клиничните характеристики на пациенти с оПМК, пациенти с рискови фактори и клинично здрави лица.

2. Да се определят серумните нива на възпалителни маркери и биохимични показатели при пациенти с оПМК, и връзката им с някои рискови фактори, тежестта на неврологичния дефицит и изхода от оПМК.

3. Да се определят нивата на някои антиоксиданти, общ антиоксидантен статус на серума и маркери за оксидативно увреждане при пациенти с оПМК и връзката им с тежестта на неврологичния дефицит и изхода от инсулта.

4. Да се изследват и сравнят периферни възпалителни маркери, параметри от антиоксидантния капацитет и маркери за оксидативно увреждане при пациенти със съдови рискови фактори (РФ), пациенти с оПМК и клинично здрави лица.

5. Да се определи предиктивната стойност на лабораторните, клиничните и невроизобразяващи показатели за изхода от оПМК.

## **2 . МЕТОДИКИ И КОНТИНГЕНТ**

### **2 . 1 . Използвани методики**

За постигането на посочените цел и задачи са прилагани следните клинични, лабораторни и невроизобразяващи методи на изследване.

#### ***Клинично изследване***

Клиничното изследване е проведено в момента на хоспитализацията и включва подробен соматичен и неврологичен статус. За целите на проучването е изработена специална анкетна карта, включваща демографски параметри, 35 клинични показатели, 12 лабораторни и 8 биофизични измервания, в която проспективно са отразявани данните за всеки пациент. За начало на инсулта е разглеждан най-ранният момент от време, в който пациентът, негов близък или придружител за пръв път са забелязали остро настъпила неврологична дисфункция. Тежестта на неврологичния дефицит и функционалната инвалидност на пациентите с оПМК са оценявани посредством 5 специализирани международно утвърдени скали.

Първоначалната оценка на клиничната тежест и ниво на съзнание при постъпването на пациентите с оПМК в спешно отделение или клиниката са определяни с Глазгоу Кома Скала (GCS) [*G. Teasdale et al, 1974*].

Тежестта на неврологичния дефицит и прогнозата на мозъчния кръвоизлив са оценявани с точковата скала на Mathew (MSS) [N. Mathew et al, 1972] при приемането на пациентите в клиниката. Пациентите със сбор до 20 имат лоша прогноза, пациентите със сбор < 40 точки са с тежък неврологичен дефицит и тези със сбор > 40 точки, са с лек неврологичен дефицит.

Тежестта на неврологичния дефицит при постъпването и изписването на пациентите е определяна с NIHSS (The National Institutes of Health Stroke Scale) [M. Bessenyeyi et al, 2001], като минимален брой точки - 0 съответства на нормален неврологичен статус, а повече от 20 точки указват тежък неврологичен дефицит.

Модифицираната скала на Rankin (mRS) [J. van Swieten et al, 1988] и Glasgow скалата за изход (GOS) [K. Hall et al, 1985] са прилагани за оценяване на функционалния изход при изписване на пациентите. Изходът е определян като добър при пациенти с mRS  $\leq 2$  точки и GOS = от 4 до 5 точки и неблагоприятен при тези с mRS  $\geq 3$  точки и GOS = от 2 до 3 точки.

Резултатите от клиничните изследвания с посочените скали са корелирани с установените про/антиоксидантни промени в кръвта на пациентите с оПМК.

### ***Невроизобразяващо изследване***

Всички пациенти с оПМК са изследвани с компютърен томограф модел *General Electrics Bright Speed 4 - Helical MDCT* (Multi Detector Computed Tomography) през първите 48 часа от настъпване на началните клинични симптоми. Анализирани са вид, локализация и размери на невроизобразяващите абнормности. В зависимост от локализацията хематомите са класифицирани като супратенториални (базални и лобарни) и инфратенториални. Обемът на хеморагичната лезия е определян по формулата  $A \times B \times C / 2$  в  $\text{cm}^3$ , където А е най-големият надлъжен диаметър на хеморагичната лезия в cm, В е най-големият диаметър, перпендикулярен на А, а С е броят на аксиалните срезове с хеморагия, умножен по дебелината на един срез [R. Kothari et al, 1996]. Според обема на хеморагичната лезия хематомите са класифицирани както следва: до



30 cm<sup>3</sup>, от 30 до 60 cm<sup>3</sup> и над 60 cm<sup>3</sup>. Отчитано е наличие на перифокален оток, компресия на вентрикули и изместване на срединни мозъчни структури.

### ***Биохимични показатели на кръвта***

За да бъдат изпълнени целите на проучването периферна венозна кръв е вземана при постъпване на пациентите в клиниката съобразно предварително дефинирани включващи и изключващи критерии. Общ брой левкоцити, тромбоцити, еритроцити, диференциална кръвна картина, хемоглобин, хематокрит, глюкоза, фибриноген, общ холестерол и триглицериди са определяни в рамките на 30 min след вземането на кръвта със стандартни лабораторни методи. Изолиран е серум, който е съхраняван в хладилна камера при - 20 C до момента на определянето на С-реактивен протеин (CRP), компоненти от антиоксидантната система на защита и маркерите за оксидативно увреждане.

### ***Определяне нивото на CRP***

Серумното ниво на CRP е определяно със CRP Latex Test (BIOTEC Laboratories Ltd). Аналитичната чувствителност на метода е 6 mg/l. Диагностичната чувствителност е 95.6%, а диагностичната специфичност - 96.2%. Серумната концентрация на високо-чувствителния CRP (hs-CRP) е определяна чрез латексов имунотурбидиметричен метод на биохимичен анализатор ABX Pentra 400 (референтни граници < 5mg/l) [N. Rifai et al, 2003].

### ***Компоненти от антиоксидантната система на защита***

- Определяне активността на супероксид дисмутаза в еритроцити (CuZn SOD) в U/10<sup>9</sup> RBC по метода на J. Maral и съавт. [1977].

- Определяне на обща каталазна активност на кръвта (CTS) в kU/ml кръв съгласно Sigma Chemie Catalog [1996].

- Определяне на обща глутатион-пероксидазна активност на кръвта (GSH-Px) в μmol GSSG/min/ml кръв по метода на I. Pereslegina [1989].

- Оценяване на обща концентрация на сулфхидрилни групи (SH) в кръвта в μmol SH/ml кръв по метода на G. Ellman [1959].

- Определяне на общ антиоксидантен статус на серума (TAS) в mmol Trolox еквивалент/l по метода на O. Erel [2004] на автоматичен анализатор с кит на фирмата Mega Tip San ve Tic Ltd Sti.

#### ***Измерване на показатели за оксидативно увреждане***

- Измерване на липидни хидропероксиди в плазмата/серума (ROOH) в nmol/ml по метода на K. Yagi [1987].

- Определяне на реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина в кръвта (TBARM) в nmol/ml съгласно метода на T. Asakawa и съавт. [1980].

#### ***Статистически анализ на резултатите***

Статистическият анализ бе проведен със Статистическия пакет за социални науки SPSS 19.0. Данните бяха изследвани за нормалност на разпределението с тестовете на Shapiro-Wilk и Kolmogorov-Smirnov. Интервалните променливи са представени като средна стойност (стандартно отклонение) или медиана (25–75 пърсентил) в зависимост от типа разпределение. При нормално разпределените данни значимостта на разликите между групите е установена със Student's t test и one way ANOVA, а при данни, отклоняващи се от нормалното разпределение – с теста на Mann-Whitney и Kruskal Wallis. Корелационните зависимости между клиничните характеристики и биохимичните показатели са изследвани с корелационния анализ на Spearman или Pearson в зависимост от типа разпределение. С помощта на бинарна логистична регресия е оценена прогностичната способност на статистически значими фактори върху зависимите променливи „леталитет през първата седмица” и „клиничен изход от инсулта при изписване”. Дискриминационният капацитет на моделите по отношение на зависимите променливи е определен с ROC анализ посредством площта под ROC кривите. Връзката между значими фактори и времето на преживяемост на болните след инцидента е изследвана с Kaplan-Meier survival analysis. Корекцията на резултатите за демографски фактори е проведена с помощта на COX-регресионен анализ. За праг на статистическа значимост е използвана стойност на  $p < 0.05$ .

## 2.1. Контингент

Клиничното проучване е проведено при 171 лица. От изследваните лица 51 са клинично здрави доброволци, 19 са пациенти със съдови РФ и 101 са пациенти с оПМК. Разпределението на изследвания контингент в зависимост от наблюдаваните показатели и методите на изследване е представено в **Табл.1**.

**Таблица.1** Разпределение на контингента в зависимост от наблюдаваните показатели и методите на изследване

Изследвания	Контроли		Пациенти с РФ		Пациенти с оПМК	
	Общ брой м/ж	Наблюдавани показатели	Общ брой м/ж	Наблюдавани показатели	Общ брой м/ж	Наблюдавани показатели
Биохимични показатели на кръвта	51 18/33	12	19 8/11	12	101 45/56	12
Серумни нива на CRP	51	2	19	2	101	2
Параметри на TAC	51	4	19	4	101	4
Серумно ниво на TAS	18 7/11	1	19 8/11	1	42 15/27	1
Показатели за оксидативно увреждане	51	2	19	2	101	2
Невроизобразяващи показатели	N/A	N/A	N/A	N/A	101	5
Неврологична оценка	N/A	N/A	N/A	N/A	101	5
<b>Общо</b>	<b>222</b>	<b>21</b>	<b>95</b>	<b>21</b>	<b>648</b>	<b>31</b>

*м – мъже; жс – жени; N/A – неприложимо*

Включените в проучването лица или упълномощени техни близки са подписали информирано съгласие за участие в него. Изследователският протокол е одобрен от локалната етична комисия при Медицински Университет Плевен.

**Включващи и изключващи критерии за подбор на контролна група от клинично здрави лица**

- Да бъдат клинично здрави доброволци;
- Да съответстват по възраст на пациентите с оПМК;
- Да нямат симптоми на инфекция и остро възпалително заболяване;
- Да нямат история за захарен диабет и артериална хипертония;
- Да нямат предшестващи инфаркт и инсулт;

- Да нямат съпътстващи ендокринно или злокачествено заболявания;
- Да не са приемали медикаменти или хранителни добавки, повлияващи антиоксидантния статус на организма (антиоксиданти, витамини, Fe-съдържащи медикаменти и имуносупресори).

***Включващи и изключващи критерии за подбор на пациенти със съдови РФ***

- Да имат история на артериална хипертония и захарен диабет;
- Да съответстват по възраст на пациентите с оПМК;
- Да не са преживявали мозъчно-съдов инцидент;
- Да са лекувани с антихипертензивни и антидиабетни медикаменти без антиоксиданти;
- Да нямат съпътстващо злокачествено заболяване;
- Да нямат клинични симптоми на остра инфекция и възпалително заболяване.

***Включващи и изключващи критерии за подбор на пациенти с оПМК***

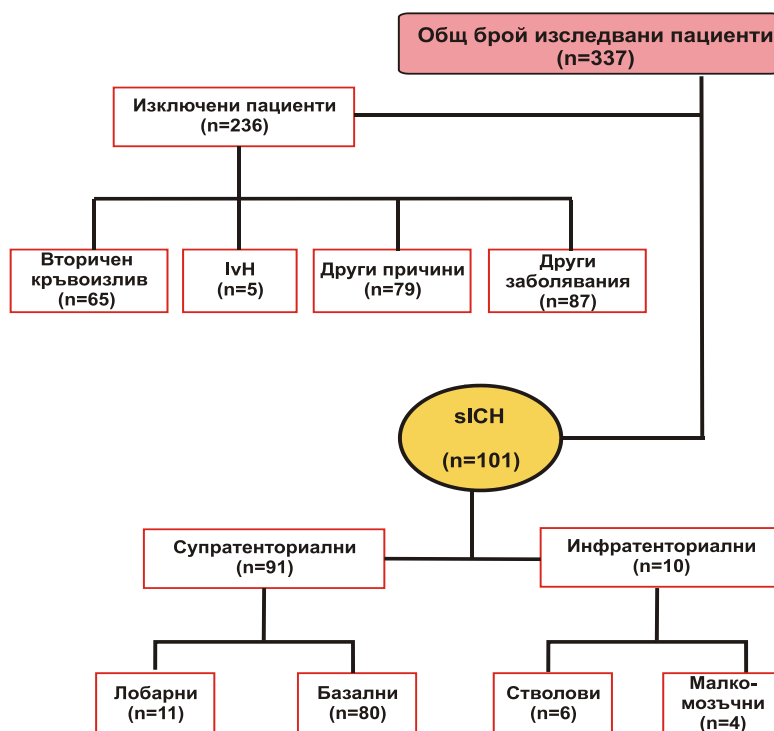
За целите на настоящето проучване са изследвани 337 пациенти с диагноза хеморагичен инсулт, постъпили за лечение в Неврологична клиника, УМБАЛ „Д-р Георги Странски” Плевен, за периода март 2005 – юли 2010. След внимателен анализ и преценка от тях са селектирани 101 пациенти с оПМК (Фиг. 1) по следните включващи критерии:

- Да имат оПМК, диагностициран до 48-ия час от началото на клиничните симптоми;
- Локализацията и обемът на хематома да са определени с невроизобразяващ метод на изследване (КТ) до 48-ия час от началото на клиничните симптоми.

От проучването са изключени:

- Пациенти с интравентрикулен кръвоизлив и вторичен кръвоизлив от мозъчен тумор, травма, хеморагична трансформация на церебрален инфаркт, аневризма или съдова малформация;

- Пациенти с история и клинични симптоми на остра или хронична инфекция (< 4 седмици от началото на кръвоизлива);
- Пациенти със съпътстващи злокачествено, бъбречно и чернодробно заболявания, голяма травма или предшестваща хирургическа интервенция;
- Пациенти, постъпили за лечение след 48-ия час от началото на заболяването.



*Фиг. 1 Карта на пациенти с хеморагичен инсулт, постъпили за лечение в Неврологична клиника*

### 3. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

#### 3.1. Клинични характеристики на изследвания контингент

Основните характеристики на изследвания клиничен контингент са представени в **Табл.2**. Включените в контролната група 51 клинично здрави лица са на средна възраст  $58 \pm 9$  години, 35% от тях са мъже. Не са установени отклонения във физикалния и неврологичния им статус.

В групата от пациенти със съдови РФ са включени 19 пациенти с артериална хипертония и захарен диабет на средна възраст  $61 \pm 9$  години, от които 8 (42%) са мъже. Данни за злоупотреба с алкохол се установяват при 2 (11%), пушачи са 2 (11%), а антиагреганти са приемали 11 (58%) пациенти.

**Таблица. 2.** Клинични характеристики на изследвания контингент

Параметър	Контролна група n = 51	Пациенти с РФ n = 19	Пациенти с оПМК n = 101
Възраст [години]	58 ± 9	61 ± 9	63 ± 10
Мъжки пол, n (%)	18 (35)	8 (42)	45 (45)
<b>Рискови фактори</b>			
Артериална хипертония, n (%)	0 (0)	19 (100)	91 (90.4)
САН [mm Hg]	119 ± 12.6 120 (114 - 130)	155 ± 13.5 <sup>#</sup> 160 (140 - 170)	185 ± 34* 170 (160 - 204)
ДАН [mm Hg]	75.5 ± 6.1 80 (70 - 80)	90 ± 4.7 (90)	102 ± 15* 100 (90 - 110)
Захарен диабет, n (%)	N/A	19 (100)	7 (6.9)
ИБС, n (%)	N/A	8 (42)	23 (20.7)*
Злоупотреба с алкохол, n (%)	N/A	2 (11)	26 (25.6)*
Тютюнопушене, n (%)	N/A	2 (11)	59 (54.7)*
Употреба на антиагреганти, n(%)	N/A	11 (58)	43 (42.5)*
<b>Неврологична оценка</b>			
GCS [точки]	N/A	N/A	8 (7 – 12)
MSS при постъпване [точки]	N/A	N/A	42 (17 – 55)
NIHSS при постъпване [точки]	N/A	N/A	26 (19 – 29)
NIHSS при изписване [точки]	N/A	N/A	22 (17 – 27)
GOS [точки]	N/A	N/A	3 (1 – 4)
<b>Невроизобразяващи роменливи</b>			
Локализация, n (%)			
Базални ганглии	N/A	N/A	80 (79)
Лобарен	N/A	N/A	11 (11)
Инфратенториален	N/A	N/A	10 (10)
Обем на хематома [ml]	N/A	N/A	40.6 ± 23.4 37 (22-51)
<b>Биохимични показатели при постъпване</b>			
WBC [x10 <sup>9</sup> /l]	6.7 ± 2.5 6.1 (5.6 - 7.4)	7.4 ± 2.4 <sup>#</sup> 6.8 (6.9 - 8.2)	10.3 ± 3.5* 9.8 (7.3 - 12.2)
GLU [mmol/l]	5.5 ± 0.5 5.5 (5.1- 5.7)	9.8 ± 3.9 <sup>#</sup> 8.2 (6.9 - 13.1)	7.1 ± 2.4* 6.1 (5.3 – 7.5)
CHOL [mmol/l]	5.8 ± 0.6	5.7 ± 1.4	6.1 ± 1.3
Фибриноген [g/l]	3.1 ± 0.5 2.6 (2.7- 3.2)	3.1 ± 0.5 2.9 ( 2.8 - 3.21)	3.6 ± 1.2* 3.1 (2.8 – 4.3)
TG [mmol/l]	1.2 ± 0.3	2.2 ± 1.1 <sup>#</sup>	1.3 ± 0.7*

Данните са представени като средна стойност ±SD или медиана (25-75 перцентил)

\* $p < 0.05$  – значима разлика между болните с оПМК и контролните групи

<sup>#</sup> $p < 0.05$  – значима разлика между пациентите с РФ и контролната група

Изследваните 101 пациенти с оПМК са на средна възраст 63 ± 10 години, 45 (45%) от тях са мъже. Данни за злоупотреба с алкохол има при 26 (25.6%) от пациентите с оПМК, а пушачи са 59 (54.7%). Предшестващо кръвоизлива лечение с антиагреганти са провеждали 43 (42.5%) пациенти.

Първоначалната оценка на клиничния статус на пациентите с оПМК по GCS показва умерено тежка инвалидност - средно 8 (7-12) точки. Като умерено тежка е преценена степента на неврологично увреждане според MSS при постъпване на пациентите в клиниката - средно 42 (17-55) точки. Тежестта на неврологичния дефицит, оценен с NIHSS при постъпване е средно 26 (19-29)

точки и се редуцира в края на първата седмица от началото на инцидента до средно 22 (17-27) точки. Изходът от оПМК, определен при изписване с GOS, е сравнително неблагоприятен - средно 3 (1-4) точки. Средният болничен престой на пациентите в клиниката е  $11 \pm 3$  дни, съобразно изискванията на клиничната пътека (минимум 7 дни) за лечение на оПМК.

В зависимост от локализацията на хематома преобладават случаите със супратенториални ПМК (90.1%) спрямо тези с инфратенториална локализация (9.9%). Най-чести са дълбоките кръвоизливи в базалните ганглии и таламус (79%), следвани от лобарни хематоми (11%). Според обема на излялата се в паренхима кръв пациентите с оПМК се разпределят както следва: 14 (13.6%) са с обем на хематома по-голям от 60 ml; 35 (34.1%) имат хематоми с обем по-малък от 30 ml и всеки втори пациент (52.3%) е с обем на хематома от 30 до 60 ml.

Летален изход е настъпил при 29.5% от пациентите с оПМК; 35.3% остават тежко инвалидизирани, 25% са с умерена степен на инвалидизация и само 10.2% от пациентите постигат функционална независимост на 3-ия месец от началото на заболяването. Водеща позиция сред причините за смърт има съчетанието от церебрални и соматични усложнения (20.5%), следват церебрални компликации (8%) и 1% са соматичните усложнения.

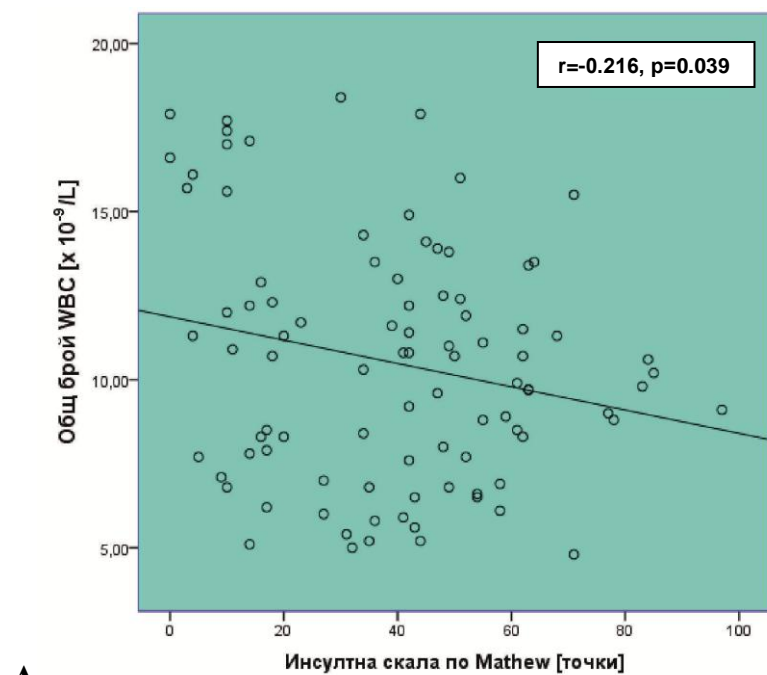
Резултатите от проучването показват сигнификантни разлики между рисковите фактори и биохимичните показатели на трите групи, които подробно са разгледани в т.2 и т.3.

### **3.2. Възпалителни маркери, някои рискови фактори и биохимични показатели при пациенти с оПМК.**

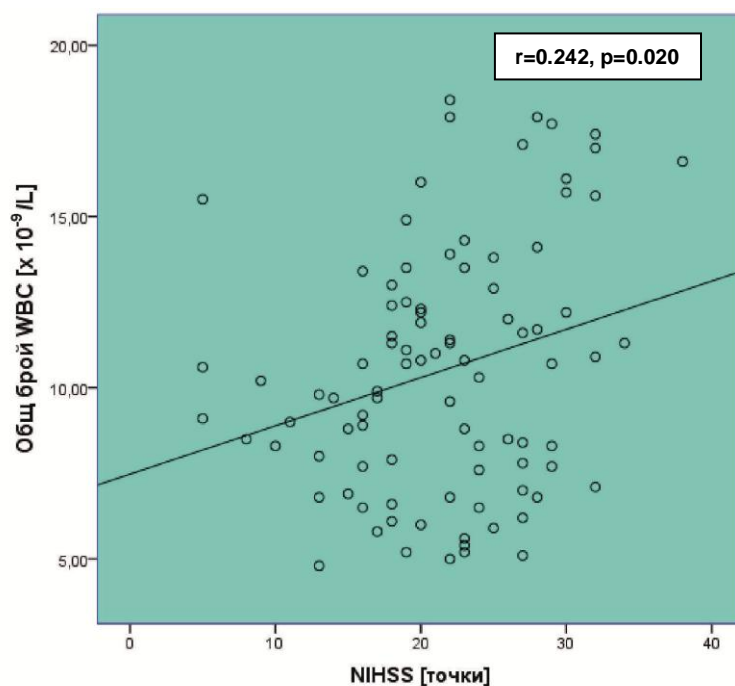
#### ***Възпалителни маркери при пациенти с оПМК и връзката им с тежестта на неврологичния дефицит и изхода***

Периферният левкоцитен брой е един от основните маркери на системния възпалителен отговор. В проучването се установява сигнификантно ( $F=4.112$ ,  $p=0.046$ ) по-висок брой периферни левкоцити ( $10.3 \pm 3.5$ ) при пациентите с оПМК в сравнение с контролната група от клинично здрави лица ( $6.7 \pm 2.5$ ).

Броят на левкоцитите корелира с тежестта на неврологичния дефицит, оценен с прогностичната скала на Mathew при постъпване в клиниката ( $r=-0.216$ ,  $p=0.039$ ) (Фиг.2А) и по NIHSS при изписване ( $r=0.242$ ,  $p=0.020$ ) (Фиг.2В).



А



В

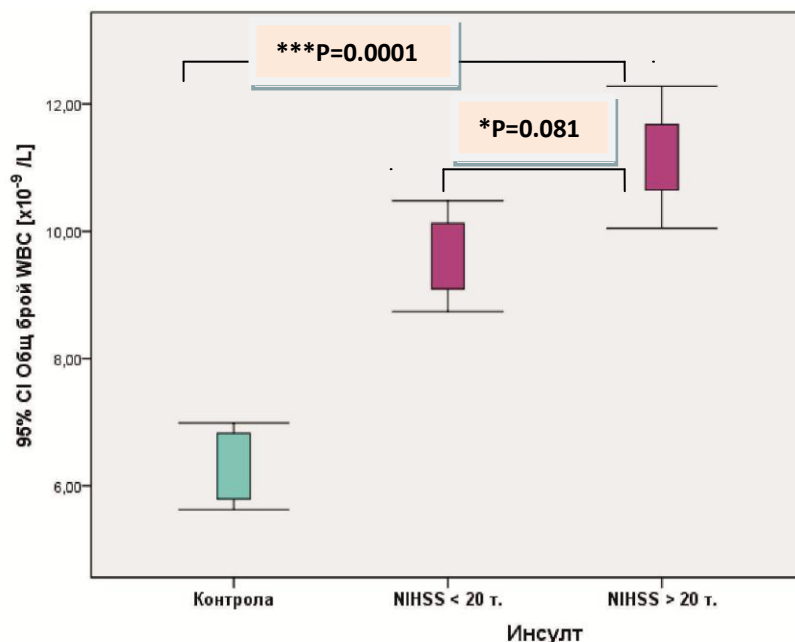
**Фиг.2** Корелационна зависимост между брой левкоцити и тежест на неврологичния дефицит, оценен по MSS (А) и NIHSS (В)

Разликата в левкоцитния брой между пациентите с тежък неврологичен дефицит ( $NIHSS > 20$ ) и контролната група е статистически значима ( $p=0.0001$ ) (Фиг.3).



Разликата в левкоцитния брой при пациентите с умерен (NIHSS < 20) ( $9.3 \pm 0.4$ ) и тежък неврологичен дефицит (NIHSS > 20) ( $11.4 \pm 0.3$ ) не е статистически значима според резултатите от проучването ( $p=0.081$  с корекция по Bonferroni), но по-високи стойности на левкоцитите се открояват при пациентите с тежък неврологичен дефицит.

При пациентите с оПМК значимо се повишават и гранулоцитите в сравнение с контролната група от клинично здрави лица ( $4.1 \pm 0.3$ ) ( $Z=-2.490$ ,  $p=0.013$ ), като изключително сигнификантно е тяхното увеличение при пациентите с изявен тежък неврологичен дефицит (NIHSS > 20) ( $10.1 \pm 2.3$ ) в сравнение с контролната група ( $p=0.0001$ ).



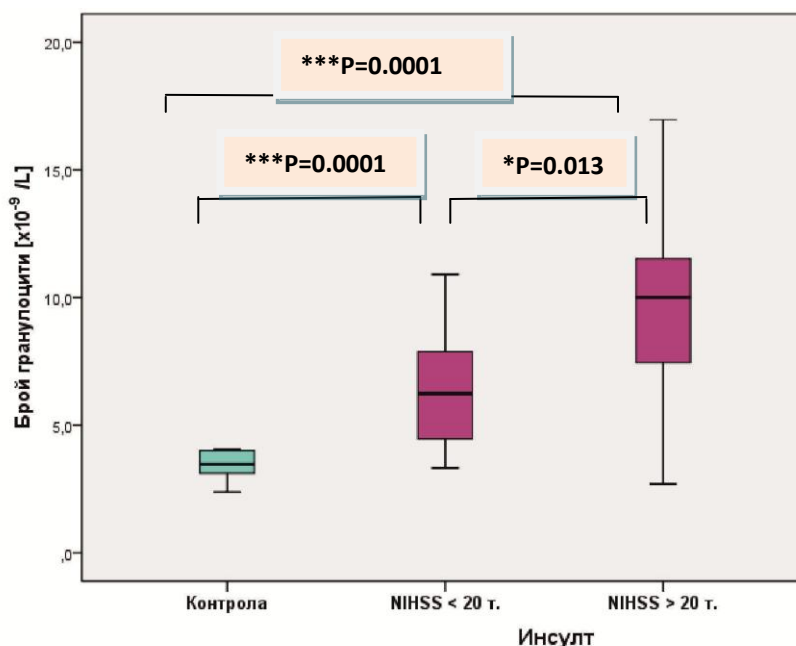
**Фиг. 3** Брой левкоцити при оПМК в зависимост от тежестта на неврологичния дефицит по NIHSS

Статистически значима е разликата в гранулоцитния брой както между контролната група и пациентите с лек неврологичен дефицит (NIHSS < 20) ( $p=0.0001$ ) ( $7.1 \pm 1.8$ ), така и между пациентите с лек неврологичен дефицит и тези с тежък неврологичен дефицит ( $p=0.013$ ) (Фиг.4).

Резултатите от проучването показват, че периферните левкоцити и гранулоцити се повишават сигнификантно в острата фаза на ПМК, като техният брой нараства с тежестта на неврологичния дефицит. Установената връзка между повишените левкоцити и гранулоцити, традиционни периферни

възпалителни маркери, и клиничното състояние на пациентите, утвърждава потенциалната им значимост като обективни индикатори за тежестта на постхеморагичното увреждане в комплексната прогностична оценка на изхода от оПМК.

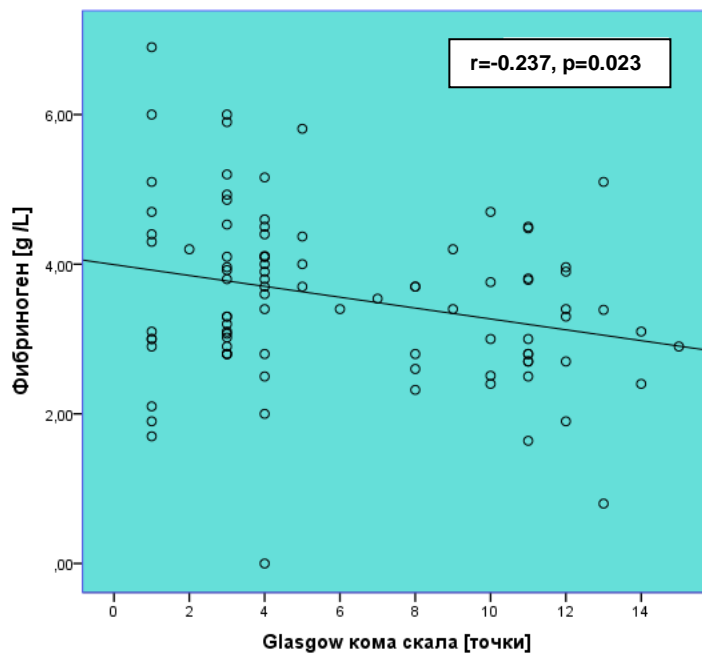
Не се установява разлика в стойностите на другите кръвни клетки между пациентите с оПМК и контролната група от клинично здрави лица.



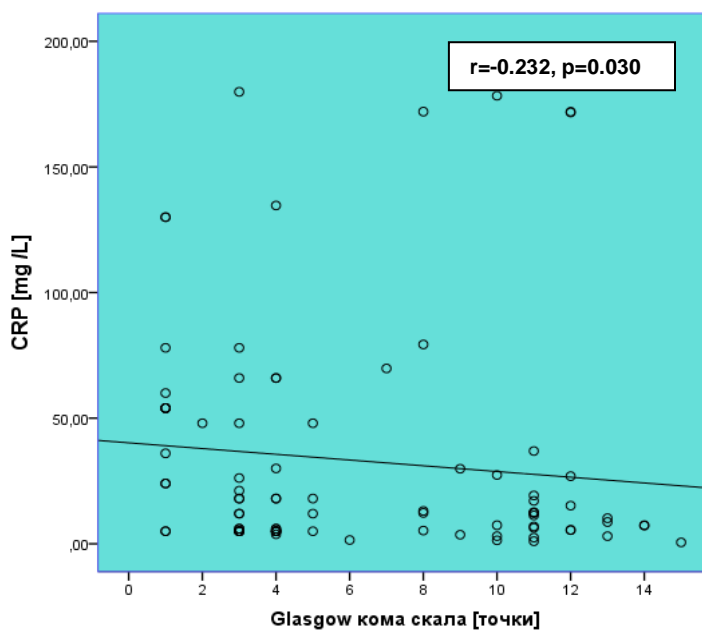
**Фиг 4.** Брой гранулоцити при пациенти с оПМК в зависимост от тежестта на неврологичния дефицит по NIHSS

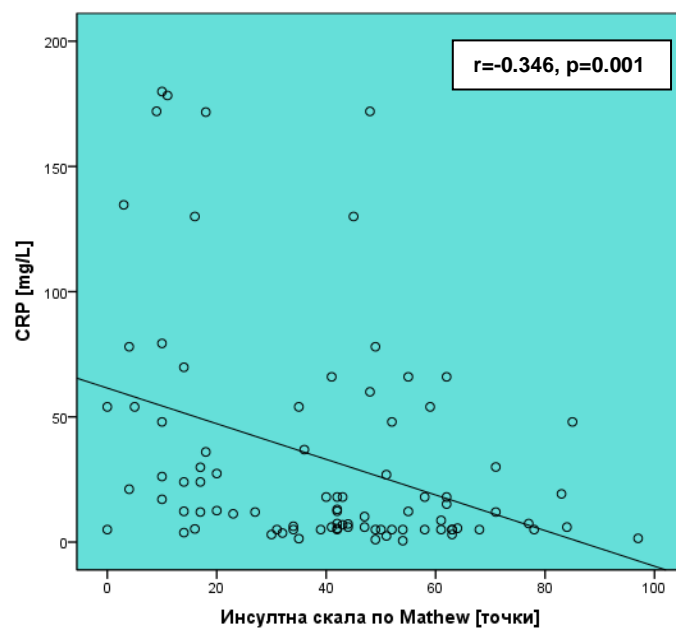
Сборът точки от GCS, един доказан клиничен детерминант на изхода от хеморагичен инсулт, е свързан с концентрацията на фибриноген ( $3.6 \pm 1.2$ ) ( $r = -0.237$ ,  $p = 0.023$ ) (Фиг.5) и серумното ниво на CRP -  $12.3$  ( $5.4-28.0$ ) ( $r = -0.232$ ,  $p = 0.030$ ) (Фиг.6А), като повишените им стойности съответстват на по-малък брой точки, респективно на по-тежък клиничен статус на пациентите. Според резултатите от проучването CRP корелира с тежестта на неврологичния дефицит: налице е негативна корелация между серумното ниво на CRP и тежестта на неврологичния дефицит, оценен при постъпване в клиниката с прогностичната скала на Mathew ( $r = -0.346$ ,  $p = 0.001$ ) (Фиг.6В), където високите стойности на CRP са свързани с по-малък брой точки. Позитивна е корелацията между CRP и тежестта на неврологичния дефицит, оценен на 7-ми ден от началото с NIHSS. Ниските стойности на CRP са свързани с по-малък брой

точки, показващи по-лек неврологичен дефицит, а високите стойности с голям брой точки, съответстващи на по-тежък неврологичен дефицит ( $r=0.351$ ,  $p=0.001$ ) (Фиг.6С).

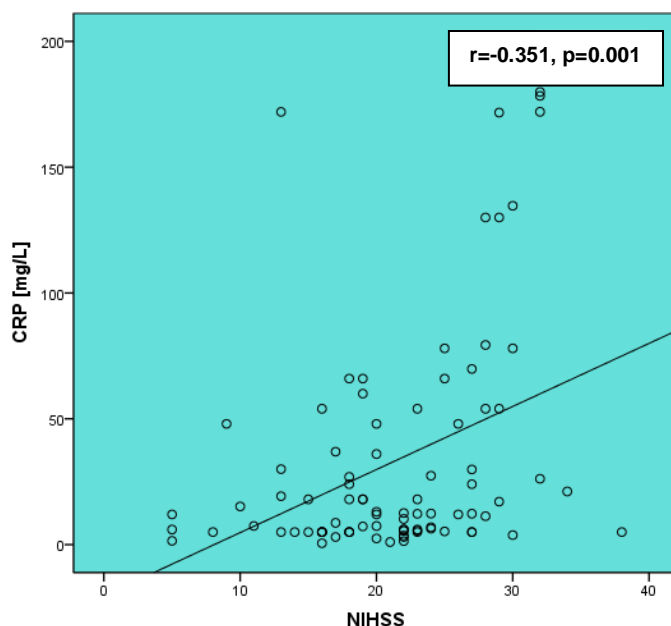


Фиг.5 Корелация между фибриноген и GCS при пациентите с оПМК





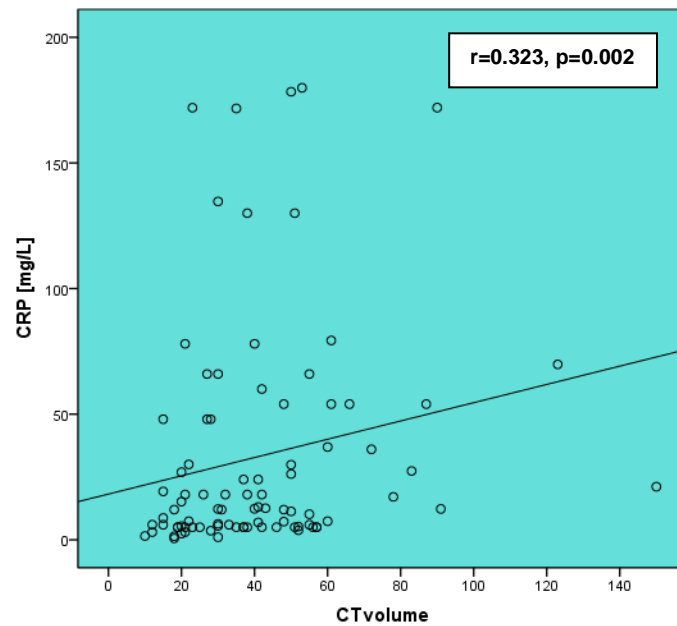
**B**



**C**

**Фиг. 6** Корелационни зависимости: между серумното ниво на CRP и GCS (A); серумното ниво на CRP и тежестта на неврологичния дефицит по MSS (B) и серумното ниво на CRP и тежестта на неврологичния дефицит съгласно NIHSS (C)

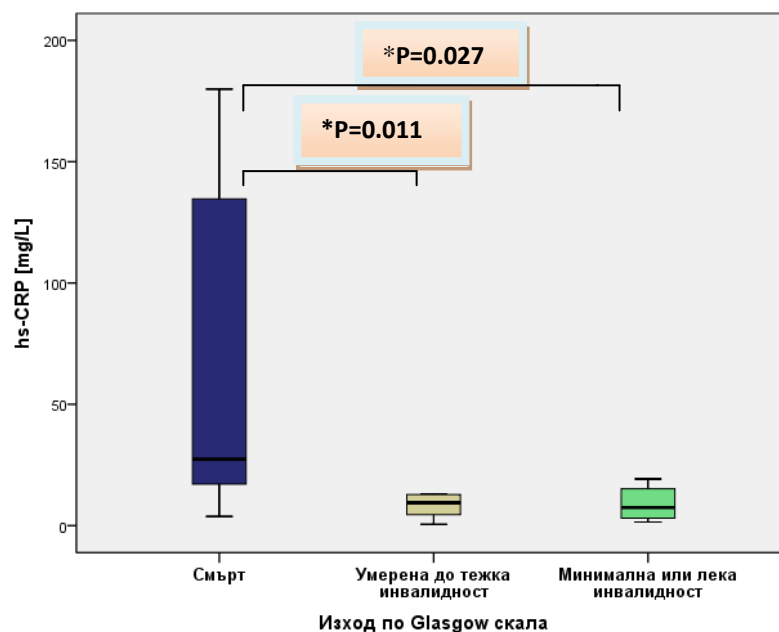
Позитивна корелация се установява между серумната концентрация на острофазовия протеин и обема на интрацеребралния хематом ( $r=0.323$ ,  $p=0.002$ ) (Фиг.7). Високите стойности на CRP са свързани с по-голям обем на хематома, ниските стойности на CRP са свързани с по-малък обем на хематома.



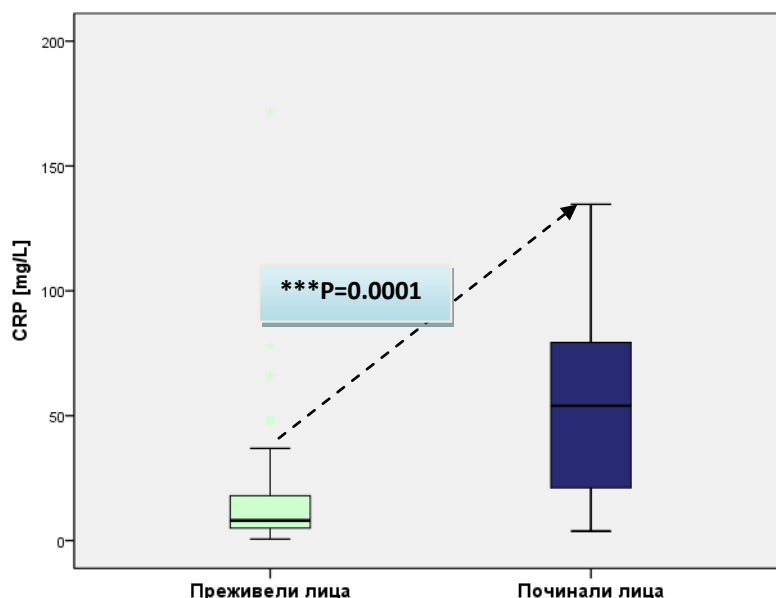
**Фиг. 7** Корелационна зависимост между серумното ниво на CRP и обема на хематома

Възпалителният маркер корелира и с изхода от оПМК, оценяван с GOS в момента на изписване на пациентите (*Kruskal Wallis test*,  $\chi^2=7.876$ ;  $p=0.019$ ) (Фиг.8). Колкото по-високи са серумните концентрации на hs-CRP, измерени при постъпване в клиниката на пациентите с оПМК, толкова по-неблагоприятен е функционалният изход от него и по-висока е степента на инвалидизация на преживелите кръвоизлива пациенти. Статистически значима разлика ( $Z=-2.545$ ,  $p=0.011$ ) в серумните концентрации на CRP се установява между починалите - 48.6 (24.3-175.2) и тежко инвалидизираните пациенти - 7.4 (2.7-27.6), а също така и между починалите в сравнение с пациентите, оставащи с минимална степен на инвалидизация - 6.9 (2.5-26.7) ( $Z=-2.218$ ,  $p=0.027$ ) (Фиг.8).

Най-високи серумни концентрации на CRP се установяват при пациентите с тежък неврологичен дефицит и количествени нарушения на съзнанието и при тези, които са завършили летално през първите 7 дни от началото на мозъчния кръвоизлив - 63.7(37.8- 72.3) ( $Z=-4.085$ ,  $p=0.0001$ ) (Фиг.9).



**Фиг. 8** Серумни концентрации на hs-CRP в зависимост от изхода след оПМК, оценен по GOS

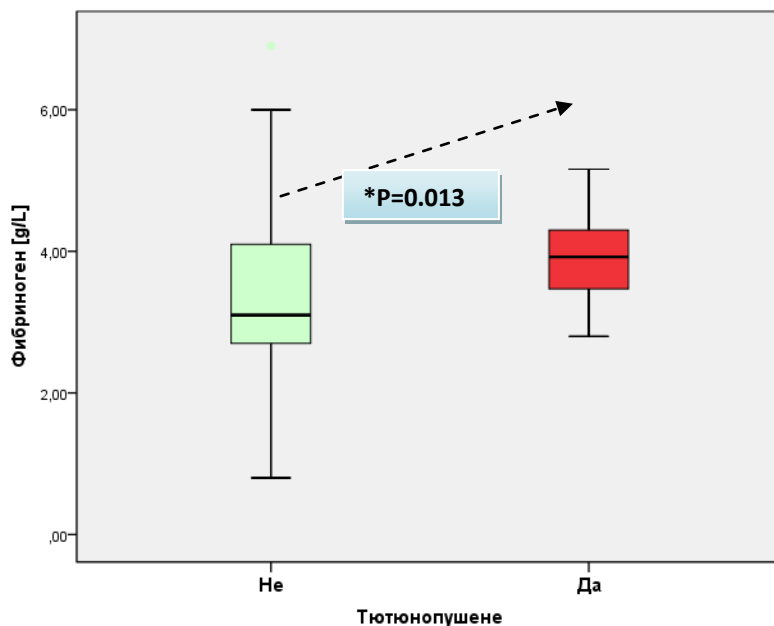


**Фиг. 9** CRP в зависимост от изхода след оПМК

**Връзка на възпалителните маркери с някои рискови фактори за инсулт**

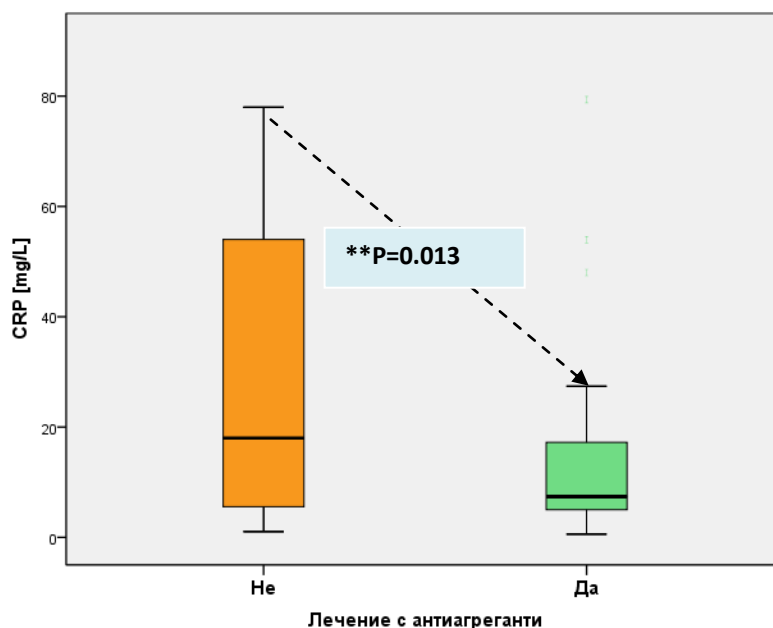
Някои съдови рискови фактори, съпътстващите заболявания и провежданото медикаментозно лечение упражняват кумулативни въздействия върху провъзпалителния статус на кръвта и модифицират ефектите на периферните възпалителни маркери върху клиничната тежест и изхода от ПМК. Така например, повишени нива на фибриноген ( $3.9 \pm 1.2$ ) се установяват при

пушачи с оПМК ( $Z=-2.471$ ,  $p=0.013$ ) в сравнение с непушачи ( $3.1\pm 0.1$ ) (Фиг.10).



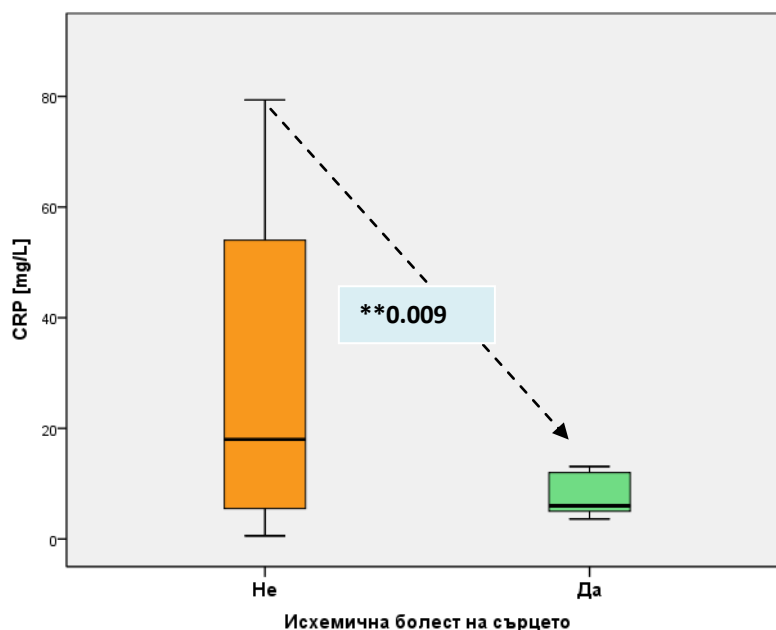
**Фиг. 10** Ефект на тютюнопушенето върху нивото на фибриноген при пациенти с оПМК

По-ниски серумни концентрации на CRP ( $7.1\pm 3.2$ ) са измерени при пациенти с оПМК, които са провеждали системна антиагрегантна терапия преди инцидента ( $Z=-2.471$ ,  $p=0.013$ ) (Фиг.11) и при лица с ИБС ( $6.5\pm 2.9$ ) ( $Z=-2.602$ ,  $p=0.009$ ). (Фиг.12), лекувани с антиагреганти и статини, медикаменти притежаващи противовъзпалителни ефекти.



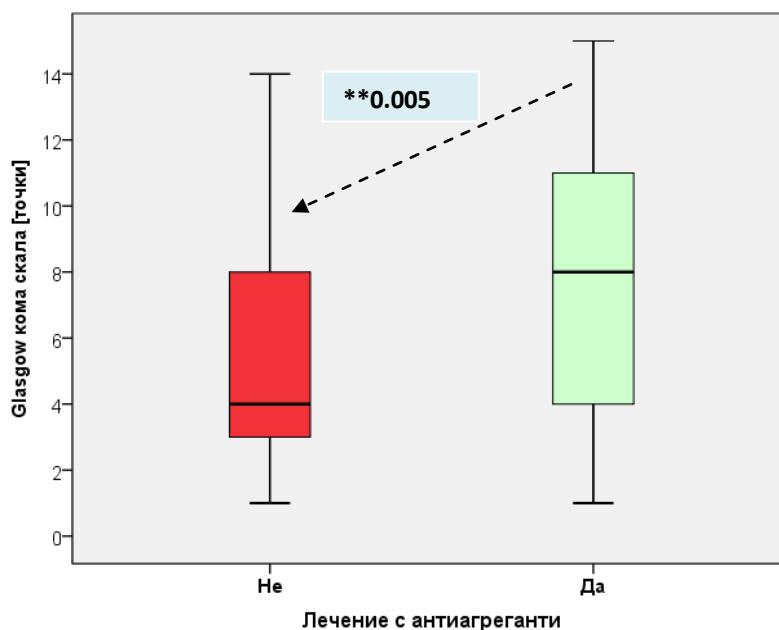
**Фиг. 11** Ефект на предшестващо кръвоизлива лечение с антиагреганти върху серумното ниво на CRP

Употребата на антиагреганти вероятно повишава риска от церебрално кървене, но тяхното въздействие върху тежестта на неврологичния дефицит и клиничния изход от оПМК е неизяснено и дискутабилно.



**Фиг. 12** Серумното ниво на CRP и наличие на ИБС при пациенти с оПМК

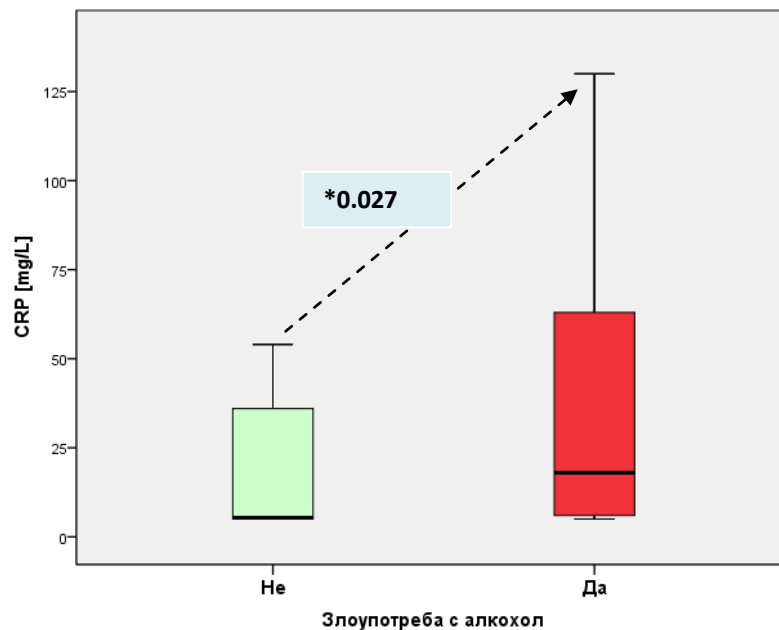
Пациентите с оПМК, приемали системно антиагреганти преди инцидента, имат значимо по-висок сбор от точки по GCS – средно 9 (7-12) точки, респективно по-високо ниво на съзнание и по-добър клиничен статус при постъпването им в клиниката ( $Z=-2.818$ ,  $p=0.005$ ) (Фиг.13).



**Фиг. 13** Връзка на антиагрегантна терапия с клиничния статус на пациентите с оПМК, оценен с GCS



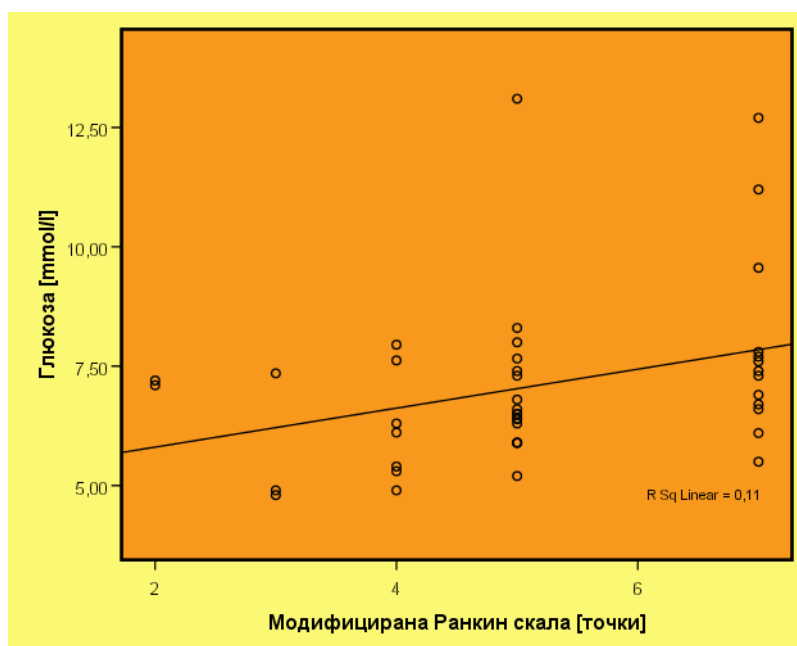
Сигнификантно по-високи стойности на CRP - 17.9 (12.1-50.1) са измерени при болните с анамнестични данни за предшестваща кръвоизлива злоупотреба с алкохол ( $Z=-2.214$ ,  $p=0.027$ ) в сравнение с тези, които не са употребявали алкохол - 12.3 (8.5-27.3) (Фиг.14).



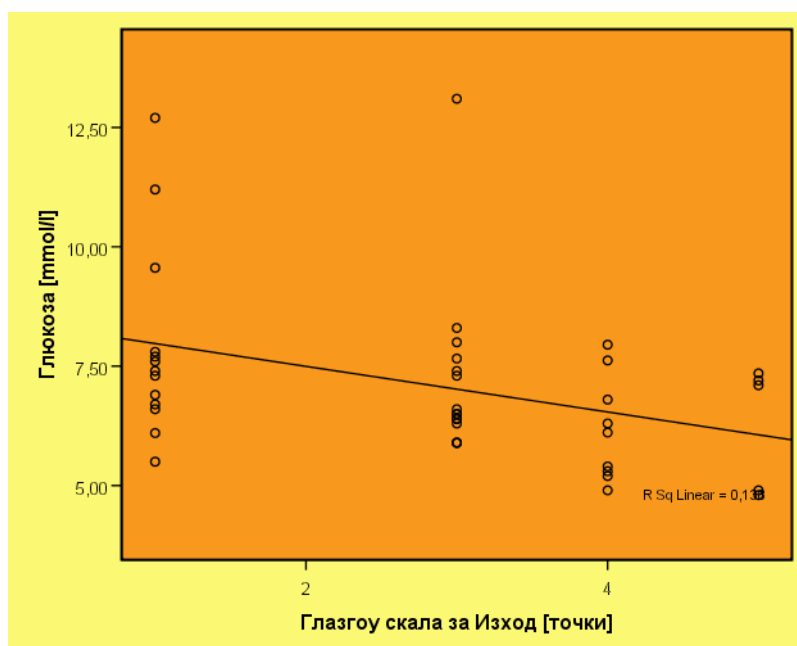
**Фиг. 14** Серумно ниво на CRP при пациентите с оПМК и злоупотреба с алкохол

### ***Връзка на биохимичните показатели на кръвта с изхода от оПМК***

Повишена кръвна захар се регистрира обичайно при болните с мозъчен кръвоизлив без данни за захарен диабет. Ролята на базовата хипергликемия и механизмите, по които тя повлиява функционалния изход от оПМК продължава да е обект на противоречиви дискусии. В проучването се установява наличие на корелационна зависимост между нивото на кръвната захар ( $7.1 \pm 2.4$ ) при постъпване в клиниката и функционалния изход от оПМК, оценен съответно по: mRS ( $\chi^2 = 10.510$ ;  $p=0.028$ ) (Фиг.15A) и GOS ( $\chi^2 = 8.491$ ;  $p=0.012$ ) (Фиг.15B). Колкото по-високи са стойностите на входящата кръвна захар, толкова по-лоша е прогнозата на заболяването и по-голяма е вероятността за сериозна инвалидизация на пациентите след оПМК според резултата от mRS и GOS.



**A**



**B**

**Фиг. 15** Корелационна зависимост между хипергликемията и изхода от оПМК, оценен по mRs (A) и GOS (B)

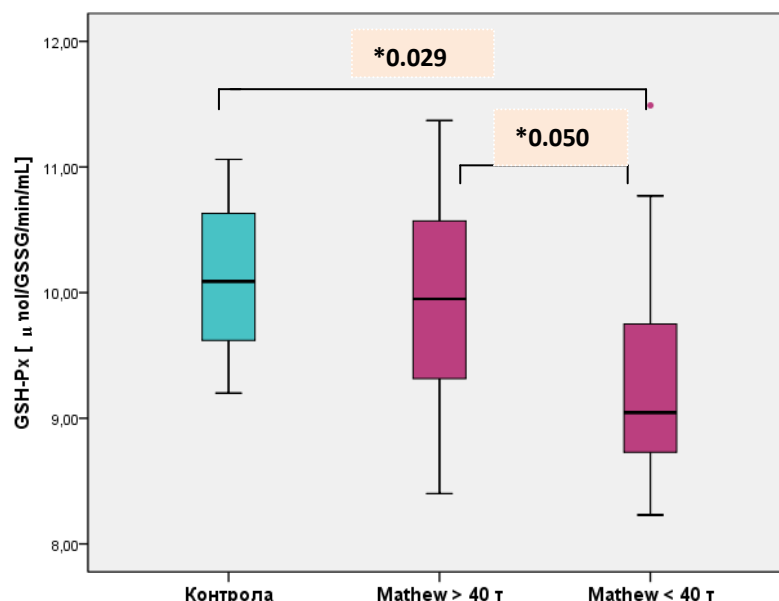
Не се установява статистически значима разлика в нивата на холестерол и триглицериди между пациентите с оПМК и контролната група от клинично здрави лица.

### **3.3. Нива на някои антиоксиданти, общ антиоксидантен статус на серума и маркери за оксидативно увреждане при пациенти с оПМК**

### **Показатели от антиоксидантната система на защита при пациенти с оПМК и връзката им с тежестта на неврологичния дефицит и изхода**

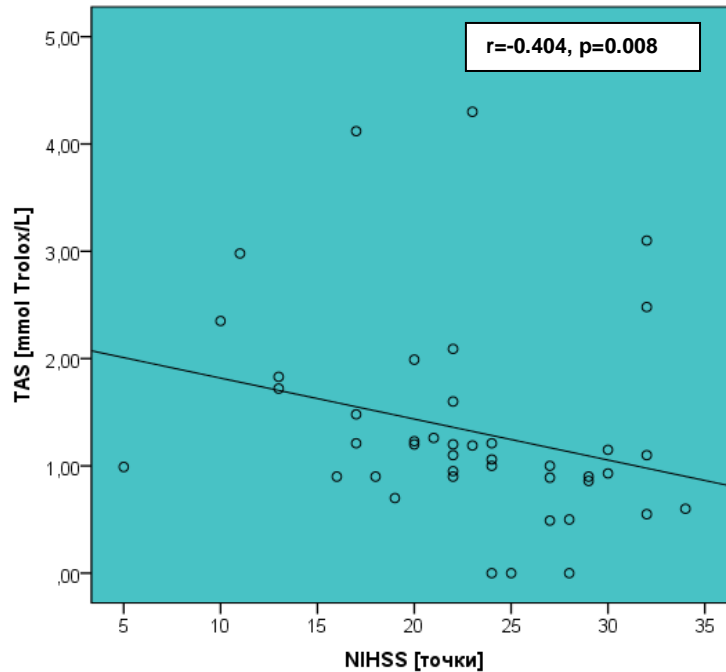
Резултатите от проучването показват, че няма разлика в CTS активност на кръвта, CuZn SOD в еритроцитите и общото съдържание на SH-групи в кръвта между пациентите с оПМК и контролната група клинично здрави лица при постъпване в клиниката. Регистрира се значимо намаление на глутатион-пероксидазната активност на кръвта при пациенти с тежък неврологичен дефицит (< 40 т), оценен по скалата на Mathew ( $\chi^2=7.257$ ,  $p=0.026$ ) (Фиг.16).

Статистически значима е не само разликата в глутатион-пероксидазната активност на кръвта между контролната група ( $10.2\pm 1.2$ ) и пациентите с тежък неврологичен дефицит ( $9.5\pm 1.1$ ) ( $P=0.029$ ), но и между тежко инвалидизираните пациенти и тези с лек до умерен неврологичен дефицит (> 40 т) ( $9.8\pm 1.3$ ) ( $p=0.05$ ). Не се установява статистически значима разлика между лицата от контролната група и пациентите с минимална степен на инвалидизация.



**Фиг. 16** Глутатион пероксидазна активност на кръвта в зависимост от тежестта на неврологичния дефицит по MSS

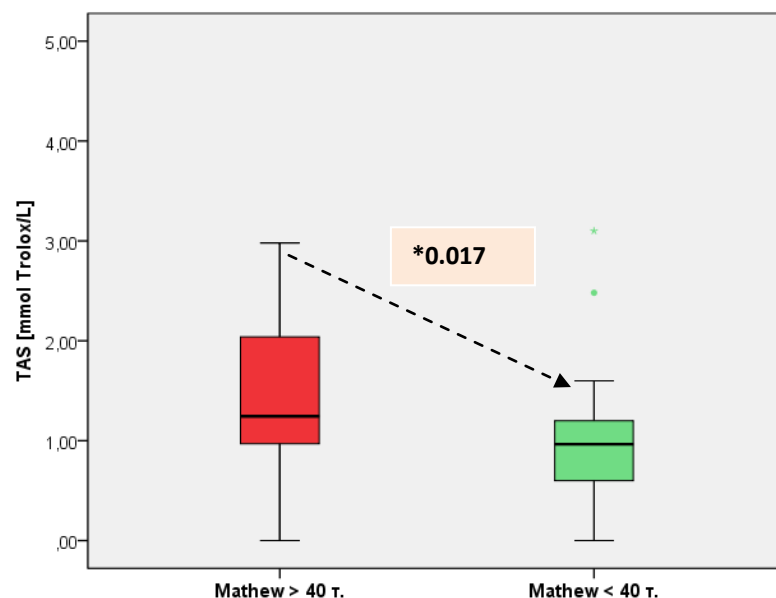
Общият антиоксидантен статус на серума е по-нисък при пациенти с оПМК. Установява се корелация между TAS и тежестта на неврологичния дефицит, оценен по две неврологични скали: MSS ( $r=0.441$ ,  $p=0.005$ ) и NIHSS ( $r=-0.404$ ,  $p=0.008$ ) (Фиг.17).



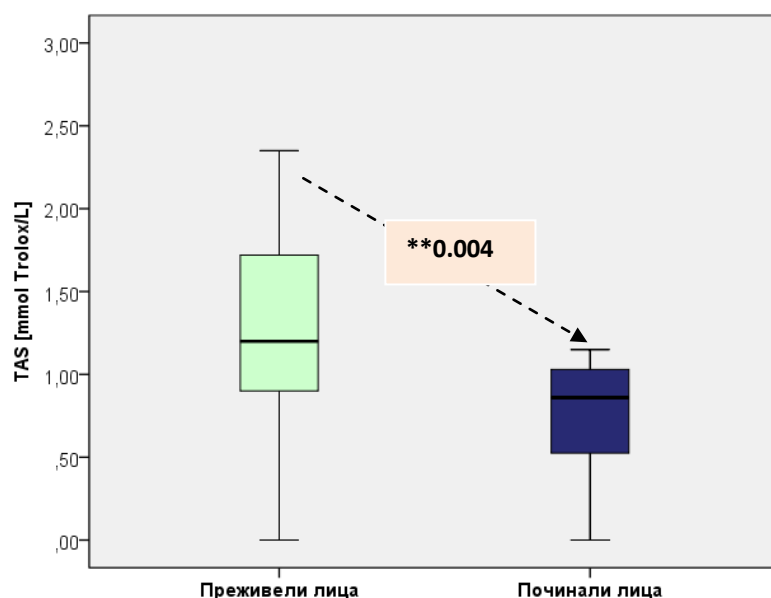
**Фиг. 17** Корелационна зависимост между общия антиоксидантен статус и тежестта на неврологичния дефицит, оценена по NIHSS

Колкото по-тежък е неврологичният дефицит, толкова по-ниски са измерените стойности на TAS: пациенти с тежък неврологичен дефицит ( $MSS < 40$ ) имат по-ниски стойности на TAS ( $0.9 \pm 0.1$ ), в сравнение с пациентите с по-лек неврологичен дефицит ( $MSS > 40$ ), при които стойностите на TAS ( $1.2 \pm 0.6$ ) са по-високи ( $Z = -2.382$ ,  $p = 0.017$ ), което показва, че пониженият общ антиоксидантен статус на серума при пациентите с оПМК отразява тежестта на неврологичния дефицит (Фиг.18).

Най-ниски стойности на TAS ( $0.8 \pm 0.1$ ) са измерени при починалите през първите дни от началото на кръвоизлива болни ( $Z = -2.865$ ,  $p = 0.004$ ) (Фиг.19). Значимо по-високи стойности на TAS ( $1.2 \pm 0.7$ ) се регистрират при преживелите кръвоизлива пациенти с добро възстановяване съгласно оценката на функционалния изход по GOS (Kruskal-Wallis,  $\chi^2 = 6.029$ ,  $p = 0.049$ ).



**Фиг. 18** TAS в зависимост от тежестта на неврологичния дефицит по MSS

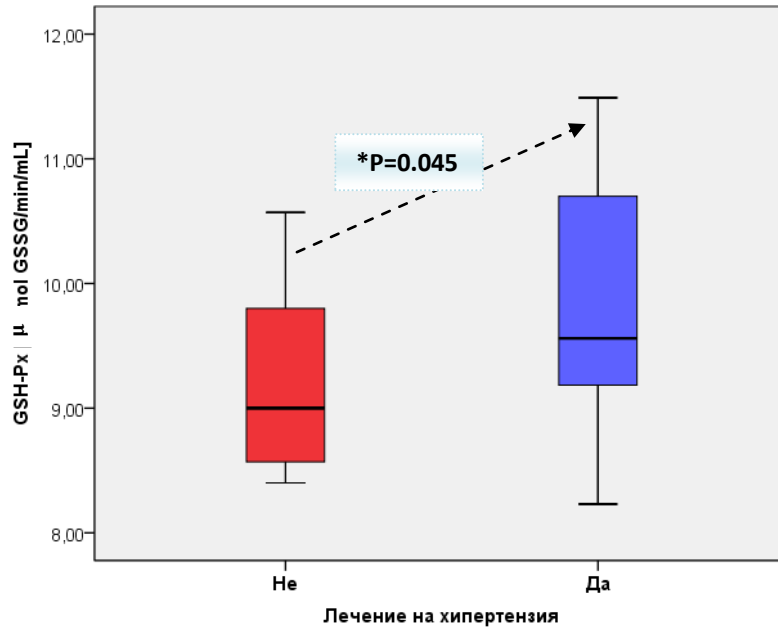


**Фиг. 19** TAS в зависимост от клиничния изход от оПМК

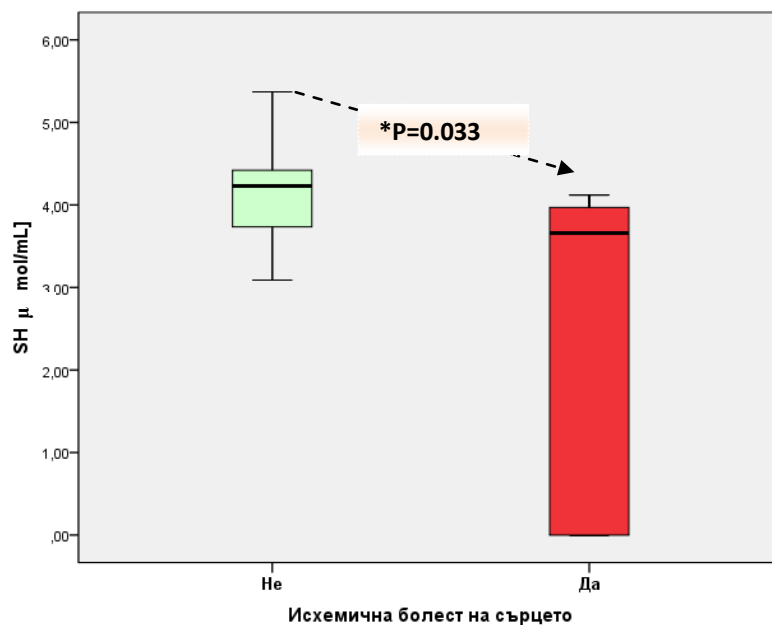
***Връзка на показателите от антиоксидантната система на защита с предшестваща антихипертензивна терапия и съпътстваща ИБС***

Актуалното състояние на антиоксидантната система на защита на пациентите с оПМК се определя и от съпътстващите съдови рискови фактори, коморбидности и предшестващо лечение. Повишена активност на глутатионпероксидазата на кръвта се установява при пациентите, провеждали системна антихипертензивна терапия преди мозъчния кръвоизлив ( $Z=-2.004$ ,

$p=0.045$ ) (Фиг.20). Концентрацията на общи сулфхидрилни групи на кръвта е сигнификантно по-ниска при пациентите със съпътстваща мозъчния кръвоизлив ИБС ( $3.5\pm 1.3$ ) ( $Z=-2.129$ ,  $p=0.033$ ) (Фиг.21) вероятно поради суперпонирания хроничен оксидативен стрес при тези болни.



**Фиг.20** Глутатион пероксидазна активност в зависимост от антихипертензивната терапия

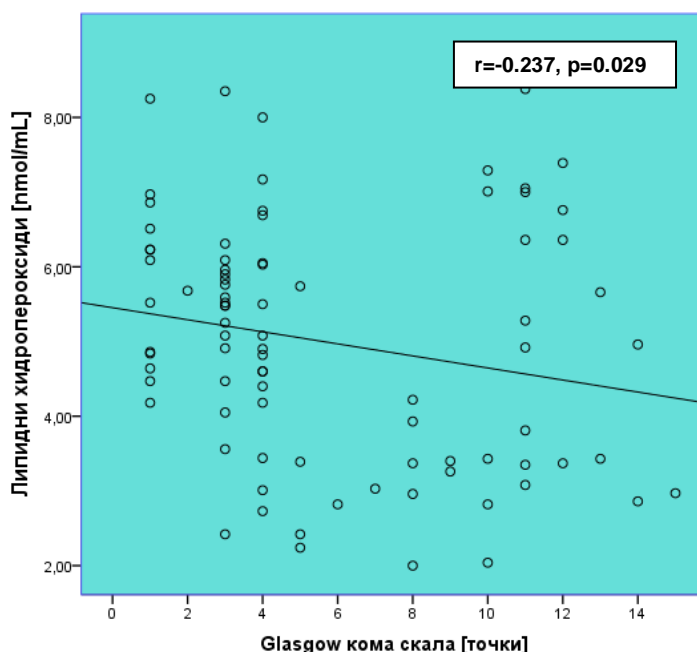


**Фиг. 21** Концентрация на сулфхидрилни групи в зависимост от ИБС

**Серумни нива на маркери за оксидативно увреждане и връзката им с неврологичния дефицит и изхода от оПМК**

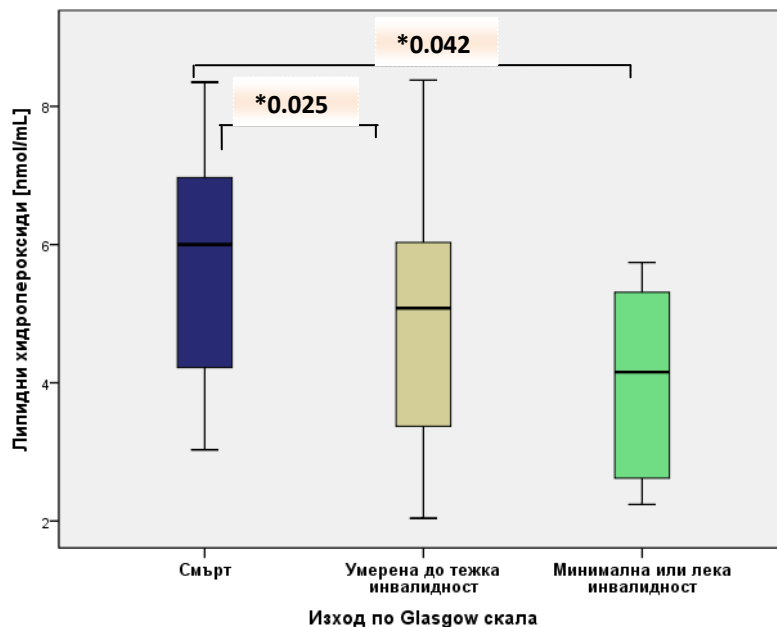
В проучването се установява по-високо ниво на липидните хидропероксидази ( $4.7 \pm 1.9$ ) в серума на болните с оПМК при постъпването им в клиниката в сравнение с контролната група от клинично здрави лица ( $3.6 \pm 0.6$ ) ( $Z = -2.259$ ,  $p = 0.024$ ). Нещо повече, повишените липидни хидропероксидази корелират с клиничното състояние на болните съгласно оценката по GCS при постъпване в клиниката ( $r = -0.237$ ,  $p = 0.029$ ) (Фиг.22) и тежестта на неврологичния дефицит, оценен с NIHSS при изписване ( $r = 0.418$ ,  $p = 0.004$ ). Колкото по-висока е серумната концентрация на ROOH, толкова по-малък е сборът точки от GCS, свързан с тежък клиничен статус на пациентите.

Нивата на серумните липидни хидропероксидази се оказват свързани и с функционалния изход от ПМК съгласно оценката по GOS – средно 3 (1-3) точки при изписване от клиниката ( $\text{Chi square} = 7.337$ ,  $p = 0.026$ ) (Фиг.36). Най-ниско – 3.9 (3.1-4.5) е нивото на ROOH при пациенти, показващи добро възстановяване и минимален неврологичен дефицит след оПМК, а най-високо – 4.5 (3.7-6.0) при такива с неблагоприятен клиничен изход и висока степен на инвалидизация.



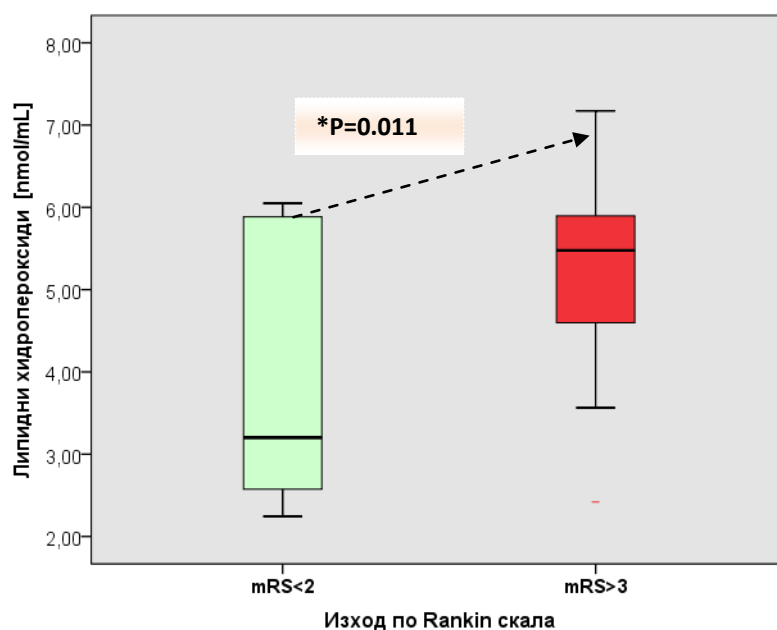
**Фиг. 22** Корелационна зависимост между серумното ниво на ROOH и клиничното състояние на пациентите с оПМК по GCS

Статистически значима е разликата както между пациентите с летален изход – 5.9 (5.1-7.0) и тежко инвалидизираните ( $p=0.025$ ), така и между пациенти с летален изход и тези с минимална инвалидизация ( $p=0.042$ ) (Фиг.23).



**Фиг. 23** Серумно ниво на липидни хидропероксиди в зависимост от изхода след оПМК по GOS

Сигнификантно по-високи са серумните концентрации на липидни хидропероксиди - 5.8 (4.8-6.1) при пациентите с неблагоприятен функционален изход от мозъчния кръвоизлив, оценен и по mRs ( $> 3$ ) ( $p=0.011$ ) (Фиг.24).



**Фиг. 24** Серумно ниво на липидните хидропероксиди в зависимост от клиничния изход, оценен по mRS



Не се установяват статистически значими разлики в нивото на TBARM на кръвта между пациентите с мозъчен кръвоизлив и контролната група от клинично здрави лица.

### 3.4. Периферни възпалителни маркери, параметри от антиоксидантния капацитет на кръвта и маркери за оксидативно увреждане при пациенти със съдови РФ, пациенти с оПМК и клинично здрави лица.

В *Табл.3* са представени основните клинични и лабораторни характеристики на контролна група от 18 клинично здрави лица (средна възраст 57±9 години), 19 пациенти с РФ (средна възраст 61±9 години) и 42 пациенти с оПМК (средна възраст 65±12 години).

*Таблица 3* Демографски, клинични и лабораторни показатели на контроли, пациенти с РФ и пациенти с оПМК.

Параметър	Контроли n=18 <sup>1</sup>	Пациенти с РФ n=19	Пациенти с оПМК n=42 <sup>1</sup>
Възраст [години]	57 ± 9	61 ± 9	65 ± 12
Мъжки пол, n (%)	7 (39)	8 (45)	15 (35)
<b>Съдови рискови фактори</b>			
САН [mm Hg]	125 ± 12.6	155 ± 13 <sup>#</sup>	177 ± 24.5*
ДАН [mm Hg]	79 ± 6.2	90 ± 4.7 <sup>#</sup>	100 ± 10.7*
Диабет, n (%)	0 (0)	19 (100)	3 (7.1)
Злоупотреба с алкохол, n (%)	0 (0)	2 (11)	29 (69)
Тютюнопушене, n (%)	0 (0)	2 (11)	15 (35)
<b>Лабораторни показатели при постъпване</b>			
WBC [x10 <sup>9</sup> /l]	6.7 ± 2.5	7.4 ± 2.4 <sup>#</sup>	10.6 ± 3.7*
PLT [x10 <sup>9</sup> /l]	244.5 ± 37.3	288 ± 66	256 ± 74
RBC [x10 <sup>12</sup> /l]	4.7 ± 0.5	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.5
GLU [mmol/l]	5.5 ± 0.5 5.5 (5.1 - 5.7)	9.8 ± 3.9 <sup>#</sup> 8.2 (6.9 - 13.1)	7.1 ± 1.8* 6.8 (6.1 - 7.6)
CHOL [mmol/l]	5.8 ± 0.6	5.7 ± 1.4	5.5 ± 1.0
Фибриноген [g/l]	3.1 ± 0.7 3 (2.7 - 3.2)	3.0 ± 0.5 2.9 (2.8 - 3.1)	3.2 ± 0.9 3.2 (2.7 - 3.1)
TG [mmol/l]	1.2 ± 0.3 1.1 (0.9 - 1.4)	2.2 ± 1.1 <sup>#</sup> 1.7 (1.3 - 3.4)	1.1 ± 0.6* 1.0 (0.7 - 1.4)
TAS [mmol/Trolox/l]	1.3 ± 0.3 1.2 (0.9 - 1.3)	1.3 ± 0.4 1.2 (1.1 - 2.9)	1.4 ± 0.9 1.1 (0.9 - 1.8)
hs-CRP [mg/l]	1.5 ± 0.2 0.9 (0.6 - 1.3)	6.8 ± 2.0 <sup>#</sup> 3.2 (1.6 - 7.5)	36.7 ± 8.8* 12.3 (5.4 - 28.0)
ROOH [nmol/ml]	3.6 ± 0.6	4.6 ± 1.6 <sup>#</sup>	4.7 ± 1.9
SH [μmol/ml кръв]	4.5 ± 0.5	3.8 ± 0.5 <sup>#</sup>	4.1 ± 0.5
GSH-Px [μmol/GSSG/min/ml]	10.2 ± 1.2	9.0 ± 0.9 <sup>#</sup>	9.6 ± 1.0
CuZn SOD [U/10 <sup>9</sup> RBC]	37.9 ± 11.0	47.6 ± 14.8 <sup>#</sup>	42.9 ± 13.7

Данните са представени като средна стойност ±SD (SE\*) или медиана (25 - 75 перцентил)

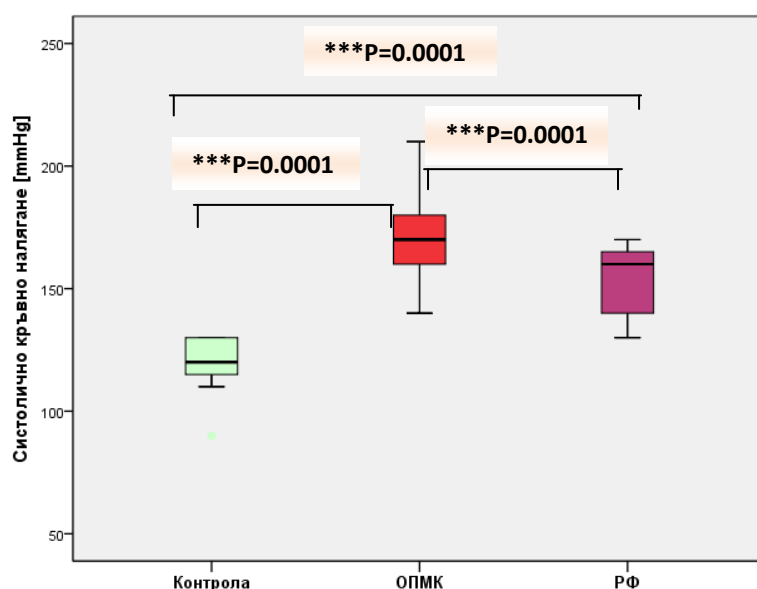
<sup>1</sup> - изследвани са hs-CRP и TAS при 18 контроли и 42 пациенти с оПМК поради липса на ресурси(китеве)

\*p < 0.05 - значима разлика между пациентите с оПМК и контролната група

<sup>#</sup> p < 0.05 - значима разлика между пациентите с РФ и контролната група

Не се установяват значими разлики по отношение на възрастта и пола на изследваните пациенти от трите групи.

Всички пациенти с рискови фактори имат артериална хипертония и диабет. Преобладаващата част от болните с оПМК (90.4%) също са с история на артериална хипертония, но само 3 (7%) имат захарен диабет. Най-високи стойности на САН ( $177 \pm 24.5$ ) и ДАН ( $100 \pm 24$ ) се регистрират при пациентите с оПМК. САН при тях е сигнификантно по-високо ( $p=0.0001$ ) спрямо САН при пациентите с РФ ( $155 \pm 13$ ) и спрямо САН на клинично здравите лица ( $125 \pm 12.6$ ) ( $p=0.0001$ ) (Фиг.25).

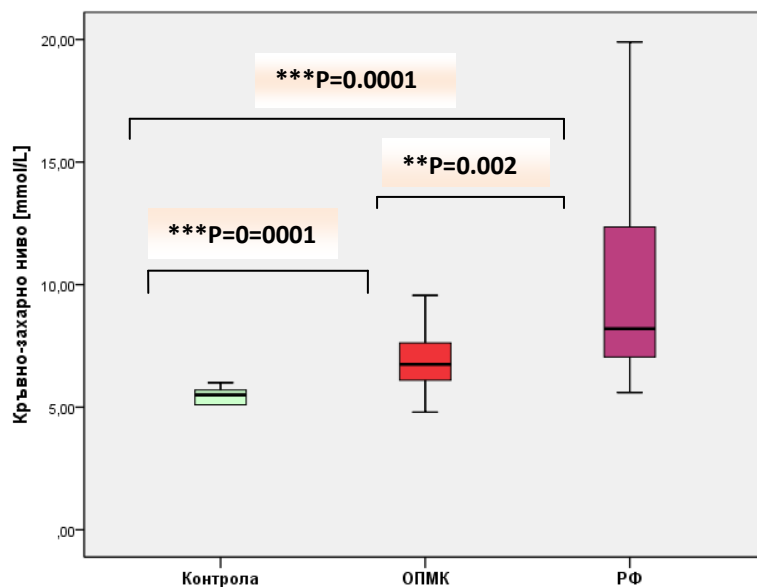


**Фиг. 25** Средни стойности на САН при контроли, пациенти с РФ и пациенти с оПМК

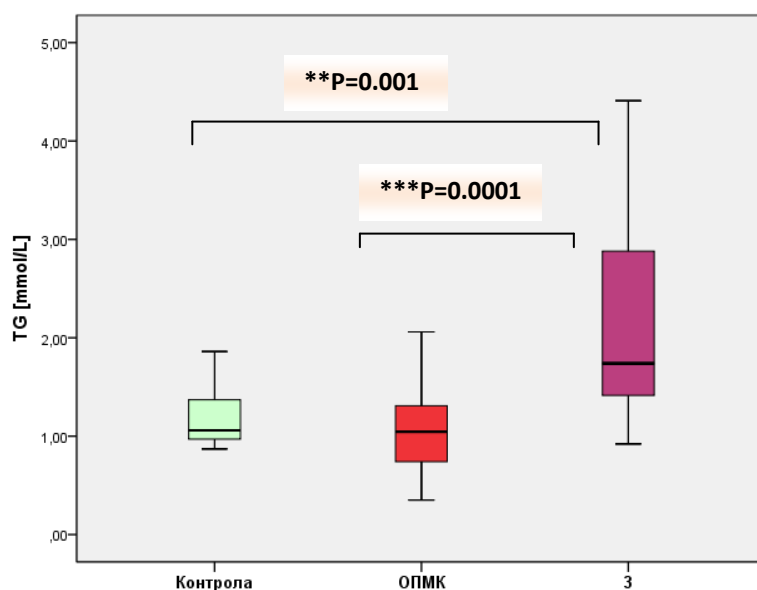
Хипергликемия се установява както в групата на пациентите с РФ, така и при пациентите с оПМК, независимо, че само 3 (7.1%) от тях имат съпътстващ захарен диабет. Сигнификантно повишени са стойностите на кръвната глюкоза при пациентите с РФ – 8.2 (6.9-13.1) спрямо контролите – 5.5 -5.1-5.7 ( $p=0.0001$ ) и при пациентите с оПМК - 8.8 (6.1-7.6) спрямо контролите ( $p=0.0001$ ) (фиг.26). И докато високото ниво на кръвната глюкоза при пациентите с РФ се обуславя от лош гликемичен контрол, то при пациентите с оПМК базовата хипергликемия в голяма степен отразява стрес реакцията от острия инсулт.

Не се установява значима разлика ( $p > 0.05$ ) в нивата на общия холестерол между пациентите с РФ, пациентите с оПМК и контролната група от клинично

зdravi лица. Регистрира се повишено ниво на триглицериди в кръвта ( $2.2 \pm 1.1$ ) при пациентите с РФ спрямо контролите ( $1.2 \pm 0.3$ ) ( $Z = -3.237$ ,  $p = 0.001$ ) (Фиг.27).



Фиг. 26 Кръвно-захарно ниво при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК



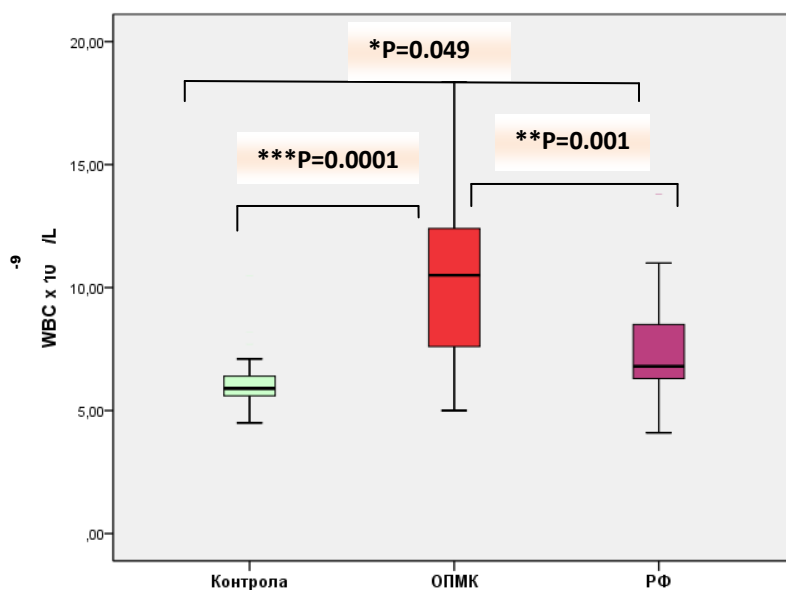
Фиг.27 Нива на триглицериди при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

Стойностите на триглицеридите ( $1.1 \pm 0.6$ ) са сигнификантно намалени при пациентите с ОПМК ( $p = 0.0001$ ) спрямо пациентите със съдови РФ. Регистрираната при пациентите с РФ дислипидемия има комплексна патофизиология и намира обяснение в едновременното въздействие на два съдови рискови фактора като артериална хипертония и захарен диабет.

Установените нарушения в липидния метаболизъм на пациентите с РФ имат съществен принос към прогресията на васкуларната патология. Прилагането на статини в рамките на комплексната първична профилактика е вероятното обяснение за установената от нас дислипидемия при пациентите с РФ.

Общият брой левкоцити и серумните нива на hs-CRP са повишени и при двете групи пациенти спрямо контролата, което съответства на представата за наличие на остро, инициирано от кръвоизлива невровъзпаление и респективно хронично нискостепенно възпаление, съпътстващо артериалната хипертония и захарния диабет.

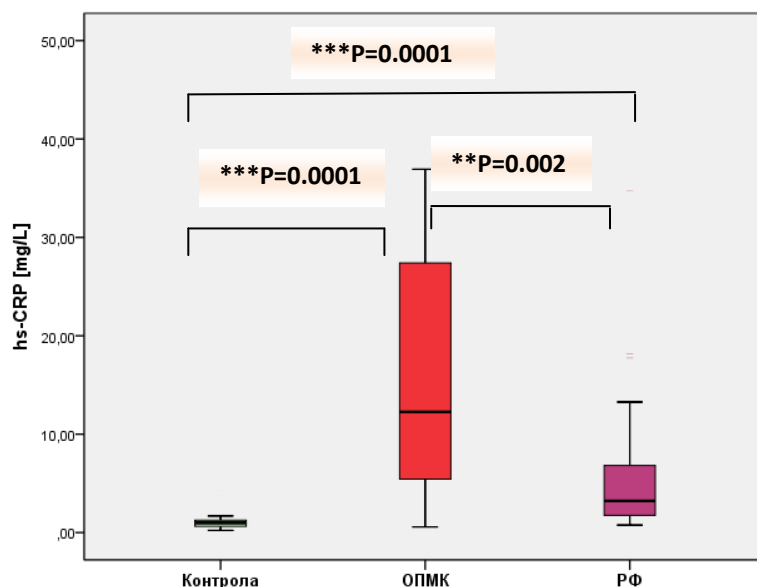
В серума на пациентите с РФ се установяват повишен брой левкоцити ( $7.4 \pm 2.4$ ) спрямо контролите ( $6.7 \pm 2.5$ ) ( $Z = -1.963$ ,  $p = 0.049$ ) (Фиг.28) и увеличени нива на hs-CRP –  $3.2$  ( $1.6-7.5$ ) спрямо контролите –  $0.9$  ( $0.6-1.3$ ) ( $Z = -3.723$ ,  $p = 0.000$ ) (Фиг.29), които са индикатори за повишен имуен статус на пациентите с артериална хипертония и захарен диабет.



**Фиг. 28** Общ брой левкоцити в кръвта на контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

Значително по-високи са нивата на периферни левкоцити ( $10.6 \pm 3.7$ ) ( $p = 0.001$ ) и hs-CRP -  $12.3$  ( $5.4-28.0$ ) ( $p = 0.002$ ) при пациентите с ОПМК в сравнение с пациентите с РФ. Тези повишени нива на инфламаторните маркери при болните с ОПМК могат да служат за индикатори за тежестта на

постхеморагичното увреждане и респективно изхода от заболяването.

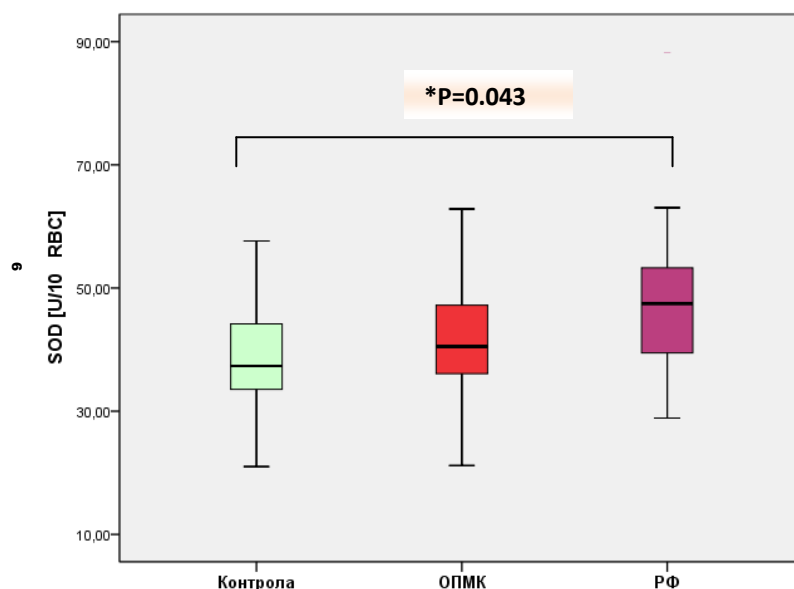


**Фиг 29** Серумни нива на CRP при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

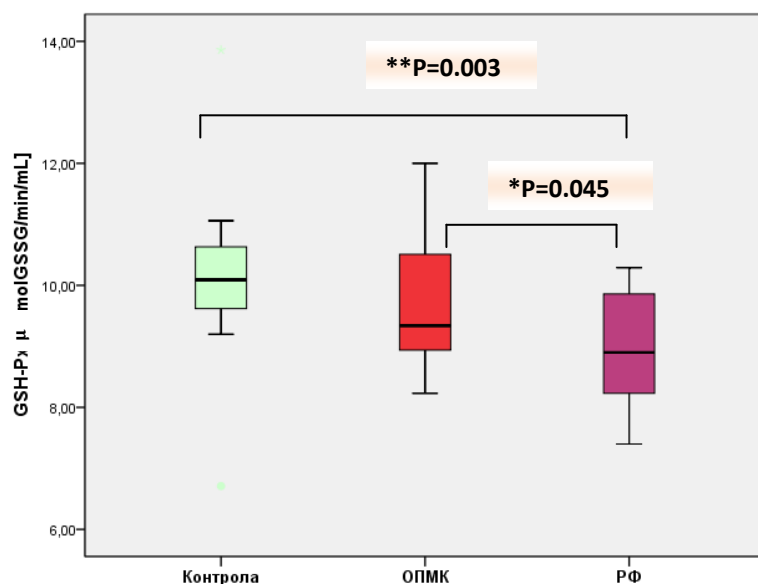
Установява се по-висок брой на тромбоцитите както при пациентите с ОПМК ( $256 \pm 74$ ), така и при пациентите с РФ ( $288 \pm 66$ ), в сравнение с контролите ( $244.5 \pm 37.3$ ). Предполага се, че влошената тромбоцитна функция е свързана с повишен риск от мозъчен кръвоизлив, а броят PLT на първия ден след инцидента може да бъде надежден предиктор за изхода от заболяването.

Резултатите от проучването показват променени антиоксидантни възможности на кръвта при болните с ОПМК и при пациентите с РФ. Нивата на еритроцитната CuZn SOD ( $47.6 \pm 14.8$ ) са значимо по-високи при лицата с хипертония и диабет в сравнение с контролите ( $37.9 \pm 11.0$ ) ( $p=0.043$ ) (Фиг.30).

GSH-Px активност на кръвта е по-ниска при пациентите с РФ ( $9.0 \pm 0.9$ ) ( $Z=-3.006$ ,  $p=0.003$ ) (Фиг.31) в сравнение с контролата ( $10.2 \pm 1.2$ ) и пациентите с ОПМК ( $9.6 \pm 1.0$ ) ( $p=0.045$ ). Общото съдържание на SH групи в кръвта ( $3.8 \pm 0.5$ ) е достоверно снижено ( $Z=-3.249$ ,  $p=0.001$ ) при пациентите с РФ (Фиг.32) в сравнение с контролата ( $4.5 \pm 0.5$ ).

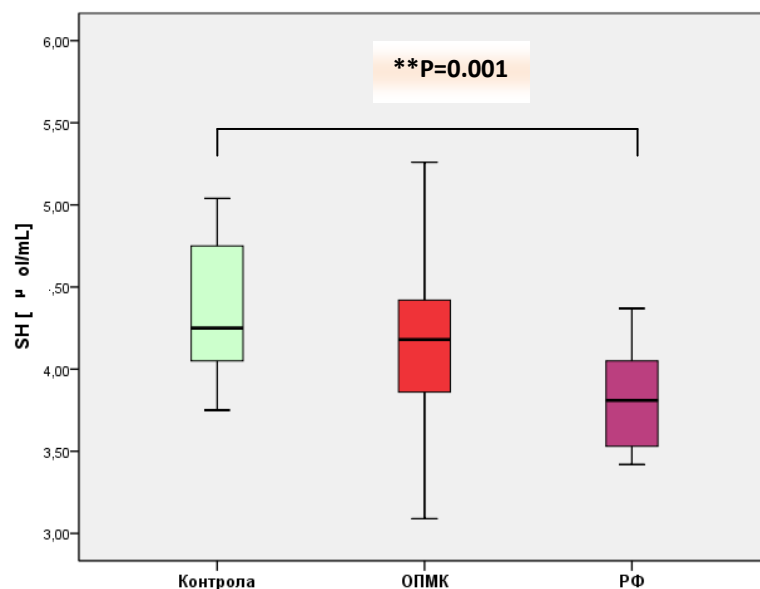


**Фиг. 30** Еритроцитна CuZn SOD при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК



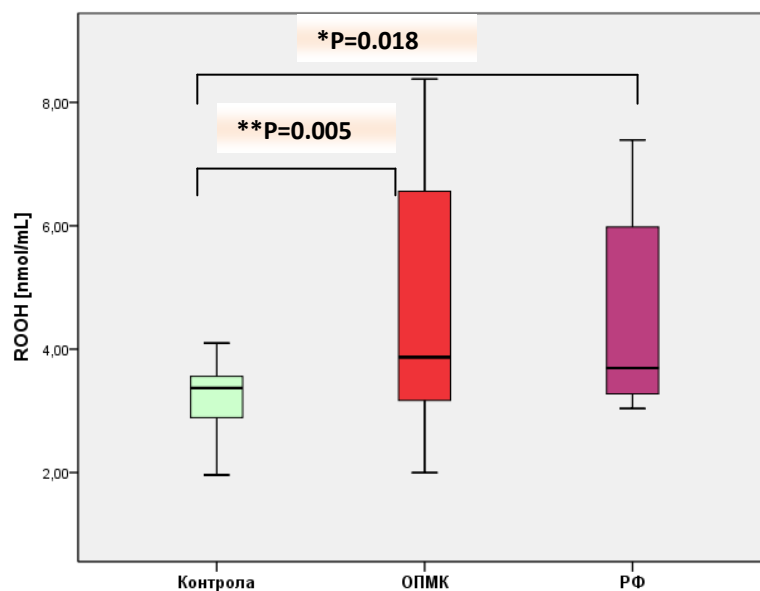
**Фиг. 31** Глутатион-пероксидазна активност при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

Няма разлика в CTS активност на кръвта между пациентите с РФ, пациентите с ОПМК и контролната група лица. Не се установява промяна в серумните нива на TAS при пациентите с РФ. TAS се променя при пациентите с ОПМК и отразява тежестта на неврологичния дефицит и изхода от заболяването (Фиг.17).



**Фиг. 32** Общо съдържание на сулфхидрилни групи при контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

Увеличени нива на ROOH в серума се установяват и при двете групи пациенти: повишено е нивото на ROOH както при пациентите със съдови РФ ( $4.6 \pm 1.6$ ) спрямо контролите ( $3.6 \pm 0.6$ ) ( $p=0.018$ ), така и при пациентите с ОПМК ( $4.7 \pm 1.9$ ) ( $p=0.005$ ) (Фиг.33).



**Фиг.33** Нива на липидни ROOH в серума на контроли, пациенти с РФ и пациенти с ОПМК

Про/антиоксидантният баланс на кръвта се нарушава както в условията на хроничен оксидативен стрес, характерен за пациентите със съдови РФ, така и при ОПМК, създаващ условия за значимо оксидативно увреждане на липиди, DNA и протеини и свързан с тежестта на неврологичния дефицит.

### 3.5. Предикивна стойност на лабораторните, клиничните и невроизобразяващи показатели за изхода от оПМК

#### Предикиори за леталитет през първата седмица от началото на оПМК

Основните характеристики и потенциалните фактори, свързани с леталитета през първата седмица от началото на оПМК са представени в **Табл.4.**

**Таблица 4.** Основни характеристики и потенциални фактори, свързани с леталитета през първата седмица

Параметър	Леталитет на 1-ва седмица		
	Преживели, n= 33	Починали, n= 13	P
Възраст [години]	63 ± 10	62 ± 15	ns
Мъжки пол, n (%)	18 (55)	5 (39)	ns
<b>Съдови рискови фактори</b>			
Артериална хипертония, n (%)	29 (88)	11 (85)	ns
САН [mm Hg]	184 ± 37	193 ± 30	ns
ДАН [mm Hg]	100 ± 19	111 ± 14	ns
Ишемична болест на сърцето, n (%)	10 (30)	0	ns
Диабет, n (%)	3 (9)	1 (8)	ns
Злоупотреба с алкохол, n (%)	21 (64)	7 (54)	ns
Тютюнопушене, n (%)	14 (42)	3 (23)	ns
<b>Неврологична оценка</b>			
MSS при постъпване [точки]	52 (41 - 63)	17 (5 - 44)	<b>0.0001*</b>
GCS при постъпване [точки]	11 (11 - 13)	7 (6 - 10)	<b>0.0001*</b>
NIHSS при постъпване [точки]	26 (19 - 29)	28 (22 - 30)	<b>0.03*</b>
NIHSS 7 <sup>ми</sup> ден [точки]	18 (15 - 23)	27 (19 - 29)	<b>0.002*</b>
<b>Невроизобразяващи променливи</b>			
Локализация, n (%)			ns
Базални ганглии	24 (73)	10 (77)	
Лобарен	5 (15)	1 (8)	
Инфратенториален	4 (12)	2 (15)	
Обем на хематома [ml]	32.4 ± 12.7	51.7 ± 17.2	<b>0.0001*</b>
<b>Лабораторни показатели при постъпване</b>			
WBC [x10 <sup>9</sup> /l]	9.9 ± 3.2)	11.1 ± 4.1	ns
GLU [mmol/l]	6.5 (5.6 - 8.1)	6.6 (5.2 - 8.2)	ns
CHL [mmol/l]	5.9 ± 1.5	5.9 ± 0.9	ns
Фибриноген [g/l]	3.9 ± 1.0	3.8 ± 1.6	ns
TG [mmol/l]	1.4 ± 0.7	1.6 ± 0.6	ns
CRP [mg/l]	6 (5 - 24)	54 (24 - 69)	<b>0.003*</b>
ROOH [nmol/ml]	4.9 ± 1.3	5.8 ± 1.2	<b>0.050*</b>

Данните са представени като средна стойност ±SD или медиана (25 - 75 перцентил)

От 46 пациенти, включени в изследването, 13 (28% ), на средна възраст 62±15 години, са починали, от тях 5 (39%) са мъже. Кръвоизлива са преживели 33 (72%) пациенти, на средна възраст 63±10 години, 18 от тях (55%) са мъже. Първоначалната оценка на клиничното състояние и ниво на съзнание при постъпване в клиниката по GCS е средно 11 (11-13) точки при преживелите и средно 7 (6-10) точки при починалите пациенти. Според прогностичната скала



на Mathew преживелите първата седмица на кръвоизлива имат значително по-голям брой точки - средно 52 (41-63) в сравнение с починалите през първата седмица на кръвоизлива пациенти - средно 17 (5-44) точки.

Значимо по-малък брой точки по NIHSS при постъпване в клиниката имат преживелите - средно 26 (19-29) в сравнение с починалите – средно 28 (22-30) точки, докато на 7-ия ден преживелите имат средно 18 (15-23) точки и значително по-голям е броят точки – средно 27 (19-29) при починалите пациенти. Следователно, тежестта на неврологичния дефицит, оценен с използваните скали, е значим фактор за изхода от заболяването.

Обемът на хематома (Student t test,  $p=0.0001$ ) е сигнификантен фактор за изхода от ПМК. Преживелите кръвоизлива пациенти имат значимо по-малък обем ( $32.4\pm 12.7$ ) на хематома в сравнение с починалите ( $51.7\pm 17.2$ ).

От изследваните лабораторни показатели значими фактори за леталитет през първата седмица след кръвоизлива са серумните нива на CRP (Mann-Whitney test,  $p=0.003$ ) и липидните хидропероксиди (Student t test,  $p=0.050$ ), които са сигнификантно по-високи при починалите в сравнение с преживелите.

Тъй като леталният изход от инсулта е дихотомна зависима променлива (преживял/починал), посредством бинарна логистична регресия е оценена прогностичната стойност на CRP, ROOH и обема на хематома върху леталния изход ( $\chi^2=30,294$ ;  $p=0.0001$ ). В **Табл. 5** са представени резултатите от бинарния логистичен регресионен модел и odds отношенията за всеки от факторите.

**Таблица 5** Логистичен регресионен модел за леталитет през 1<sup>-ва</sup> седмица след оПМК

Променливи	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	CI for Exp(B)	
							Долна	Горна
CRP [mg/l]	0,051	0,023	4,861	1	<b>0,027*</b>	1,052	1,006	1,101
ROOH [nmol/ml]	1,251	0,681	3,374	1	0,066	3,493	0,920	13,271
Обем на хематома [ml]	0,145	0,052	7,915	1	<b>0,005*</b>	1,156	1,045	1,280
Константа	-16,664	6,114	7,430	1	0,006	0,000		

*Легенда:* CI=95% интервал на конфиденциалност, CRP=C-реактивен протеин, d.f. =степен на свобода, Exp(B)=odds отношението, ROOH=липидни хидропероксиди, SE =стандартна грешка

Анализът показва, че серумното ниво на CRP ( $p=0.027$ ) и обемът на хематома ( $p=0.005$ ) са самостоятелни предиктори за летален изход от оПМК,

тоест нарастването с 1 mg/l на концентрацията на CRP и 1 ml на обема увеличава с 5.2% и 15.6% вероятността пациентите да завършат летално. Моделът показва добра дискриминационна способност (ROC площ=0.972; SE=0.023) с оптимална чувствителност 90% и специфичност - 90%.

Предиктори за клиничен изход при преживелите първата седмица на кръвоизлива пациенти

Основните характеристики и потенциалните фактори, свързани с функционалния изход на преживелите първата седмица от оПМК пациенти са представени в **Табл.6**.

**Таблица.6** Основни характеристики и потенциални фактори, свързани с функционалния изход на преживелите първата седмица от оПМК

Параметър	Изход при изписване		
	Добър (mRS 0-2), n= 8	Неблагоприятен (mRS 3-5), n= 25	P
Възраст [години]	63 ± 11	63 ± 10	ns
Мъжки пол, n (%)	5 (63)	13 (52)	ns
<b>Съдови рискови фактори</b>			
Артериална хипертония, n (%)	6 (75)	23 (52)	ns
САН [mm Hg]	201 ± 48	178 ± 33	ns
ДАН [mm Hg]	106 ± 14	98 ± 20	ns
Ишемична болест на сърцето, n (%)	2 (25)	8 (32)	ns
Диабет, n (%)	0	3 (12)	ns
Злоупотреба с алкохол, n (%)	5 (63)	16 (36)	ns
Тютнопушене, n (%)	5 (63)	9 (36)	ns
<b>Неврологична оценка</b>			
MSS при постъпване [точки]	63 (59 - 69)	47 (40 - 57)	<b>0.008*</b>
GCS при постъпване [точки]	13 (11 - 13)	11 (10 - 12)	<b>0.036*</b>
NIHSS при постъпване [точки]	26 (19 - 29)	28 (22 - 30)	<b>0.03*</b>
NIHSS 7 <sup>ми</sup> ден [точки]	14 (8 - 16)	20 (18 - 24)	<b>0.0001*</b>
<b>Невроизобразяващи променливи</b>			
Локализация, n (%)			ns
Базални ганглии	5 (63)	19 (76)	
Лобарен	2 (25)	3 (12)	
Инфратенториален	1 (13)	3 (12)	
Обем на хематома [ml]	25.6 ± 5.3	34.6 ± 13.7	ns
<b>Лабораторни показатели при постъпване</b>			
WBC [x10 <sup>9</sup> /l]	10.3 ± 3.1	9.7 ± 3.3	ns
GLU [mmol/l]	6.7 (5.4 - 8.0)	6.1 (5.6 - 8.1)	ns
CHL [mmol/l]	5.7 ± 0.9	5.9 ± 1.6	ns
Фибриноген [g/l]	4.2 ± 0.8	3.8 ± 1.0	ns
TG [mmol/l]	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.7	ns
CRP [mg/l]	9 (5 - 41)	6 (5 - 24)	ns
ROOH [nmol/ml]	4.0 ± 1.7	5.3 ± 1.0	<b>0.011*</b>

Данните са представени като средна стойност ±SD или медиана (25 - 75 перцентил

От изследваните 33 пациенти, 8 (24.2%), от които 5 (63%) мъже, имат благоприятен клиничен изход при изписване (mRS 0-2), а останалите 25

(75.8%), от които 13 (52%) мъже, са инвалидизирани (mRS 3-5). Възрастта и полът не се оказват значими фактори за клиничния изход на преживелите първата седмица от кръвоизлива. Тежестта на неврологичния дефицит е значимо свързана с функционалния изход след първата седмица. Съществува достоверна връзка между изхода от инсулта и независимите променливи (ROOH и обем на хематома) ( $\chi^2=8.639$ ;  $p=0.013$ ).

Статистическият анализ показва, че серумната концентрация на ROOH (Student t test,  $P=0.011$ ) е значимо свързана с клиничния изход от кръвоизлива (**Табл.7**). Нарастването на концентрацията на ROOH с 1 nmol/ml увеличава вероятността с 12.7 % за неблагоприятен изход от оПМК. Обемът на хематома (Student t test,  $p=0.083$ ) не е статистически значим при преживелите оПМК болни. Вероятно неговото влияние е акумулирано в ROOH.

**Таблица 7** Логистичен регресионен модел за изхода от оПМК при изписване

Променливи	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	CI for Exp(B)	
							Долна	Горна
ROOH [nmol/ml]	0,755	0,358	4,451	1	<b>0,035*</b>	2,127	1,055	4,287
Обем на хематома [cm <sup>3</sup> ]	0,640	0,044	2,066	1	0,151	1,066	0,977	1,162
Константа	-4,258	2,080	4,189	1	0,041	0,014		

**Легенда:** S.E. – стандартна грешка, df – степен на свобода, CI – 95,0% доверителен интервал, Exp(B) – odds отношение

Независим прогностичен фактор за клиничния изход от оПМК са липидните хидропероксиди ( $p=0.035$ ), които са значимо по-високи при пациентите с неблагоприятен клиничен изход ( $5.3\pm 1.0$ ) в сравнение с пациентите с добър ( $4.0\pm 1.7$ ) изход при изписване. Оптималната чувствителност на модела е 64%, а специфичността - 62%.

#### Предиктори за изхода на третия месец от кръвоизлива

При 42 пациенти с оПМК е сравнена преживяемостта на третия месец от кръвоизлива в зависимост от серумните нива на маркерите за възпаление и оксидативно увреждане при постъпването им в клиниката (не са изследвани hs-CRP и TAS при всички пациенти поради липса на ресурси). Клиничните и лабораторни характеристики на тези пациенти са представени в **Табл.8**.

От преживелите третия месец 29 болни с оПМК (средна възраст  $65\pm 2$  години), 13 (45%) са мъже; починали са 13 (30%) пациенти (средна възраст

65±4 години), от тях 2 (15%) са мъже. Оценката на неврологичния статус по използваните скали (GCS, MSS и NIHSS) е значимо свързана с леталния изход (p=0.0001).

**Таблица 8** Клинични и лабораторни показатели свързани с преживяемост до третия месец

Параметър	Преживели n=29	Починали n=13	p
Възраст [години]	65 ± 2	65 ± 4	ns
Мъжки пол, n (%)	13 (45)	2(15)	ns
<b>Съдови рискови фактори</b>			
Систолично АН [mm Hg]	170 (160-180)	170 (165-205)	ns
Диастолично АН [mm Hg]	100 (95-100)	100 (95-110)	ns
ИБС, n (%)	25 (86)	4 (14)	ns
Диабет, n (%)	2 (7)	1 (8)	ns
Злоупотреба с алкохол, n (%)	21 (72)	8 (62)	ns
Тютюнопушене, n (%)	9 (31)	6 (46)	ns
<b>Неврологична оценка</b>			
NIHSS 7 <sup>ми</sup> ден [точки]	21 (17-23)	30 (26-32)	<b>0.0001*</b>
MSS при постъпване [точки]	44 (33-58)	10 (9.0-15)	<b>0.0001*</b>
GCS при постъпване [точки]	5 (3-11)	3 (3-8)	<b>0.0001*</b>
<b>Невроизобразяващи променливи</b>			
Локализация, n (%)			<b>0.0001*</b>
Капсуло-медиален	8 (27.5)	1 (6.7)	
Капсуло-латерален	10 (34.5)	0	
Смесен	3 (10.3)	12 (93.3)	
Лобарен	4 (13.7)	0	
Стволов	2 (7)	0	
Малко-мозъчен	2 (7)	0	
Обем на хематома [ml]	30 ± 14	80 ± 38	<b>0.0001*</b>
<b>Лабораторни показатели при постъпване</b>			
WBC [ $\times 10^9/l$ ]	9.6 ± 3.5	11.1 ± 4.8	ns
GLU [mmol/l]	6.6 (6-7.6)	7.4 (6.4-8.7)	<b>0.034*</b>
CHL [mmol/l]	5.4 ± 0.9	5.8 ± 1.3	ns
Фибриноген [g/l]	3 ± 0.9	3.4 ± 0.9	ns
TG [mmol/l]	0.9 (0.7-1.3)	1.1 (0.9-1.5)	ns
TAS [mmol/Trolox/l]	1.2 (0.9-1.6)	1.0 (0.6-1.8)	<b>0.036*</b>
hs-CRP [mg/l]	7.4 (2.7-27.6)	48.6 (24.3-75.2)	<b>0.004*</b>
ROOH [nmol/ml]	3.4 (2.9-5.4)	4.1 (3.2-7.2)	ns
SH [ $\mu\text{mol/ml}$ кръв]	4.1 ± 0.5	4.2 ± 0.7	ns
GSH-Px [ $\mu\text{mol/GSSG/min/ml}$ ]	9.7 ± 0.9	9.5 ± 1.2	ns
CTS [kU/ml кръв]	33046 ± 4218	31705 ± 6324	ns
TBARM [nmol/ml кръв]	4.2 ± 0.4	4.4 ± 0.5	ns
CuZn SOD [ $U/10^9$ RBC]	40.7 (33.4-52.4)	40.5 (34.6-57.6)	ns

Данните са представени като средна стойност ±SD или медиана (25 - 75 перцентил)

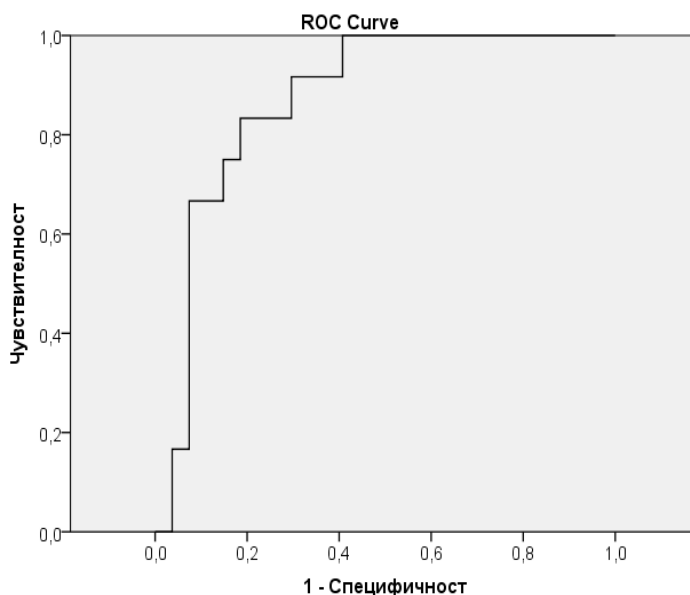
Починалите имат значително по-малък брой точки по GCS – средно 3 (3-8) и скалата на Mathew - средно 10 (9.0-15) в сравнение с преживелите кръвоизлива пациенти, съответно по GCS – средно 5 (3-11) точки и Mathew – средно 44 (33-58) точки, което показва значимо по-тежък клиничен статус и неврологичен дефицит при починалите пациенти. Значително по-голям брой точки и по-висока степен на неврологично увреждане по NIHSS се установява

при починалите пациенти – средно 30 (26-32) точки, спрямо преживелите кръвоизлива – средно 21 (17-23) точки.

Локализацията ( $p=0.0001$ ) и обемът на хематома ( $p=0.0001$ ) са значимо свързани с леталния изход от заболяването. Починалите са пациенти със супратенториална локализация на кръвоизлива, като 93,3% от тях са с масивни смесени хематоми със среден обем 80 ml.

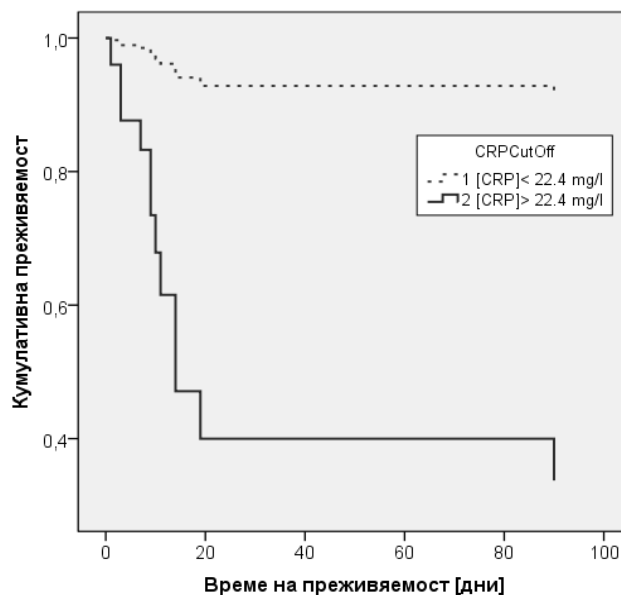
От изследваните биохимични показатели, стойностите на кръвната глюкоза - 7.4 (6.4-8.7) ( $p=0.034$ ), серумните нива на hs-CRP - 48.6 (24.3-175.2) ( $p=0.004$ ) и TAS - 1.0 (0.6-1.8) ( $p=0.036$ ), измерени при постъпване в болницата, се оказват значими фактори за леталитета за период от 3 месеца.

Въз основа на cut-off стойностите на hs-CRP, установени с ROC анализ се формират 2 групи пациенти: с hs-CRP < 22.4mg/l и hs-CRP > 22.4 mg/l. На Фиг.34 е представена ROC крива за hs-CRP като предиктор за леталитет. Площта под кривата е 0.870 (95% CI 0.757-0.984),  $p=0.0001$ . Cut-off стойността за CRP, при която специфичността и чувствителността са максимални (82% и 83%, съответно), е 22.4 mg/l.



**Фиг. 34** ROC крива на CRP като предиктор за леталитет

Преживяемостта на двете групи пациенти е достоверно различна по отношение на серумните концентрации на hs-CRP при постъпване в клиниката (Kaplan-Meier,  $\chi^2=15.693$ ,  $p=0.0001$ ) (Фиг.35).



**Фиг.35** Криви на преживяемост на Kaplan-Meier, сочещи наличие на връзка между серумното ниво на hs-CRP и леталитета в продължение на 3 месеца след ОПМК

Пациентите с ниво на hs-CRP > 22.4 mg/l през първите 48 часа от началото на мозъчния кръвоизлив имат сигнификантно по-ниска преживяемост на третия месец от заболяването в сравнение с тези, които имат ниво на hs-CRP < 22.4 mg/l.

Значимостта на разликата между групите се запазва и след корекция за демографските фактори. Полът е значима променлива в модела и показва по-ниска преживяемост на жените в сравнение с мъжете.

По отношение на нивата на TAS при постъпване, не се установява статистически значима разлика между преживяемостта на групите ( $\chi^2=0.333$ ,  $p=0.564$ ). Площта под ROC кривата за TAS като предиктор за леталитет, при максимална специфичност и чувствителност е 0.713, но доверителният интервал има широки граници - 95% CI 0.518-0.908;  $p=0.036$ .

#### 4. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

ПМК е заболяване с висока степен на инвалидизация и леталитет независимо от уникалните възможности на съвременните невроизобразяващи

техники за бърза и екзактна диагностика. Отсъствието на специфична терапия поражда остра необходимост от инвестиране на повече изследователски усилия за разгадаване сложната патофизиология на ПМК и идентифициране на значими клинични и лабораторни детерминанти на крайния изход.

Възрастта е важен параметър, свързан с повишена заболеваемост и мортален риск от мозъчен кръвоизлив [M. Ariesen et al, 2003], но при изследваните от нас пациенти възрастта не се оказва значим фактор за изхода от него. Доминиращата в литературата концепция, че хипертоничният статус и особено систолната хипертония в началото на инсулта, предвещават нарастване на хематома и асоциираните с него тежък неврологичен дефицит и висок леталитет [S. Tetri et al, 2009], не бе потвърдена от нашите резултати.

### ***Възпалението в комплексната оценка на оПМК***

Нараства броят експериментални и клинични доказателства за ролята на инфламаторни и оксидативни механизми във възникването и прогресията на индуцираното от кръвоизлива вторично мозъчно увреждане, но до момента не са разработени обективни индикатори за неговата тежест, а получените резултати за сложните взаимоотношения между възпалителните маркери и клинични параметри на хеморагичния инсулт са недостатъчни и противоречиви. Оценяването на промените в нивата на някои инфламаторни маркери след ПМК би могло да изясни връзката им с тежестта на неврологичния дефицит и клиничния изход от него. В настоящето проучване се установяват значимо повишени левкоцити и гранулоцити след възникване на оПМК, които корелират с тежестта на неврологичния дефицит. Подобен резултат утвърждава клиничната значимост на традиционни инфламаторни маркери като ценен индикатор за тежестта на мозъчното увреждане след ПМК с прогностична стойност за изхода от заболяването. Наличието на ранна левкоцитоза предоставя допълнителна възможност за скриниране на пациенти с голяма вероятност за затегнат и неблагоприятен клиничен ход на инсулта, при които своевременното прилагане на васкуларно-специфични антиинфламаторни и анти-левкоцитни терапии би имало положителен ефект.

Повишени нива на фибриноген се установяват при пациентите с ПМК в тежко клинично състояние, съгласно оценката по GCS. Вероятно високото ниво на фибриноген при тези болни отразява компонент от острото невровъзпаление, а хиперфибриногенемията при пушачи с оПМК е компенсаторна проява на съпътстващата хронична хипоксемия. Взаимоотношенията между фибриногена и клиничните параметри на оПМК са недостатъчно изследвани, което налага по-задълбочени проспективни проучвания.

Ролята на CRP в патофизиологичните механизми на оПМК е изследвана сравнително слабо. В настоящата работа се установява връзка между серумните концентрации на CRP и тежестта на неврологичния дефицит съгласно използваните скали за неврологична оценка на пациентите. Позитивната корелация между серумното ниво на инфламаторния маркер и обема на хематома позволява да приемем, че повишените концентрации на CRP при пациенти с оПМК отразяват активността на инфламаторната каскада, индуцирана от мозъчната хеморагия. Нещо повече, по-високи серумни нива на hs-CRP се установяват при пациентите с неблагоприятен функционален и летален изход от оПМК, което предполага, че инфламаторният маркер предоставя ценна прогностична информация за клиничния статус на пациентите, особено важна за тяхното стратифициране при избор на индивидуален терапевтичен подход, определяне продължителността на хоспитализация и леталния риск.

Проучването установява, че някои рискови фактори, съпътстващи заболявания и провежданата медикаментозна терапия модифицират серумното ниво на CRP. Налице е зависимост между анамнестичните данни за злоупотреба с алкохол и серумните нива на CRP. Установените по-високи концентрации на CRP при болните с алкохолна злоупотреба ( $P=0.027$ ) вероятно отразяват по-мощен инфламаторен отговор, свързан с нарастване на хематома от продължително кървене. Алкохолната злоупотреба не само повишава риска от ПМК, но същевременно упражнява адитивни ефекти върху серумните нива на CRP и повлиява неблагоприятно изхода от него.



По-ниски серумни концентрации на CRP се установяват при пациентите със съпътстваща ИБС и при тези, провеждали лечение с антиагреганти преди ПМК. Вероятно обяснение за тези резултати са антиинфламаторните ефекти на използваните за първична профилактика статини и АСЕ-инхибитори, за които е установено, че увеличават синаптичната пластичност, намаляват обема на хематома, мозъчния оток и апоптозата, упражняват антиинфламаторна супресия.

Хипергликемията, един от маркерите на острофазовия отговор, е обичайно регистрирано явление след оПМК (64, 4%). Малко на брой са клиничните проучвания, оценяващи ролята на хипергликемията при оПМК и резултатите от тях са обект на противоречиви дискусии [R. Fogelholm et al, 2005]. Според някои автори нарастването на нивото на кръвната захар при постъпване с 1.0 mmol/l (18 mg/dl) повишава леталитета от ПМК с 33% [D. Godoy et al, 2008], а персистираща хипергликемия > 7.0 mmol/l независимо предсказва нарастване на хематома и неблагоприятен изход [T. Brott et al, 1997]. В настоящето проучване е оценено нивото на базовата хипергликемия при пациенти с оПМК и е потърсена връзка с клиничното им състояние и изхода от заболяването. Установяват се сигнификантно повишени нива на кръвна глюкоза, корелиращи с функционалния изход и степента на инвалидизация на пациентите с оПМК. Получените от нас резултати са в подкрепа на хипотезата за неблагоприятните ефекти на хипергликемията върху степента на инвалидизация и изхода от ПМК и дават достатъчно клинични основания да препоръчаме мониториране на кръвната глюкоза и поддържане на оптимална глюкозна концентрация през острата и подостра фази на ПМК.

Повишените нива на левкоцити, неутрофили, серумно ниво на CRP и кръвната глюкоза са важни лабораторни параметри, отразяващи тежестта на неврологичния дефицит и свързани с неблагоприятен функционален изход и повишен леталитет. Детайлното уточняване на техните сложни взаимоотношения ще предостави нови терапевтични възможности за

ограничаване на вредните им въздействия върху постхеморагичното увреждане и подобряване на прогнозата на интрацеребралната хеморагия.

### ***Роля на свободно-радикалните процеси в комплексната оценка на оПМК***

При редица болестни състояния се нарушава прооксидантния/антиоксидантен баланс на организма, възниква оксидативен стрес и настъпват промени в общия антиоксидантен капацитет на кръвта. Измерването на концентрацията или активността на антиоксидантните компоненти и TAS се използва за оценка на степента на оксидативния стрес. Публикуваните в литературата данни за ролята на антиоксидантния потенциал на кръвта и оксидативния стрес за тежестта на неврологичния дефицит и изхода от ПМК са оскъдни и нееднозначни. В настоящето проучване са оценени някои антиоксиданти и общия антиоксидантен статус на серума на болни с оПМК и е потърсена връзка с тежестта на неврологичния дефицит и изхода от заболяването.

Установява се намалена глутатион – пероксидазна активност на кръвта при пациентите с оПМК, корелираща с тежестта на неврологичния дефицит. Глутатион - пероксидазната активност обаче нараства в пациентска подгрупа с анамнестични данни за предшестваща мозъчния кръвоизлив антихипертензивна терапия с АСЕ-инхибитори. Подобна находка може да бъде обяснена с антиоксидантните и антиинфламаторни ефекти на използваните хипотензивни медикаменти. Регистрираното намаление на концентрацията на общите сулфхидрилни групи на кръвта при пациентите със съпътстваща ИБС, е най-вероятно свързано с по-високото ниво на хроничен оксидативен стрес при болните с коморбидност.

С увеличаване тежестта на неврологичния дефицит намалява общият антиоксидантен статус на серума. Установява се зависимост между общия антиоксидантен статус и функционалния изход от оПМК, което предполага, че ниският антиоксидантен статус може да бъде индикатор за неблагоприятна прогноза след ПМК.

Обобщените резултати от проучването показват, че при пациенти с оПМК настъпват промени в антиоксидантния потенциал на кръвта. Общият антиоксидантен статус намалява бързо и отразява тежестта на неврологичния дефицит и изхода от ПМК. Бъдещи експериментални и клинични проучвания ще покажат доколко TAS може да се разглежда като надежден предиктор за леталитет и клиничен изход.

Ролята на оксидативния стрес при постхеморагичното мозъчно увреждане е изследвана сравнително слабо. В малко на брой проучвания са определяни нивата на липопероксидационните продукти в циркулацията на пациенти с ПМК [R. Aygul et al, 2005], а интерпретацията на получените резултати е противоречива. В настоящата работа е оценено нивото на серумните липидни хидропероксиди при пациенти с оПМК и е проучена връзката с тежестта на неврологичния дефицит и функционалния изход след кръвоизлива. Установените по-високи серумни нива на липидните хидропероксиди при болните с оПМК корелират с тежестта на неврологичния дефицит и неблагоприятния изход от заболяването. Подобни резултати предполагат, че серумното ниво на липидните ROOH отразява тежестта на мозъчното увреждане и може да се разглежда като потенциален периферен маркер за степента на неврологичния дефицит и изхода от ПМК. Бъдещи изследвания с голяма група пациенти и симултантна оценка на допълнителни маркери за оксидативен стрес ще покажат доколко получените корелации могат да се използват като допълнителен критерий за клиничния изход от оПМК.

### ***Възпалителни и про/антиоксидантни параметри на кръвта при пациенти със съдови РФ***

Съчетаването на артериална хипертония и захарен диабет увеличава риска от остри васкуларни инциденти със 75% и променя съществено показателите за заболяемост и смъртност. Артериалната хипертония и захарният диабет се определят като про-инфламаторни състояния, в чиято прогресия активно участва оксидативният стрес [M. Elkind, 2010]. В настоящето проучване са определени нивата на някои периферни възпалителни маркери и маркери за

оксидативен стрес при пациенти с артериална хипертония и захарен диабет. Получените резултати за увеличени левкоцити, тромбоцити и серумни концентрации на hs-CRP при пациентите с РФ в сравнение с контролната група лица подкрепят наличието на индуцирано от артериалната хипертония и захарният диабет хронично нискостепенно възпаление. Не е ясно обаче доколко повишените нива на възпалителните маркери при пациентите с РФ отразяват прогресия на васкуларната патология и каква е тяхната предиктивна стойност в определянето на васкуларния риск. Бъдещи проспективни проучвания върху по-голям брой пациенти ще оценят прогностичната роля на повишения имуноен статус и ще дефинират необходимостта от антиинфламаторно лечение в комплексната превенция от бъдещи коронарни и церебрални инциденти при високорискови пациенти.

В настоящата работа се установява понижено ниво на триглицериди при пациентите с оПМК спрямо пациентите с РФ и увеличено ниво на триглицериди при пациентите с РФ спрямо контролната група. Няма статистически значима разлика в нивата на общия холестерол.

Наличните данни за активността на антиоксидантните ензими при пациенти с артериална хипертония и диабет са противоречиви [A. Likidilid et al, 2010]. В проучването се установява повишена активност на CuZnSOD в еритроцитите при пациентите с РФ в сравнение с контролната група. Увеличената активност на CuZnSOD е най-вероятно компенсаторна реакция в отговор на индуцираният от хипертонията и диабета хроничен оксидативен стрес, дължащ се на увеличена продукция на супероксид в циркулацията. Не се установяват промени в каталазната активност, понижена е глутатионпероксидазна активност и е намалено общото ниво на SH- групи в кръвта пациентите с РФ. Изчерпване на антиоксидантните възможности на кръвта поради повишен оксидативен стрес е най-вероятното обяснение на получените резултати. Няма разлика между общия антиоксидантен капацитет на серума на пациентите с РФ и контролната група, което най-вероятно се дължи на повишено ниво на пикочна киселина в кръвта на тези пациенти.

Повишеният оксидативен стрес предизвиква увеличени нива на продукти на липидната пероксидация в циркулацията. В проучването се установяват повиши серумни концентрации на липидни хидропероксиди при пациентите с РФ. Различни патофизиологични механизми промотират оксидативно увреждане при тези болни като хиперлипидемията е една от установените причини за повишената липидна пероксидация при тях.

Получените в настоящето проучване резултати за повишен имунен статус и нарушени про/антиоксидантни възможности при пациентите с РФ индикират повишен васкуларен риск и предлагат допълнителни възможности за прилагане на нови диагностични и терапевтични подходи за ограничаване на инсултната заболеваемост и смъртност.

### ***Предиктори за инвалидизация и леталитет при оПМК***

Въпреки сериозните медико-социални последствия на мозъчната хеморагия и непрекъснато нарастващата ѝ честота и до днес тя остава остава нерешен проблем в модерната неврология. Изборът на индивидуален терапевтичен подход е труден и в голяма степен се определя от комплексната оценка на клиничния статус, базирана на първичните неврологични, биохимични и невроизобразяващи показатели, получени при постъпването на пациентите в болницата. В процес на активно проучване са допълнителни надеждни предиктори за хода и тежестта на болестния процес с цел оптимизиране на диагностиката и терапевтичния резултат. Симултантното изследване на възпалителни и оксидативни маркери, отразяващи тежестта на постхеморагичното мозъчно увреждане, би могло да внесе яснота относно това кой механизъм от комплексния локален отговор е по-увреждащ, каква е неговата прогностична стойност за изхода и коя е най-подходящата терапевтична мишена за ограничаване на вредните му въздействия.

В настоящата работа се установяват повишени серумни нива на CRP и липидни хидропероксиди при пациенти с оПМК, свързани с тежестта на неврологичния дефицит и степента на инвалидизация. Получените резултати позволяват да бъдат разработени предиктивни модели за леталитет и клиничен

изход, базирани на оценката на концентрациите на тези показатели в серума на изследваните болни с оПМК.

С логистичен регресионен анализ се установява, че комбинацията от повишено серумно ниво на CRP и обема на хематома е независим предиктор за летален изход през първата седмица от оПМК. CRP е неспецифичен възпалителен маркер с комплексни модулаторни функции и неговата роля в предикцията на изхода от ПМК е изследвана сравнително слабо. Установената в проучването сигнификантна независима връзка между възпалителния статус, отразен от серумните концентрации на CRP, и леталния изход при тежките кръвоизливи, указва доминиращата роля на възпалителните механизми в постхеморагичното мозъчно увреждане. Вероятно масивните кръвоизливи причиняват дисбаланс между активираните про- и антиинфламаторни пътища с последваща масивна самоунищожаваша възпалителна реакция, което би могло да обясни определящата роля на CRP в предикцията на летален изход.

Публикуваните в литературата данни за ролята на оксидативния стрес в патофизиологичните механизми на увреждане след ПМК са оскъдни. За първи път в настоящата работа се установява, че нивото на оксидативен маркер, серумните ROOH, е независим предиктор за неблагоприятен клиничен изход от заболяването при преживелите първата седмица на кръвоизлива пациенти. Вероятно при тези болни иницирираното възпаление не е неконтролируемо ескалиращо и в сложните патофизиологични механизми на увреждане и възстановяване решаващ е приносът на повишеното радикалообразуване. Увеличената концентрация на ROOH в серума на болните след оПМК се дължи на редица паралелно протичащи оксидативни процеси, свързани с разграждането и резорбцията на хематома. След потвърждаване на получените резултати с по-голяма група пациенти, маркер за оксидативен стрес заедно с утвърдените неврологични и невроизобразяващи характеристики на ПМК, може да бъде използван като допълнителен критерий за стратифициране на пациентите, при които се очаква затегнат клиничен ход, изискващ

продължително лечение и прилагане на допълнителни интервенции, свързани с непредвидени финансови разходи.

### *Заклучение*

Настоящият дисертационен труд е първото комплексно сравнително проучване на пациенти с оПМК, пациенти със съдови рискови фактори и клинично здрави лица чрез симултанно изследвани показатели от антиоксидантния капацитет на кръвта, нива на маркери на възпалението и оксидативното увреждане в циркулацията. То е проведено с традиционни методики за количествено оценяване на настъпилите промени в изследваните параметри и е потърсена връзка с констелацията от съдови рискови фактори, демографските данни и тежестта на неврологичната симптоматика при пациентите с оПМК. За първи път е извършено обемно измерване на мозъчната хеморагия и данните са корелирани с клинични и лабораторни показатели, получени при постъпване на пациентите с оПМК в клиниката.

Анализът на резултатите от проучването показва наличие на значима връзка между някои маркери за възпаление, тежестта на неврологичния дефицит и изхода от мозъчния кръвоизлив. Повишеното ниво на CRP, един неспецифичен маркер на системния инфламаторен отговор, при пациентите с оПМК отразява клиничния статус и размера на хеморагичната лезия и предоставя ценна прогностична информация за степента на неврологичното увреждане, особено важна за стратифициране на пациентите при избора на индивидуален терапевтичен подход, определяне продължителността на лечение и леталния риск. Безспорно предимство на такъв ранен биомаркер на инфламаторното увреждане е възможността да бъде изследван рутинно във всяка лаборатория при всички пациенти. Водещите рискови фактори за МСБ, съпътстващите заболявания и провежданото лечение упражняват кумулативни въздействия върху про/антиоксидантния статус на кръвта при пациентите с оПМК.

Нивата на някои антиоксиданти и общият антиоксидантен статус на серума като интегрален параметър на редокс баланса на организма се променят след

оПМК. TAS и глутатионпероксидазната активност на кръвта намаляват при пациенти с оПМК като най-значимо е това намаление при пациентите с тежък неврологичен дефицит, което предполага, че редуцираният антиоксидантен потенциал отразява степента на неврологичното увреждане и може да бъде индикатор за неблагоприятен функционален изход от ПМК. Повишените серумните концентрации на липидните хидропероксиди при пациентите с оПМК корелират с тежестта на неврологичния дефицит, което дава основание маркер за оксидативен стрес да бъде използван като обективен критерий за тяхното стратифициране при избора на индивидуален терапевтичен подход.

Получените резултати за повишен имунен статус и нарушен про/антиоксидантен баланс на кръвта при болните с водещи рискови фактори за МСБ поставя на дискусия въпроса за необходимостта от прилагане на допълнителни диагностични и терапевтични интервенции при тези пациенти с оглед повишения им риск от васкуларни компликации.

Частта от проучването, в която се установяват значими връзки между някои маркери за възпаление и оксидативно увреждане и крайния изход от мозъчния кръвоизлив дава нови идеи и подходи за подобряване ранната прогностична оценка на оПМК. Открива се различна констелация от прогностични фактори за ранна и късна преживяемост на пациентите с оПМК. Сред тях повишаването на серумните липидни хидропероксиди е лош прогностичен белег през първата седмица от мозъчния кръвоизлив, докато хипергликемията и понижаването на общия антиоксидантен статус на серума са значим предвестник на летален изход на 3-ия месец от инсулта. Особено ценен за клиничната практика е резултатът от статистическия анализ, според който прогностичната роля на hs-CRP зависи от неговата количествена стойност в първите 48 часа от началото на ПМК – увеличаването му над 4.5 пъти спрямо нормалните стойности се асоциира със значимо по-ниска преживяемост на третия месец от оПМК, независимо от възрастта и пола.

Цялостният задълбочен анализ на получените в настоящето проучване резултати ни дава основание да твърдим, че установените про/антиоксидантни



промени на кръвта при пациенти с оПМК са важни прогностични маркери, които в допълнение на обемното измерване на хеморагията и утвърдени клинични детерминанти ще подобрят възможностите за ранна предикция на крайния изход от оПМК. Екзактната предикция на изхода от оПМК е изключително важна в няколко направления: за стратифициране на пациентите, които биха се подобрили от прилагането на интензивни грижи от тези, при които се очаква неблагоприятен изход; за избора на индивидуален терапевтичен подход – консервативен или хирургически и не на последно място за по-добра комуникация на лекаря с пациентите и техните близки.

Настоящият дисертационен труд обогатява научно-теоретичните и научно-приложните знания за оПМК. Детайлното изясняване на ролята на настъпващите след хеморагичен инсулт про/антиоксидантни промени в кръвта е важен принос към подобряване диагностичните и терапевтични подходи при пациенти с оПМК. Получените резултати (оригинални и потвърдителни) дават основание да предложим използването на нови провъзпалителни и оксидативни маркери за тежестта на неврологичния дефицит, клиничния изход и прогнозата на оПМК, които са достъпни за бързо определяне в лабораториите и могат да бъдат прилагани рутинно в клиничната практика за оптимизиране на терапевтичните подходи, а също така да препоръчаме включване измерването на серумното ниво на hs-CRP в задължителния набор от лабораторни изследвания при утвърждаване на новия лечебно-диагностичен алгоритъм на националния консенсус за мозъчно-съдови заболявания.

## **ИЗВОДИ**

1. При пациентите с оПМК се установяват значимо повишени периферни левкоцити, гранулоцити, фибриноген, кръвна глюкоза и CRP, корелиращи с тежестта на неврологичния дефицит и неблагоприятния изход от заболяването. Предшестващото кръвоизлива лечение, коморбидности и съпътстващи рискови фактори повлияват нивото на CRP и функционалния изход от заболяването.

2. Серумното ниво на CRP корелира позитивно с обема на мозъчната хеморагия, ключов фактор за крайния изход от оПМК. Високите стойности на

CRP са свързани с по-голям обем на хематома, ниските стойности на CRP са свързани с по-малък обем на хематома.

3. При пациентите с оПМК се установяват промени в про/антиоксидантния статус на кръвта като пониженото ниво на TAS и повишените концентрации на липидни хидропероксиди отразяват тежестта на неврологичния дефицит и са индикатори за неблагоприятен функционален изход след оПМК.

4. При пациентите със съдови рискови фактори се установяват повишен имунен статус, дислипидемия, повишено ниво на маркерите за оксидативно увреждане и влошен антиоксидантен капацитет на кръвта, индикиращи нарушен про/антиоксидантен баланс на кръвта и повишен васкуларен риск.

5. Възрастта, полът и съдовите рискови фактори не са значими фактори за крайния изход от оПМК.

6. Комплексната оценка на прогностичната стойност на клиничните, невроизобразяващи и про/антиоксидантни параметри при пациенти с оПМК е в три аспекта:

- Тежестта на неврологичния дефицит, обемът на хематома, повишените серумни нива на CRP и липидни хидропероксиди са значимо свързани с изхода от оПМК през първата седмица от началото на инсулта;
- Повишеното ниво на CRP и обемът на хематома са самостоятелни предиктори за летален изход през първата седмица, а повишеното серумно ниво на липидните хидропероксиди е самостоятелен предиктор за неблагоприятен функционален изход и инвалидизиране на преживелите първата седмица на кръвоизлива пациенти; и може да служат за оптимизиране на комплексния терапевтичен подход;
- Тежестта на неврологичния дефицит, супратенториалната локализация и обемът на хематома, хипергликемията, повишаването на серумните нива на hs-CRP над 4.5 пъти ( $> 22.4 \text{ mg/l}$ ) и пониженият TAS са значимо свързани с леталения изход на 3-ия месец от оПМК.

7. Установените промени в кръвния про/антиоксидантен статус на болните с оПМК са важни прогностични маркери, които в съчетание с обема на хеморагията и тежестта на неврологичния дефицит, утвърдени детерминанти на крайния изход, ще оптимизират диагностичните и терапевтични подходи при пациентите с оПМК.

## **ПРИНОСИ**

1. За първи път е организирано и проведено комплексно сравнително проучване на пациенти с оПМК, пациенти със съдови рискови фактори и клинично здрави лица чрез симултанно изследвани показатели от антиоксидантния капацитет на кръвта, нива на маркери на възпалението и оксидативното увреждане в циркулацията.

2. Установена е значима връзка между про/антиоксидантния кръвен статус на болните с оПМК, тежестта на неврологичния дефицит и изхода от мозъчния кръвоизлив.

3. За първи път е извършено обемно измерване на мозъчната хеморагия и са оценени корелациите ѝ със серумните нива на някои маркери за възпаление и оксидативно увреждане.

4. Открива се различна констелация от прогностични фактори за ранна и късна преживяемост на пациентите с оПМК като сред тях:

- повишаването на липидните хидропероксиди е лош прогностичен белег през първата седмица от мозъчния кръвоизлив;
- хипергликемията и понижаването на TAS са значим предиктор за летален изход на третия месец от инсулта

5. За първи път се установява, че прогностичната роля на hs-CRP зависи от неговата измерена стойност в първите 48 часа от началото на мозъчния кръвоизлив – увеличаването му над 4.5 пъти спрямо нормалната стойност се асоциира със значимо по-ниска преживяемост на третия месец от оПМК.

6. Предлага се за профилактика на васкуларни компликации към комплексната оценка на пациенти със съдови рискови фактори да се включи и динамично

проследяване нивата възпалителни маркери, параметри от антиоксидантната система на защита и показатели за оксидативно увреждане в циркулацията.

7. Цялостният труд дава идеи за използване на нови провъзпалителни и оксидативни маркери за тежестта на неврологичния дефицит, клиничния изход и прогнозата на ПМК, които са достъпни за бързо определяне и могат да бъдат прилагани рутинно в клиничната практика за оптимизиране на терапевтичните подходи. Предлага се въвеждане определянето на hs-CRP в задължителния набор от лабораторни изследвания, утвърдени в лечебно-диагностичния алгоритъм на националния консенсус за мозъчно-съдови заболявания.

## SUMMARY

Spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) accounts for only 15-20% of all strokes, but is the cause of severe disability and is associated with the highest mortality rate. Despite the increasing stroke incidence sICH still remains an unsolved medical problem. Growing evidence suggests that inflammation and oxidative stress play a crucial role in the pathogenesis of sICH.

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate pro/antioxidant changes in the blood of patients with acute sICH. The hypothesis was that the pro/antioxidant changes following sICH onset are reliable indicators of the brain damage and could serve as prognostic markers of the neurological deficit and clinical outcome.

**Case material and methods:** To test the hypothesis 171 patients were studied: 101 with sICH, 19 with vascular risk factors and 51 healthy controls.

**Results:** Leukocyte count, neutrophils and fibrinogen were found significantly increased in patients with sICH. Furthermore, they correlated with the neurological deficit severity and the clinical outcome. Serum CRP level correlated with the neurological state and hematoma volume. Some antioxidant parameters, TAS and ROOH were also found correlated with the neurological state and functional outcome. The impact of some modifiable risk factors, comorbidities and concomitant medication was also assessed. It was found that alcohol abuse and baseline hyperglycemia were associated with poor outcome while previous treatment with ACE-inhibitors and statins improved the functional outcome after sICH.

Binary logistic regression was used to assess the predictive value of the pro/antioxidant changes in the blood of patients with sICH. We found that serum CRP level and hematoma volume were significant predictors of short term mortality in sICH while serum ROOH concentration predicted poor outcome in sICH survivors. What is more, patients with sICH and serum CRP level > 22.4 mg/l had significantly lower chance to survive regardless of their age and sex.

**Conclusion:** On the base of the study results we can conclude that pro/antioxidant changes in the blood of patients with sICH are important indicators of the neurological deficit severity that could serve as additional laboratory markers of the clinical outcome after sICH.

The present study elucidates the important role of the pro/antioxidant changes in the acute stage of sICH thus enriching the basic and clinical knowledge. The study results show that some nonspecific markers – inflammatory and oxidative, that are easily measured, could serve as additional diagnostic and prognostic tool, thus providing an excellent opportunity for therapeutic interventions while the patient is still in clinic. We also recommend the routine evaluation of serum CRP level as early independent predictor of sICH outcome.

## СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

на д-р Мая Пенкова Дановска-Младенова,  
гласистент към катедра”Неврология и неврохирургия” при МУ-Плевен

### Публикации

1. Дановска М., Александрова М, Попова М, Симеонова В. Рискови фактори за мозъчен инсулт. Възможна връзка с протичащи свободно-радикални процеси. Сборник от научна конференция с международно участие, Стара Загора, 2004;4(2):70-76.
2. Александрова М, Бочев П, Маркова В, Дановска М. Стаменов Б. Антиоксидантен статус на кръвта на пациенти с остър хеморагичен инсулт. Trakia Journal of Sciences. 2005, 3(1):49-52.
3. Дановска М., Александрова М, Бочев П, Стаменов Б. С-реактивният протеин – индикатор за клиничния изход и степента на възстановяване на пациенти след спонтанен интрацеребрален кръвоизлив. Trakia Journal of Sciences Series Biomedical Sciences 6(2) 65-67, 2008.

4. **Danovska M**, Alexandrova M, Gencheva I. Disturbed equilibrium between pro-oxidants and antioxidants in metabolic syndrome patients. SCRIPTA SCIENTIFICA MEDICA 2011 Vol. 43 (6), p. 77-80.

5. Alexandrova M, **Danovska M**, Gencheva I, Garjarian S. Low serum total antioxidant status may reflect the severity of neurological impairment in patients after spontaneous intracerebral hemorrhage. SCIENCE & TECHNOLOGIES 2011 1(1):39-44.

#### **Участие в научни форуми /резюмета/**

1. Александрова М, Бочев П, Маркова В, **Дановска М**, Симеонова В. Периферни левкоцити и редокс-баланс на кръвта при болни с остър хеморагичен инсулт – предварителни резултати. Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ – Плевен, 15-17.10.2004 г., Сборник резюмета, стр.208.
2. **Дановска М**, Александрова М, Стаменов Б., Бочев П, Маркова В. Оценка на антиоксидантния статус на кръвта и нивото на липидна пероксидация при болни с остър хеморагичен инсулт. IX Национален конгрес по неврология с международно участие, IX Национална Конференция по Неврология с международно участие, София, Българска Неврология, 2005, 5 (4): 221.
3. Alexandrova M, **Danovska M**, Garjarian S. Significant determinants of cognitive decline in patients one year after ischemic stroke. VIII International Medical Scientific Conference for Students and Yong Doctors, 20-23 October 2010, Pleven, Bulgaria.
4. **Danovska M**, Alexandrova M, Stamenov B. Plasma C-reactive protein and cognitive impairment in ischemic stroke patients. 6<sup>th</sup> International Congress on Vascular Dementia 19-22.11.2009, Barcelona, Spain.