

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.831-005.1-089.816+616.151.5+615.273

CONDREA Eugeniu

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HEMATOAMELOR
INTRACEREBRALE SPONTANE SUPRATENTORIALE**

321.21 - neurochirurgia

Teză de doctor în medicină

Conducător științific:	_____	TIMIRGAZ Valeriu , doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar
Consultant științific:	_____	GROPPA Stanislav , academician, doctor habilitat în medicină, profesor universitar
Autorul:	_____	CONDREA Eugeniu

CHIȘINĂU 2017

© CONDREA Eugeniu, 2017

Cuprins

ADNOTARE (în limba română, rusă și engleză)	4
LISTA ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
1. HEMATOMUL INTRACEREBRAL SPONTAN: ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIU	17
1.1. Epidemiologia, etiologia, patogenia și fiziopatologia hematomului intracerebral spontan	17
1.2. Diagnosticul și pronosticul hematomului intracerebral spontan	23
1.3. Tratatamentul hematomului intracerebral spontan	29
1.4. Concluzii la capitolul 1	49
2. CARACTERISTICA LOTURILOR DE STUDIU ȘI METODE DE CERCETARE UTILIZATE	51
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	51
2.2. Metode de investigații	54
2.3. Repartizarea pacienților în loturile de studii	61
2.4. Metode de tratament	63
2.5. Metode de procesare statistică a rezultatelor	72
2.6. Concluzii la capitolul 2	73
3. TRATAMENTUL PACIENȚILOR PRIN METODE CHIRURGICALE CLASICE ȘI MEDICAMENTOASE	75
3.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice fără aplicarea fibrinolizei locale	75
3.2. Tratatamentul chirurgical al HICS supratentoriale prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor.....	80
3.3. Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați medicamentos	84
3.4. Tratatamentul medicamentos standardizat al HICS supratentoriale în baza protocoalelor terapeutice existente: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor	89
3.5. Concluzii la capitolul 3	92
4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HICS SUPRATENTORIALE PRIN PUNCȚIE ȘI ASPIRAȚIE CU APLICAREA FIBRINOLIZEI LOCALE: ASPECTE PROCEDURALE ȘI EVALUAREA REZULTATELOR	94
4.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale	94
4.2. Tratatamentul chirurgical al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor	99
4.3. Estimarea comparativă a metodelor de tratament a HICs supratentoriale	112
4.4. Sinteza rezultatelor obținute și analiza comparativă cu date din literatura științifică.....	128
4.5. Beneficiile chirurgiei minim-invazive comparativ cu tratamentul medical la pacienții cu HICS supratentoriale.....	137
4.6. Concluzii la capitolul 4	141
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	143
BIBLIOGRAFIE	145
ANEXE	168
Anexa 1. Brevete de invenție.....	168
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	172
CV-ul AUTORULUI	173

ADNOTARE

Condrea Eugeniu

”Tratamentul chirurgical al hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale”

Teză de doctor în medicină, Chișinău 2017

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 179 pagini de text imprimat, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 277 de referințe, include 43 de figuri, 21 tabele, 4 formule și 2 anexe (brevete de invenție). Rezultatele obținute au fost discutate în cadrul a 6 foruri științifice locale și internaționale, fiind publicate de asemenea în 6 lucrări științifice, inclusiv 2 fără coautori și 5 în ediții recenzate.

Cuvinte cheie: hematom intracerebral spontan, hematom intracerebral spontan supratentorial, tratament chirurgical minim invaziv, puncție și aspirație, fibrinoliză locală

Domeniul de studiu: neurochirurgie 321.21

Scopul lucrării: Determinarea eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Obiectivele lucrării: Evaluarea utilității și eficacității puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale în tratamentul HICS. Evaluarea rezultatelor spitalizării și evoluție postoperatorii la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale comparativ cu cei tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise sau medicamentos. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic la pacienții cu HICS supratentoriale după aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.

Noutatea și originalitatea științifică. Au fost elaborate principiile de tratament a HICS supratentoriale cu localizare diferită prin utilizarea puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A fost elaborat protocolul efectuării fibrinolizei locale în funcție de etiologia HICS supratentoriale. În baza estimării a fost demonstrată eficiența și inofensivitatea utilizării metodei de puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în chirurgia HICS supratentoriale. A fost implementat tratamentul chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală.

Problema științifică soluționată: A fost determinată utilitatea tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A fost elaborat un algoritm eficient al procesului de tratament al pacienților cu HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical în Republica Moldova.

Semnificația teoretică a studiului. Au fost determinate aborduri diferențiate de tratament prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală în funcție de localizarea HICS supratentoriale. Metoda aplicată de înlăturare a HICS supratentoriale permite micșorarea semnificativă a duratei intervenției, traumatismului intervenției și reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii. Aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală în HICS supratentoriale contribuie la micșorarea letalității și ameliorarea rezultatelor funcționale, scurtarea perioadei de tratament și reabilitare la acest grup de pacienți.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în utilizarea puncției și aspirației HICS supratentoriale cu aplicarea fibrinolizei locale la pacienții cu patologie concomitentă gravă și sub anestezie locală, fapt care contribuie la micșorarea riscurilor intervenției chirurgicale.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Neurochirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și implementat în activitatea curativă a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Кондря Евгений

”Хирургическое лечение внутримозговых спонтанных супратенториальных гематом”

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2017

Структура диссертации: работа изложена на 179 странице печатного текста, и содержит введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендации, резюме на румынском, русском и английском языках, библиографию из 277 источников, 43 фигуры, 21 таблицы, 4 формулы и 2 приложения. Полученные результаты были обсуждены в рамках 6-ти местных и международных научных форумах, а также опубликованы в 6 научных работах, включая 2-х без соавторов и 5-х в рецензируемых изданиях.

Ключевые слова: спонтанная внутричерепная гематома, спонтанная внутримозговая супратенториальная гематома, хирургическое минимально-инвазивное лечение, пункция и аспирация, локальный фибринолиз.

Область исследования: нейрохирургия 321.21

Цель работы: оценка полезности и эффективности пункции и аспирации с применением локального фибринолиза при лечении спонтанных супратенториальных внутримозговых гематом (ССВГ).

Задачи исследования: оценка полезности и эффективности пункции и аспирации с применением локального фибринолиза при лечении спонтанных супратенториальных внутримозговых гематом (ССВГ). Оценка результатов и послеоперационного развития госпитализации у пациентов с ССВГ леченных методом пункции и аспирации с локальным применением фибринолиза. Установить критерии выбора оптимального вида лечения в зависимости от расположения ССВГ и разработать алгоритм для лечения ССВГ в специализированных неврологических и нейрохирургических подразделениях.

Научная новизна и оригинальность работы. Были разработаны принципы лечения ССВГ различного расположения при помощи пункции и аспирации, с применением локального фибринолиза. Был разработан протокол выполнения локального фибринолиза, в зависимости от локализации супратенториальной ССВГ. На основе комплексной оценки были доказаны эффективность и безвредный характер метода пункции и аспирации, с применением локального фибринолиза в хирургии ССВГ .

Научная проблема решаемая в диссертации Была установлена эффективность хирургического лечения ССВГ методом пункции и аспирации с локальным фибринолизом. Был разработан эффективный алгоритм лечения больных с ССВГ в специализированных неврологических и нейрохирургических подразделениях в Молдове

Теоретическая значимость исследования. Были определены различные способы лечения с применением пункции и аспирации с локальным фибринолизом, в зависимости от расположения ССВГ. Применяемый метод удаления ССВГ позволяет значительно сократить время хирургического вмешательства, уменьшить травматичность операции и частоту послеоперационных осложнений.

Прикладная значимость работы состоит в применении пункции и аспирации ССВГ с локальным фибринолизом для пациентов с одновременной тяжелой патологией и под локальной анестезией, то что приводит к уменьшению риска хирургического вмешательства.

Внедрение в практику результатов исследования. Главные результаты данного исследования применяются в процессе преподавания на Кафедре Нейрохирургии ГУМФ им. Николая Тестемицану и внедряются в лечебной практике Института Неврологии и Нейрохирургии Республики Молдова.

SUMMARY

Condrea Eugeniu

“Surgical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage”

Doctoral thesis in medicine, Chisinau, 2017

Structure of thesis: the work is presented on 179 pages of printed text and includes an introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, a bibliography list of 277 references as well as summaries in Romanian, Russian and English. The thesis contains 43 figures, 21 tables, 4 formulas and 2 annexes. The materials have been presented and discussed at the 6 local and international scientific conferences, being also published within 6 articles, including 2 publications as a single author and 5 publications in peer-reviewed journals.

Keywords: spontaneous intracerebral hemorrhage, supratentorial intracerebral hemorrhage, minimally invasive surgical treatment, puncture and aspiration, local fibrinolysis

Field of study: neurosurgery 321.21

The purpose of the study: Assessment of the efficiency of minimally invasive surgical treatment with puncture and aspiration of SICH applying local fibrinolysis.

Objectives: evaluation of the usefulness and effectiveness of puncture and aspiration method with application of local fibrinolysis in the treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SICH). Evaluation of results and development of postoperative hospitalization in patients with SICH treated using puncture and aspiration method with local fibrinolysis, compared to those treated by conventional methods. Establishing of the selection criteria for the optimal type of treatment depending on the location SICHs and algorithm development for the treatment of SICH in neurological and neurosurgical specialized units.

Novelty and scientific originality. The results of this study have allowed developing a treatment strategy for supratentorial SICH of different locations, as well as defining the role of the puncture and aspiration method with application of local fibrinolysis among the treatment options of such patients. A protocol of local fibrinolysis based on the location of supratentorial SICH has also been developed. Relying on complex evaluation of a variety of factors such as detailed evaluation of perifocal brain tissue and cerebral meninges as well as close monitoring of cerebral hypertensive and dislocation syndrome using dynamic cerebral CT scans, we demonstrated the effectiveness and safety of puncture and aspiration method with the use of local fibrinolysis. A formal protocol for minimally invasive surgical treatment of supratentorial SICH using puncture and aspiration method with local fibrinolysis is being proposed in this regard.

Scientific problem solved in thesis: It was determined the usefulness of surgical treatment of supratentorial SICH using puncture and aspiration method with local fibrinolysis. It was developed an efficient algorithm of the process of treatment of patients with supratentorial SICH in neurological and neurosurgical specialized units in Moldova..

Theoretical significance of the study was related to outlining a variety of surgical approaches suitable for puncture and aspiration treatment method with local fibrinolysis, depending on the location of supratentorial SICH. The thesis has also provided a foreground for a variety of new studies related to minimally invasive neurosurgical techniques.

The translational research value consists of technique suitability for treating supratentorial SICH in a wide variety of patients, including in those with serious underlying diseases as well as the option of being performed under local anesthesia in such situations.

Implementation of scientific results. The results of the study have been applied to the therapy guidelines of SICH used at the Institute of Neurology and Neurosurgery in the Republic of Moldova as well as to the study curriculum at the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" from the Republic of Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

ACT	-	Angiografie cerebrală computer tomografică
APT	-	Activatorul plasminogenului tisular
ASD	-	Angiografie cu substrație digitală
AVC	-	Accident vascular cerebral
CT	-	Computer Tomografie
FUNC	-	Functional outcome risk stratification
FR	-	Factor de risc
GCS	-	Glasgow Coma Scale
GOS	-	Glasgow Outcome Scale
HIC	-	Hemoragie intracerebrală
HIC-GS	-	Scala gradată de clasificare a hemoragiei intracerebrale
HICS	-	Hemoragie intracerebrală spontană
HIV	-	Hemoragie intraventriculară
HSA	-	Hemoragie subarahnoidiană
HTA	-	Hipertensiune arterială
INN	-	Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
INR	-	International normalized ratio
IP USMF	-	Instituție Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
IRM	-	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
LB	-	Lotul de bază
LM	-	Lotul martor
NIHSS	-	National Institutes of Health Stroke Scale
OMS	-	Organizația Mondială a Sănătății
TA	-	Tensiune arterială
TAM	-	Tensiune arterială medie
TAS	-	Tensiune arterială sistolică

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. HIC primară (spontană, non-traumatică) constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, cuprinde diverse condiții, cu cauze fundamental diferite, dar cu rezultate similare slabe atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [1-4]. HIC este o urgență medicală, caracterizată prin rată mare de morbiditate și mortalitate, care trebuie prompt diagnosticată și agresiv gestionată. Expansiunea hematomului și deteriorarea neurologică precoce sunt frecvente în primele câteva ore de la debut [2-5].

În ultimul deceniu, HICS reprezintă 9-27% din toate AVC la nivel mondial [6]: circa 10-15% din toate AVC din Europa, Statele Unite ale Americii și Australia, circa 20-30% din toate AVC din Asia [7-12], circa 10% din AVC în țările cu venituri mari și circa 20% din AVC în țările cu venituri medii și mici [1, 13]. Rata incidenței HICS, de asemenea, este de 2 ori mai mare în țările cu venituri medii și mici, comparativ cu țările cu venituri mari (22% și 11%, respectiv) [13].

Conform datelor studiului INTERSTROKE, primul studiu internațional, standardizat, mare, de caz-control a FR pentru AVC, care a inclus 22 de țări din lume cu venituri mici și medii și a fost publicat în anul 2010, AVC ischemic a constituit 78% și AVC hemoragic intracerebral - 22% din toate AVC (HSA a fost exclusă) [14]. HICS supratentoriale reprezintă 86,7% din HICS [15].

Deși tratamentul medical modern a progresat semnificativ, pacienții cu HICS prezintă rate ridicate de mortalitate și morbiditate și suportă cheltuieli medicale mari. HIC reprezintă a treia cauză principală de deces, după bolile cardiovasculare și neoplazii, fiind echivalente cu 12,5-15% din mortalitatea generală, constituind și o cauză principală de invaliditate. În structura AVC, HIC reprezintă de la 4% până la 30%, incidența variind între 13 și 271 de cazuri la 100.000 de populație pe an. Letalitatea prin HIC atinge 40-50%, iar invaliditatea - 70-80% [2, 16-19].

HICS, de asemenea, prezintă mortalitate înaltă, morbiditate ridicată, rată mare de handicap și necesită îngrijire medicală și socială pe termen lung [1]. Incidența anuală la nivel mondial este de aproximativ 20 de cazuri la 100.000 de populație [20]. Peste 70% din pacienți decedază sau devin dependenți [21, 22]. Mai mult, în ultimele decenii incidența HICS este constantă, iar mortalitatea în prima lună nu se modifică [1].

Așadar, HICS afectează o proporție semnificativă din populația europeană și la nivel mondial. Incidența și mortalitatea sunt semnificative, iar pronosticul este nefavorabil și cu o rată

mare de handicap, care creează o sarcină social-economică, financiară și medicală mare, necesită îngrijiri foarte costisitoare și de lungă durată, provoacă suferințe fizice și psihice importante [8-10, 23, 24].

Managementul clinic de bază al HICS este complex și include tratamentul chirurgical și tratamentul medical. Beneficiul de la intervențiile chirurgicale este încă controversat, îndeosebi pentru HICS profunde [2, 18, 19, 25-32]. În pofida lipsei avantajului tratamentului chirurgical, comparativ cu tratamentul medicamentos, neurochirurgii sunt în căutare și implementare activă a noilor metode de tratament în scopul gestionării optime a HICS [11, 25, 33-36].

Deși există realizări valoroase, rolul și termenii intervenției neurochirurgicale a pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale, sunt controversate, incerte, pe larg discutate și practica continuă să fie aleatorie, la decizia chirurgului [18, 19, 25, 26, 37-40].

Intervențiile chirurgicale pentru HICS sunt considerate benefice în stoparea hemoragiei, prevenirea resângerării, înlăturarea efectului de masă și reducerea acțiunii nocive a substanțelor eliberate în timpul coagulării, lichefierii și rezoluției cheagului pentru prevenirea deteriorării secundare a creierului. Totodată, procedurile chirurgicale pot leza țesutul cerebral și provoca complicații [1, 41, 42].

Lipsa beneficiului după tratamentul chirurgical, comparativ cu tratamentul medicamentos, în HICS supratentoriale, au determinat la mulți neurochirurghi o atitudine extrem de conservatoare pentru intervenția chirurgicală la acest grup de pacienți cu aplicarea unor criterii de selecție mult mai rigide [2, 7, 43-45]. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical nu au fost bine definite, nu există o părere unică referitor la termenii intervenției chirurgicale, metoda de tratament chirurgical în funcție de caracterul, localizarea și volumul hematomului, în dependență de gravitatea pacientului și patologia concomitentă [25, 30, 45].

Aceste dezavantaje au redus aplicarea intervențiilor chirurgicale deschise și au contribuit la implementarea tot mai frecventă a metodelor minim invazive. Studiile care implică tehnici minim invazive pentru evacuarea HICS au arătat o tendință de ameliorare a rezultatelor, comparativ cu tratamentul medicamentos. În prezent există o gamă largă de tehnici minim invazive pentru îndepărtarea HICS [4, 11, 31, 45-47]. Apariția noilor tehnologii și implementarea noilor tehnici chirurgicale (microchirurgie, neuroendoscopie, neuronavigare stereotaxică) a contribuit la revizuirea indicațiilor pentru intervențiile chirurgicale în diferite tipuri de HICS [2, 35, 36, 48-50]. Tendința de bază din ultimii ani în chirurgia diverselor tipuri de HICS constă în reducerea gradului de traumatizare și invazivitate, concomitent cu păstrarea caracterului radical al intervenției chirurgicale. Această tactică, pe lângă salvarea vieții

pacientului, permite obținerea unor rezultate funcționale mai bune și reducerea perioadei de reabilitare a pacienților cu HICS [4, 12, 45, 51].

În prezent, se explorează metode noi pentru sporirea efectului curativ a tehnicilor chirurgicale minim invazive. Aplicarea neuronavigației și neuroendoscopiei a permis efectuarea unor intervenții chirurgicale cu succes, chiar și în HICS minore și profunde din regiunea trunchiului cerebral și talamusului. Fibrinoliza locală este utilizată pe larg pentru evacuarea hematoamelor intracerebrale de diferită origine [18, 19, 27-29, 31, 32, 35, 36, 40, 52].

Deși aceste metode sunt frecvent aplicate, până în prezent nu există o viziune unitară asupra tratamentului chirurgical al HICS. De asemenea, nu sunt estimate datele despre eficiența fibrinolizei locale în funcție de localizarea hematoamelor intracerebrale. Unii autori consideră eficientă fibrinoliza pentru toți pacienții în stare subcompensată, indiferent de localizarea hematomului (subcortical, talamic, putamenal). Totuși, patogeneza HICS diferă în funcție de localizare. În special, hematoamele talamice se formează, de regula, prin diapedeza eritrocitelor, mai frecvent prezintă expansiune în sistemul ventricular, ceea ce condiționează o reducere a eficienței metodei de fibrinoliză locală. În prezent, în literatura de specialitate lipsesc informații cu privire la determinarea volumului maxim sau minim al HICS pentru argumentarea aplicării fibrinolizei. Nu sunt stabilite dinamica de regresie a simptomaticei hipertensive și de dislocare, reversibilitatea afectării compresive a căilor conductoare la pacienții cu HICS tratați prin fibrinoliză locală.

Studii recente au estimat că incidența anuală a HIC în Europa reprezintă în mediu 329 cazuri la un milion de populație [20]. Mai mult ca atât, incidența în țările cu un venit economic redus este aproape dublă datorită unei expuneri mai mari la diverși factori de risc precum fumatul, hipertensiunea arterială, etc [13]. O mare parte a acestor pacienți pot beneficia de diverse intervenții chirurgicale, inclusiv minim invazive, însă acestea nu sunt totdeauna executate din mai multe motive. Majoritatea intervențiilor chirurgicale sunt efectuate prin metoda clasică deschisă. Rata cea mai mare de pacienți cu HICS sunt cu localizare putamenală, la care intervențiile chirurgicale deschise au frecvent contraindicații din cauza traumatizării excesive. Lipsa criteriilor de selectare corectă și lipsa abordului diferențiat pentru intervenția chirurgicală la diferite grupuri de pacienți contribuie la creșterea frecvenței rezultatelor postoperatorii nefavorabile, fapt ce face incerte oportunitatea și argumentarea tratamentului chirurgical.

Numărul pacienților cu HIC operați prin metode minim invazive în Republica Moldova este foarte mic și are un caracter sporadic. Nu este utilizat tratamentul chirurgical al HIC prin metoda neuronavigației și neuroendoscopiei.

Inovația științifică a rezultatelor obținute.

1. Metoda propusă de tratament chirurgical minim invaziv al hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale reprezintă o soluție alternativă comparativ cu intervențiile chirurgicale clasice, care sunt mai traumatizante și cu rezultate postoperatorii mai slabe.
2. Au fost elaborate principiile de tratament a HICS supratentoriale cu localizare diferită prin utilizarea puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.
3. A fost elaborat protocolul efectuării fibrinolizei locale în funcție de etiologia HICS supratentoriale.
4. În baza estimării complexe (monitorizarea clinico-instrumentală a sindroamelor hipertensiv și de dislocare cerebrală în procesul fibrinolizei cu utilizarea CT cerebrale în dinamică, evaluarea morfologiei hemoragiei, a țesutului perifocal și a tunicilor cerebrale) a fost demonstrată eficiența și inofensivitatea utilizării metodei de puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în chirurgia HICS supratentoriale.
5. A fost implementat tratamentul chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală.
6. Algoritmul propus de diagnostic și tratament al hemoragiilor intracerebrale spontane supratentoriale vine să clarifice situația în luarea deciziilor, criteriile propuse stipulând clar tipul optim de tratament în diverse situații clinice.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în obținerea datelor statistic veridice a eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului.

1. Au fost determinate aborduri diferențiate de tratament prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală în funcție de localizarea HICS supratentoriale.
2. Metoda aplicată de înlăturare a hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale permite micșorarea semnificativă a duratei intervenției, traumatismului intervenției și reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii.
3. Puncția și aspirația HICS supratentoriale cu aplicarea fibrinolizei locale poate fi utilizată la pacienții cu patologie concomitentă gravă și sub anestezie locală, fapt care contribuie la micșorarea riscurilor intervenției chirurgicale.

4. Aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală în HICS supratentoriale contribuie la micșorarea letalității și ameliorarea rezultatelor funcționale, scurtarea perioadei de tratament și reabilitare la acest grup de pacienți.

Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Neurochirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și sunt implementate în activitatea practică a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale:

- al XII-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Chișinău-Iași, 9-10 iunie 2011, Chișinău, Republica Moldova;
- 5-th International Cerebrovascular and Skull Base Workshop and 3-rd Kyiv Skull Base Workshop, 6-8 September 2012, Kyiv, Ukraine;
- conferința științifică anuală consacrată Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 10-12 octombrie 2012, Chișinău, Republica Moldova;
- 15th World Congress of Neurosurgery, 8-13 september 2013, Seoul, Korea;
- the XIX-th Session for the Balkan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova, 22-24 september 2013, Chisinau, Moldova;
- al XIII-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău, 28-30 noiembrie 2013, Iași, România.
- primul simpozion Moldo-Român de neurochirurgie cu genericul: ”Dezvoltarea neurochirurgiei pe ambele maluri ale Prutului”, 6 decembrie 2014, Chișinău, Republica Moldova.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința Laboratorului de Neurochirurgie Anestezie și Reanimare INN din 30.03.2012 (proces verbal nr.1) și la Ședința Consiliului Științific al Institutului de Neurologi și Neurochirurgie din 17.05.2012 (proces verbal nr.4).

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 181 pagini de text dactilografiat, include 43 de figuri, 21 de tabele, 6 formule statistice și 2 anexe, constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 277 de referințe. Rezultatele obținute în această teză au fost discutate în cadrul a 6 foruri științifice locale și internaționale, fiind publicate de asemenea în 6 lucrări științifice, inclusiv 2 fără coautori și 5 în ediții recenzate.

În *introducere* este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

HIC reprezintă a treia cauză principală de deces, după bolile cardiovasculare și neoplazii, fiind echivalate cu 12,5-15% din mortalitatea generală, constituind și o cauză principală de invaliditate. În structura AVC, HIC reprezintă de la 4% până la 30%, incidența variind între 13 și 271 de cazuri la 100.000 de populație pe an. Letalitatea prin HIC atinge 40-50%, iar invaliditatea - 70-80% [2, 16, 17].

Pentru Republica Moldova accidentele vasculare cerebrale în structura mortalității populației ocupă locul doi după cardiopatia ischemică, fiind urmate de tumori, afecțiuni digestive, traume și intoxicații, afecțiuni respiratorii etc [53]. Conform datelor epidemiologice, impactul AVC asupra sănătății publice probabil va fi în continuă creștere, fapt explicat de îmbătrânirea populației, creșterea numărului de supraviețuitori după AVC și infarct miocardic, populație cu un risc major de dezvoltare a unor evenimente vasculare noi [53].

Deși există realizări valoroase, rolul și termenii intervenției neurochirurgicale a pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale, sunt controversate, incerte, pe larg discutate și practica continuă să fie aleatorie, la decizia chirurgului [25, 26, 37-39].

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în studiul comparativ al eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

În *capitolul 1 HEMATOMUL INTRACEREBRAL SPONTAN: ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIU* sunt relatate informații contemporane din literatura de specialitate cu referire la tratamentul chirurgical al HICS supratentoriale.

HICS supratentorială este o afecțiune cu morbiditate ridicată, rată mare de handicap, mortalitate înaltă, care necesită îngrijire medicală și socială pe termen lung. Deși intervențiile chirurgicale deschise nu au arătat o ameliorare constantă a mortalității sau rezultatelor funcționale după HICS, studiile prospective, multicentrice, randomizate, controlate au constatat că hemostaza precoce pentru prevenirea expansiunii hematomului, evacuarea hematomului prin intervenții minim invazive (craniopunctura și aspirația cu tromboliză locală, aspirația ghidată stereotaxic cu tromboliză locală, evacuarea endoscopică), drenajul HIV, controlul adecvat al TA pentru optimizarea presiunii de perfuzie cerebrală, pot constitui cele mai importante obiective terapeutice pentru ameliorarea leziunilor secundare neurologice, reducerea mortalității și îmbunătățirea rezultatelor funcționale după HICS.

În *capitolul 2* CARACTERISTICA LOTURILOR DE STUDIU ȘI METODE DE CERCETARE UTILIZATE sunt descrise metodologia generală de cercetare, caracteristica, metodele de examinare și metodele de tratament a pacienților din loturile de studiu, metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Studiul complex a inclus rezultatele explorărilor și tratamentului (medicamentos și intervențional diferențiat) a unui lot din 218 pacienți adulți consecutivi cu HICS supratentoriale de volum mare și fără HIV în vârstă de 24-89 de ani. Pacienții au fost divizați în 3 loturi: 67 de pacienți cu HICS supratentoriale cu tratament chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (lotul de bază 1), 70 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise (lotul de bază 2) și 81 de pacienți cu HICS supratentoriale care au urmat tratament medicamentos standardizat (în baza protocoalelor terapeutice existente) pentru acest tip de patologie (lotul martor).

Loturile de pacienți cu HICS supratentoriale, incluse în studiu, erau similare în funcție de vârstă, sex și statutul social. Vârsta medie reprezenta $57,94 \pm 1,1$ ani în lotul de pacienți tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, $58,99 \pm 1,4$ ani în lotul de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice deschise și $59,33 \pm 1,0$ ani în lotul de pacienți tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate.

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul "Statistical Package for the Social Sciences" versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin procedee statistice descriptive și inferențiale. Am utilizat metoda χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație pentru a determina relația dintre variabile, puterea și direcția acesteia; regresia logistică pentru a face predicții ale unei variabile în funcție de valoarea altei variabile, demonstrând dependențele și orientarea acestora, dar și ecuația matematică a dependențelor, care are rol predictiv în activitatea practică.

În acest capitol s-a constatat că toți pacienții prezentau unul sau mai mulți factori de risc, distribuția acestora fiind relativ similară în cele 3 loturi de studiu. Cel mai frecvent factor de risc a fost hipertensiunea arterială, fiind depistată la peste 90% din cazuri în toate cele 3 loturi. Alți factori de risc depistați au inclus consumul excesiv de alcool, tabagismul, obezitatea, prezența diabetului zaharat, dislipidemiilor, cardiopatiilor și afecțiunilor somatice concomitente. Diferite combinații ale factorilor de risc au fost depistate la 147 (67,4%) pacienți. Urgența hipertensivă a fost de asemenea depistată ca fiind cauza debutului HICS la peste 2/3 din pacienții

fiecărui lot, altor factori de risc sau cauzelor neelucidate revenindu-le mai puțin de 1/3 din cazuri.

În *capitolul 3 TRATAMENTUL PACIENȚILOR PRIN METODE CHIRURGICALE CLASICE ȘI MEDICAMENTOASE* este redată o caracteristică generală a lotului de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode mini-invazive fără tratament fibrinolitic, precum și a lotului de pacienți tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice existente. Sunt de asemenea redată detalii procedurale ale tehnicilor chirurgicale și metodelor de tratament utilizate, precum și o analiză detaliată a rezultatelor obținute cu ajutorul acestor metode.

În *capitolul 4 TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HICS SUPRATENTORIALE PRIN PUNCȚIE ȘI ASPIRAȚIE: ASPECTE PROCEDURALE ȘI EVALUAREA REZULTATELOR* este expusă tehnica tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, precum și caracteristica lotului de pacienți care au beneficiat de această modalitate. De asemenea este efectuată o sinteză a rezultatelor obținute, precum și o analiză comparativă cu datele din literatura științifică .

O comparație directă a celor 3 loturi de pacienți efectuată în cadrul acestui capitol a relevat o perioadă de spitalizare relativ mai scurtă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, acestea demonstrând de asemenea o rată de conectare la respirația dirijată mult mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată relativ mai mică precum și o rată a complicațiilor postoperatorii locale semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise. Metoda a permis de asemenea inițierea unei recuperări precoce semnificativ mai frecvent atât față de pacienții tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise cât și față de cei tratați medicamentos. Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, rezultatele fiind confirmate și prin cea mai înaltă supraviețuire cumulativă la 36 de luni. Cele mai bune scoruri ale evoluției recuperării deficitului neurologic în decursul primului an după externare au fost de asemenea înregistrate pentru lotul de pacienți tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Analiza comparativă cu datele publicate în literatura de specialitate a relevat că rezultatele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu cele raportate la nivel internațional. Prinre acestea pot fi enumerate rata complicațiilor postoperatorii, rata mortalității și supraviețuirea cumulativă, precum și scorurile înregistrate pentru evaluarea recuperării neurologice și funcționale (scorul GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută, scorul Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, indicele Barthel

pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene) atât la externare cât și la diverse intervale de evaluare în dinamică pe parcursul primului an. Astfel, datele confirmă aplicabilitatea metodei în cadrul instituțiilor medicale din Republica Moldova. Rezultatele obținute au permis de asemenea elaborarea unui algoritm pentru tratamentul HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical din Republica Moldova. Spre exemplu, analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a scos în evidență că metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizare lobare subcorticale ale HICS, fiind asociată cu o mortalitate de doar 4,8% în acest studiu, în timp ce acelaș tip de HICS tratate prin metode chirurgicale clasice deschise sau medicamentos au fost asociate cu o mortalitate de peste 40% ($p < 0,05$).

1. HEMATOMUL INTRACEREBRAL SPONTAN: ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIU

1.1. Epidemiologia, etiologia, patogenia și fiziopatologia hematomului intracerebral spontan

Introducere. HIC primară (spontană, non-traumatică) constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, cuprinde diverse condiții, cu cauze fundamentale diferite, dar cu rezultate similare slabe atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [1-3]. HIC este o urgență medicală, caracterizată printr-o rată mare de morbiditate și mortalitate, care trebuie prompt diagnosticată și agresiv gestionată. Expansiunea hematomului și deteriorarea neurologică precoce sunt frecvente în primele câteva ore de la debut [2, 3, 5].

În prezent nu există un diagnostic standardizat de lucru pentru detectarea diferitelor cauze care stau la baza HICS, dovezile eficienței intervențiilor medicale terapeutice sau chirurgicale, de asemenea, rămânând limitate [1].

Definiție. HIC spontană sau primară este un revărsat sangvin în parenchimul cerebral, non-traumatic și fără cauze cunoscute de sângerare (malformație arterio-venoasă, anevrism cerebral sau tumoare), bine delimitat, localizat mai frecvent lobar (cortical sau subcortical), central (caudat, putamen, globus pallidus, talamus, capsula internă, substanța albă periventriculară sau intraventriculară profundă), în cerebel și punte sau în trunchiul cerebral, având de multe ori o evoluție similară unui proces expansiv intracranian [3, 8, 11, 25, 54].

Epidemiologie. Incidența la nivel mondial a HIC variază de la 10 la 40 de cazuri la 100.000 de locuitori și crește odată cu vârsta [3, 55, 56]. Conform rezultatelor unei meta-analize mondiale, bazată pe studii populaționale de incidență a AVC, în perioada 1970-2008 incidența AVC a scăzut cu 42% în țările cu venituri mari și a crescut cu 100% în țările cu venituri medii și mici [13]. Spre deosebire de incidența în scădere de AVC ischemic în țările dezvoltate, incidența HICS a fost constantă sau s-a redus nesemnificativ. Conform estimărilor OMS, în lume apar anual 15,3 milioane de AVC, inclusiv 2-3 milioane sunt hemoragice, iar costurile pentru tratamentul acestor pacienți sunt enorme [1, 12, 13].

În cadrul bolilor neurologice incidența HICS reprezintă 5%, sau 20% din totalul AVC, (33% fiind HSA) [57].

În ultimul deceniu, HICS reprezintă 9-27% din toate AVC la nivel mondial [6, 58]: circa 10-15% din toate AVC din Europa, Statele Unite ale Americii și Australia, circa 20-30% din toate AVC din Asia [3, 7, 8, 11, 23, 59], circa 10% din AVC în țările cu venituri mari și circa 20% din AVC în țările cu venituri medii și mici [1, 13]. Rata incidenței HICS, de asemenea, este

de 2 ori mai mare în țările cu venituri medii și mici, comparativ cu țările cu venituri mari (22% și 11%, respectiv) [13]. Conform datelor studiului INTERSTROKE, primul studiu internațional, standardizat, mare, de caz-control a factorilor de risc pentru AVC, care a inclus 22 de țări din lume cu venituri mici și medii și a fost publicat în anul 2010, AVC ischemic a constituit 78% și AVC hemoragic intracerebral - 22% din toate AVC (HSA a fost exclusă) [14]. HICS supratentoriale reprezintă 86,7% din HICS [15].

În general, conform meta-analizelor sistematice, incidența HICS este de 24,6 la 100.000 persoane pe an [54, 60, 61]. Incidența anuală la 100.000 populație din Suedia de Sud a fost de 10,0 cazuri (6,4 cazuri printre bărbați și 13,5 cazuri printre femei) pentru HSA și 28,4 cazuri (32,2 cazuri printre bărbați și 24,7 cazuri printre femei) pentru HICS [10]. Incidența HICS este de 10-20 cazuri la 100.000 persoane [3, 8], sau circa 40.000 de cazuri pe an în SUA [8]. Acest indicator corelează cu incidența HTA în populație și variază semnificativ [8]: japonezii au cea mai înaltă incidență (60 de cazuri la 100.000 persoane), urmați de locuitorii din Taiwan (40,77 de cazuri la 100.000 persoane), de afro-americieni (circa 30 de cazuri la 100.000) și hispanici [8, 17, 55, 60].

Cu toate acestea, profilul epidemiologic al HICS s-a schimbat la finele secolului XX de la HICS predominant hipertensivă la un procent mai mare de HICS cauzată de angiopatia amiloidă cerebrală și de administrarea medicamentelor antitrombotice la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani [1, 10, 62, 63].

Decesele prin HICS în prima lună alcătuiesc 30-59% [7, 12, 23, 64-66]: 25-35% în țările cu venituri mari și 30-48% în țările cu venituri medii și mici [1, 13] La nivel mondial, peste 2/3 din decese sunt în țările în curs de dezvoltare [13]. Printre locuitorii din Taiwan, rata mortalității la 30 de zile și la 1 an este de 19,8% și 29,6%, respectiv, ceea ce reprezintă un rezultat bun în comparație cu sistemele de sănătate la nivelul mondial [55].

Jumătate din decese au loc în primele 2-3 zile [11, 17, 59, 67], fiind legate de complicații neurologice (efectul de masă, creșterea presiunii intracraniene și/sau herniere). Decesele survenite după prima lună sunt, de obicei, rezultatul complicațiilor medicale (embolie pulmonară, pneumonie de aspirație, sepsis și hemoragie gastro-intestinală) [2, 4, 8, 17, 68, 69]. La 1 an mortalitatea este mai mare de 50% [8, 70], variind în funcție de localizare: 51-52% pentru hemoragii profunde, 57-58% pentru hemoragii lobare, 42-45% pentru hemoragii cerebeloase și 65-68% pentru hemoragii în trunchiul cerebral [59]. Supraviețuirea este de doar 38% la 1 an și sub 20% la 10 ani [42].

Rezultatele funcționale sunt la fel de slabe: majoritatea supraviețuitorilor au dizabilități semnificative cognitive și motorii, doar 10% dintre pacienții cu HICS devin funcțional

independenți la 1 lună de la debut, 20% - la 3 luni de la debut [2, 7, 68] și circa 20% - la 6 luni de la debut [12, 23, 56, 60, 68].

Așadar, HICS afectează o proporție semnificativă din populația europeană și la nivel mondial. Incidența și mortalitatea sunt semnificative, iar pronosticul este nefavorabil și cu o rată mare de handicap, care creează o sarcină social-economică, financiară și medicală mare, necesită îngrijiri foarte costisitoare și de lungă durată, provoacă suferințe fizice și psihice importante. Există o mare variație a incidenței HICS în funcție de țară, regiune, vârstă, etnie și de incidența HTA în diferite populații [8-10, 18, 19, 23, 24, 31, 32, 40].

Clasificare. Diverse clasificări au fost propuse pentru hemoragiile intracraniene epidurale [2, 3, 17, 71-76], majoritatea acestora incluzând:

1. Hemoragii intracerebrale (HIC)
 - Primare (hematoame, microhemoragii) - 80-85% din cazuri.
 - Secundare (tumori, malformații vasculare, aneurisme, coagulopatii, transformare hemoragică a AVC ischemic, infecții, ocluzie cerebrală venoasă, ocluzia sinusurilor, traume, consum de medicamente etc.) - 15-25% din cazuri.
2. Hemoragii subarahnoidiene (HSA)
 - aneurismale
 - non-aneurismale
3. Hematoame subdurale
4. Hematoame epidurale
5. Hemoragii intraventriculare
 - Primare (traume ventriculare, aneurisme, malformații sau tumori ale plexului coroid, etc) – cca 30% din cazuri.
 - Secundare (datorită expansiunii hemoragiilor primare intracerebrale sau subarahnoidiene) – cca 70% din cazuri.

HIC este definită de poziția sa în parenchimul cerebral: HICS „profundă” este situată în ganglionii bazali și capsula internă (35-70%), trunchiul cerebral (5-10%) și cerebel (5-10%), iar HIC „lobară” (15-30%) este situată în zonele corticale-subcorticale ale lobilor frontal, temporal, parietal sau occipital. HIC din fosa posterioară includ hemoragiile în trunchiul cerebral sau în cerebel. HIC pot fi cu sau fără HIV și multiple. HIC profundă reprezintă 2/3 de cazurile de HICS, iar HIC lobară sau superficială - 1/3 [8, 17, 20].

Din toate HICS, confirmate prin neuroimagistica creierului, 45,3% au fost lobare, 44,2% profunde, 9,4% în fosa posterioară (3,4% în trunchiul cerebral și 6,0% în cerebel) și 1,1% cu HIV sau cu localizare multiplă [1, 20].

HICS supratentoriale cuprind lobii cerebrali, hemoragiile în nucleii bazali, iar HICS infratentoriale includ hemoragiile din fosa posterioara (trunchiul cerebral sau cerebel) [39]. Conform studiului STICH, printre HICS supratentoriale 39-40% au fost lobare, 42% profunde (ganglionii bazali și talamice), 17-19% mixte și 1% nu au putut fi evaluate [21]. În general, HICS supratentoriale reprezintă 80%, iar HICS infratentoriale - 20% [39].

Așadar, hemoragiile intracraniene pot fi clasificate în funcție de aspectele anatomice și etiologice. Potrivit datelor anatomice distingem hemoragii parenchimotoase, subarahnoidiene, subdurale, epidurale, supratentoriale și infratentoriale. Conform aspectelor etiologice sunt constatate hemoragii primare sau spontane și hemoragii secundare [17, 71].

Etiologie, patogenie și fiziopatologie. Predictorii stabiliți ai HIC includ factori de risc modificabili (HTA, diabetul zaharat, consumul excesiv de alcool, fumatul, dieta săracă, obezitatea abdominală, calitatea tratamentului anticoagulant, antecedente de AVC, consumul ilicit de droguri, în special cocaină) și factori de risc non-modificabili (sexul masculin, vârsta, originea etnică - africană sau asiatică, amiloidoza cerebrală, coagulopatiile, vasculita, malformațiile arterio-venoase, neoplasmale intracraniene și predispoziția genetică). De menționat faptul că afecțiunea nu are întotdeauna o cauză decelabilă [1, 8, 77-79].

Factorii de risc principali (sexul masculin, vârsta, HTA, consumul excesiv de alcool, fumatul, diabetul zaharat, dieta săracă, obezitatea abdominală și inactivitatea fizică) [1, 14, 80, 81] reprezintă peste 80% din riscul global al AVC ischemice și AVC hemoragice intracerebrale la nivel mondial. Includerea altor factori de risc, precum niveluri ridicate ale unor apolipoproteinele, crește riscul până la 90% [14, 80-83].

Cei mai importanți factori de risc pentru HICS sunt HTA și angiopatia cerebrală amiloidă [10, 12, 17, 42, 71, 84]. HTA cronică este responsabilă pentru 50-70% din toate HICS [10, 12, 85]. Afecțiunea conduce la modificări structurale ale vaselor cerebrale mici, inclusiv arterioscleroză și lipohialinoză cu formarea microanevrismelor. Diversele efecte ale multor factori de risc pot duce la așa-numita boala vaselor cerebrale mici, care stă la baza multor cazuri de HICS. Prevalența populației cu boala vaselor cerebrale mici, chiar fără HICS, crește odată cu vârsta și conduce la dereglări cognitive progresive care determină demența vasculară în populația generală [1, 8, 10, 17, 42, 60].

Hematomul inițial determină creșterea presiunii locale și ruperea altor vase care înconjoară hematomul. Tulburările de coagulare și HTA predispun la resângerare în stadiile precoce. Efectul de masă a hematomului crește presiunea intracraniană, distruge structurile cerebrale adiacente și comprimă regiunile de la distanță ale creierului prin deplasarea structurilor

liniei mediane și herniere. În cazul în care circulația lichidului cefalorahidian este dereglată apare hidrocefalia [1, 73, 86, 87].

Fiziopatologia HICS supratentoriale a fost bine studiată din punct de vedere experimental și clinic [42, 54, 87]. Compresiunea mecanică a microcirculației locale și eliberarea unor substanțe vasoconstrictoare din hematom, determină o zonă marginală (perihematomală) de ischemie completă/incompletă - ischemia secundară (perilezională). A fost propus termenul ”penumbră ischemică” sau ”țesut cu risc” pentru a descrie zona cerebrală cu o perfuzie superioară limitei inferioare (reducerea relativă a fluxului sangvin cerebral), alterată funcțional și potențial recuperabilă, ce determină disfuncția membranelor și moartea neuronală [23, 42, 54, 63, 87, 88]. Hipoperfuzia perihematomală (de la ușoară până la severă), cu sau fără semnul ”petei” la ACT, a fost constatată în peste 60% din pacienții cu HIC acută [89].

În studiile clinice mai recente, nu s-a stabilit cauza concretă a ischemiei perilezionale. Pe de altă parte, mai multe studii clinice nu au demonstrat prezența penumbrei perihematomale, posibil, din cauza perioadei de timp de realizare a examenului imagistic. Unii autori sugerează că hipoperfuzia perihematomală este, mai degrabă, o consecință a cererii metabolice reduse decât adevărata ischemie tisulară [8, 9].

Motivul intervenției chirurgicale în HICS supratentoriale este nu numai eliminarea efectului de masă, dar, de asemenea, reducerea efectului toxic al componentelor sangvine în scopul promovării recuperării în penumbra ischemică a țesutului cerebral [42, 48, 73, 87, 90].

Înteruperea barierei hemato-encefalice și scurgerile de lichide și proteine contribuie la dezvoltarea edemului citotoxic al creierului, care crește frecvent pe parcursul câtorva zile, duce la majorarea efectului de masă și a presiunii intracraniene, provocând prejudicii neuronale secundare (moarte neuronală) cu deteriorare neurologică. În etapa ulterioară, liza hematiilor și eliberarea metaboliților hemoglobinei, citochinelor inflamatorii, metaloproteinazelor matriceale, fierului și trombinei declanșează generarea de radicali liberi și procesul inflamator, mecanismele neurotoxice și apoptotice [10, 23, 42, 54, 63, 73, 87].

HIC este un proces dinamic și deteriorarea clinică precoce poate apărea ca urmare a expansiunii hematomului. Creșterea hematomului este un predictor independent de moarte și de rezultat. HIV este, de asemenea, un predictor independent de moarte și de rezultate nesatisfăcătoare [4, 9, 61, 67, 91, 92]. Se estimează că extensia intraventriculară (HIV) apare în 30-45% din pacienții cu HICS și este legată de volumul și localizarea hemoragiei [2, 12, 60, 85, 87, 93], inclusiv HIV tardivă la 21% din pacienții cu HIC și fără HIV inițială [61]. Mortalitatea la pacienții cu HIV este de 5 ori mai mare decât la pacienții cu HIC izolată [10].

Volumul edemului perihematomal este semnificativ corelat cu volumul hematomului și crește cu aproximativ 75% în primele 24 de ore după HICS supratentorială hiperacută. Edemul perihematomal este maxim la 72 de ore și persistă, de obicei, timp de 5 zile, deși poate persista și până la 2 săptămâni [8, 17, 23].

Inflamația și edemul provoacă leziuni cerebrale secundare și fiecare dintre aceste componente este un punct potențial de intervenție pentru a sista procesul inflamator și a limita daunele [10, 42, 54, 63, 73].

Resângerarea sau creșterea volumului hematomului și expansiunea intraventriculară sunt predictorii majori de deces sau invaliditate severă în faza acută a HICS [3, 4, 11, 61, 91, 94]. Volumul HIC sau prezența HIV sau ambele cresc în primele 24 de ore de la debut în cel puțin 70% dintre pacienți [1, 23, 47, 91]. Creșterea hematomului este asociată cu creșterea mortalității și a rezultatelor funcționale slabe, independent de valoarea inițială a volumului HIC și altor factori clinici. Forma rigidă a cutiei craniene limitează capacitatea de expansiune volumetrică în HIC, deoarece hematoamele cu volum de peste 150 ml duc în mod inevitabil la deces [1].

Cel puțin 38% dintre pacienți (26% în termen de 4 ore și 12% în următoarele 21 de ore de la debutul simptomelor) au avut o creștere mai mare de 33% a volumului hemoragiei parenchimatoase în primele 24 de ore de la apariția simptomelor [3, 10, 56]. Tratamentul, având ca scop reducerea volumului, restricția de creștere și îndepărtarea HIV, poate îmbunătăți semnificativ rezultatele. Creșterea tot mai mult a edemului perihematomal exacerbează efectul de masă. Cu toate acestea, asocierea dintre edemul perihematomal și morbiditatea/mortalitatea acută sau subacută este contradictorie. Prin urmare, stoparea creșterii hematomului este o abordare terapeutică cheie în tratamentul HICS [1].

Pentru determinarea creșterii HICS se utilizează 3 definiții: 1) orice creștere a HICS, 2) creșterea cu 33% și mai mult sau cu 12,5 ml și mai mult a HICS și 3) creșterea radială mai mult de 1 mm pe scanarea CT la 24 de ore de la debut, comparativ cu scanarea CT de bază [94, 95].

Identificarea tehnicilor de prezicere a expansiunii HICS este o prioritate importantă de cercetare a AVC [64, 96, 97]. Metode pentru estimarea probabilității creșterii HICS au fost propuse și necesită verificare (de exemplu, densitatea și forma HIC pe scanarea CT [1, 95] sau semnul ”petei” la ACT [1, 5, 89, 96, 98, 99]). Conform rezultatelor unui studiu, eterogenitatea densității pe CT prezice independent expansiunea HICS, însă forma neregulată nu a fost identificată ca un predictor independent de extindere a hemoragiei [95]. În alt studiu, însă, forma neregulată a hematomului a fost semnificativ asociată cu expansiunea hematomului [98]. Prezența semnelor ”petei” și scorul semnelor ”petei” la ACT sunt predictorii independenți pentru

expansiunea hematoului, mortalitatea în spital și un pronostic rezervat după HICS la 3 luni de urmărire [89, 96, 100]. Mai mult, semnul "petei" permite selectarea pacienților pentru individualizarea deciziilor terapeutice: tratament hemostatic precoce (factorul VII activat recombinant) și/sau reducerea intensivă a TA și/sau tratament chirurgical [89, 100-102].

Stadializarea hematoului intraparenchimos. HIC constă din 3 faze distincte: 1) hemoragie inițială, 2) expansiunea hematoului și 3) edem perihematomal [9, 67].

HIC nu este un eveniment monofazic care se oprește imediat. Progresarea bolii și rezultatele sunt influențate, în primul rând, de 2 factori: extinderea hematoului și edemul perihematomal al creierului. După producerea HIC, acesta atinge dimensiunea maximă în 15-20 de minute. Rareori hemoragia continuă până la 6 ore de la debut, iar prelungirea hemoragiei până la 24 de ore este foarte rară. Rămâne de clarificat cauza extinderii hematoului: hemoragie continuă, resângerare sau hemoragie din unul sau mai multe vase. Această constatare (verificată prin monitorizare CT) este importantă pentru aprecierea stării pacientului și estimarea tratamentului preconizat [8, 9].

Se disting cinci stadii evolutive ale hematoului intraparenchimos care au la bază modificări histopatologice la nivel celular în cursul procesului de degradare și absorbție hemoragică. Aceste stadii pot fi mai mult sau mai puțin evidențiate prin IRM: hiperacută (sub 12 ore), acută (de la 12 ore până la 2 zile), subacută precoce (de la 2 până la 7 zile), subacută tardivă (de la 8 zile până la 1 lună) și cronică (peste 1 lună) [103].

1.2. Diagnosticul și pronosticul hematoului intracerebral spontan

Diagnostic. Diagnosticul rapid și tratamentul cât mai precoce al HIC este esențial din cauza progresării frecvente și rapide în primele ore de la debut la circa 20% dintre pacienți cu accelerarea deteriorării neurologice și instabilității cardio-pulmonare [4, 26, 59, 67].

Criterii de diagnostic clinic. Tabloul clinic neurologic variază în funcție de localizarea HICS (supratentoriale lobare sau în nucleii bazali, subtentoriale cerebeloase sau pontine), de dimensiunea hemoragiei și de prezența sau absența expansiunii în sistemul ventricular [3, 4, 9, 56, 61, 85].

Caracteristic este debutul brusc cu cefalee, vome și vărsături, accese de epilepsie și/sau apariția deficitelor neurologice focale (deficite motorii). În perioada acută, există o alterare a stării de conștiență (de la obnubilare până la comă), cu semne de iritație meningeală, deficite motorii (hemipareze, hemiplegii), astazoabazie, dismetrie, pareze ale nervilor cranieni (în special ale nervilor oculomotorii), tulburări vegetative [1, 3, 8, 56, 59, 85].

Simptomele HIC sunt divizate în generale și focale. Simptomele generale constau în dureri de cap și, în caz de efect de masă semnificativ, dereglări de conștientă și vărsături. Simptomele focale depind de localizarea hematomului [56, 71]. În funcție de gravitate, prezentarea clinică a HIC variază de la deficite neurologice minore până la sindroame de herniere fatale care rezultă din deteriorarea parenchimului cerebral, creșterea presiunii intracraniene și instabilității cardio-respiratorii [67]. Cu toate acestea, doar tabloul clinic, deși util, este insuficient pentru a diferenția fiabil HIC de AVC ischemic [9, 59, 85].

Pronostic. Examenul fizic include semnele vitale, nivelul de conștientă (GCS sau scorul FOUR al Clinicii Mayo [4, 8] și severitatea deficitului neurologic (NIHSS) [4, 8, 104].

Mai multe studii observaționale și epidemiologice au identificat o gamă largă de factori de predicție a rezultatului HICS acute [105-131]. În faza acută, predictorii mortalității în primele 30 de zile sunt dimensiunea (>30 ml), localizarea (îndeosebi în fosa posterioară) și expansiunea hematomului, vârsta înaintată a pacientului, coma (GCS <4), hemoragia intraventriculară și cea infratentorială [7, 65, 97, 118, 132-134]. Analiza interacțiunii vârstă-sex modifică rezultatul precoce după HIC: pentru pacienții mai tineri sexul feminin este un factor de protecție, iar la vârste mai mari sexul feminin este un factor de risc [135].

Pentru HICS supratentoriale au fost determinați 6 predictorii semnificativi și independenți, combinația cărora poate estima mai exact rezultatul funcțional pe termen scurt la admiterea pacienților: scăderea nivelului de conștientă, hemipareza severă, vârsta mai mare de 60 de ani, hematom de dimensiuni mari, deplasarea structurilor liniei mediane a creierului și extinderea intraventriculară a hemoragiei pe scanograma CT [4, 97, 136].

Acestea și alte caracteristici clinice au fost folosite pentru a elabora un set de modele de precizie a mortalității și rezultatului funcțional. Caracteristicile în cele mai multe modele includ deficitul clinic (stabilit de scorurile GCS și NIHSS), volumul și localizarea hematomului, prezența HIV și vârsta pacientului [2, 11, 64, 91, 114, 137, 138].

Scorul GCS a fost conceput pentru a stadializa tulburările stării de conștientă. Scorul cuprinde 3 categorii de răspuns (deschiderea ochilor, răspuns motor și răspuns verbal), a căror punctare sumată generează scorul total (3-15), conform căruia se încadrează afectarea cerebrală ca fiind ușoară (13-15), moderată (9-12), severă (6-8) sau foarte severă (3-5). Adăugarea scorurilor pentru a oferi un scor general pentru comă (de la 3 până la 15) are ca rezultat o oarecare pierdere de informații, dar este util pentru triaj și pentru studii epidemiologice [139-141].

Scorul HIC și FUNC sunt două scări de clasificare clinică, folosite pentru stratificarea riscului pacienților cu HIC la prezentare. Scorul HIC (original și modificat) prezice mortalitatea

la 30 de zile, folosind așa factori ca vârsta, volumul HIC, scorul GCS și prezența HIV. Intervalul scalei este între 0 și 6 puncte (Tabel 1.1) [142]. Creșterea scorului HIC a fost asociată cu creșterea progresivă a mortalității la 30 de zile. Toți pacienții cu un scor 0 supraviețuiesc și toți pacienții cu un scor mai mare sau egal cu 5 decedază în termen de 30 de zile [8, 67, 142, 143].

Scorul HIC-GS (hemoragie intracerebrală - scală gradată) (Tabel 1.1), elaborat pentru HICS, pare să posede o sensibilitate mai mare în estimarea mortalității spitalicești, mortalității la 30 de zile și rezultatelor funcționale bune, comparativ cu scorul HIC original [142].

Tabel 1.1. Scorul HIC și scorul HIC-GS [142]

Componente	Scorul HIC-GS		Scorul HIC	
	<i>Gradația</i>	<i>Puncte</i>	<i>Gradația</i>	<i>Puncte</i>
Vârsta (ani)	< 45	1	< 80	0
	45 - 64	2	≥ 80	1
	> 65	3		
GCS (puncte)	13 - 15	1	13 - 15	0
	9 - 12	2	5 - 12	1
	3 - 8	3	3 - 4	2
Localizarea HIC	Supratentorială	1	Supratentorială	0
	Infratentorială	2	Infratentorială	1
HIV	Nu	1	Nu	0
	Da	2	Da	1
Volumul HIC (ml)			<30	0
			≥30	1
Volumul HIC supratentoriale, ml	< 40	1		
	40 - 70	2		
	> 70	3		
Volumul HIC infratentoriale, ml	< 10	1		
	10 - 20	2		
	> 20	3		

Tabel 1.2. Scorul FUNC [67]

Componente	Gradație	Puncte
Volumul HIC (cm ³)	< 30	4
	30 - 60	2
	> 60	0
Vârsta (ani)	< 70	2
	70 - 79	1
	≥ 80	0
Localizare HIC	Lobar	2
	Profund	1
	Infratentorial	0
GCS (puncte)	≥ 9	2
	≤ 8	0
Dereglări cognitive până la HIC	Nu	1
	Da	0
Scorul FUNC total	0 - 11	

Deoarece scorul HIC nu ține cont de rezultatul funcțional, acesta este frecvent utilizat în combinație cu scorul FUNC - un alt instrument de pronostic pentru stratificarea riscului rezultatului funcțional (Tabel 1.2) [67]. Pacientul este evaluat pentru riscul de insuficiență funcțională la 90 de zile după AVC. Scorurile FUNC variază de la 0 la 11 în baza volumului HIC, vârstei, localizării HIC, scorului GCS și tulburărilor cognitive până la dezvoltarea HIC. Scorul mai mare este asociat cu o șansă mai mare de independență funcțională, definită ca GCS ≥4 la 90 de zile. Nici un pacient cu scorul FUNC ≤4 nu a atins independență funcțională și peste 80% din pacienții cu scorul FUNC maxim de 11 au atins independență funcțională la 90 de zile. Totuși, doar scorurile de la capetele extreme par a fi utile clinic, iar scorurile medii au puțină valoare predictivă [67].

Scorul Rankin este o scală de măsurare a independenței funcționale după o suferință neurologică acută. Scala a fost concepută în 1957 și a fost modificată în 1988. Scorul Rankin modificat conține șase grade diferite de la independență totală până la dependență totală: 0 - fără

simptomatologie, 1 - dizabilități ne semnificative, 2 - dizabilități ușoare, 3 - dizabilități moderate, 4 - dizabilități moderat-severe, 5 - dizabilități severe și 6 – deces [144, 145].

Indicele Barthel evaluează zece activități de bază în viața de zi cu zi, inclusiv 8 evaluează nivelul de dependență: alimentația, baia, îngrijirea corpului (spălare pe față, pieptănatul părului, spălatul dinților), îmbrăcatul, controlul intestinelor, controlul vezicii, abilitatea de a utiliza toaleta, transferul scaun-scaun cu roțile-pat și retur, deplasarea pe jos sau în scaun cu roțile, urcatul și coborârea scărilor. Scorurile celor zece elemente sunt însumate la un maxim de 100 (independent) și un minim de 0 (total dependent) [144, 146].

Scorul GOS este o scală pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută. Această scală clasifică pacienții în una din 5 categorii care se exclud reciproc: 1) recuperare bună, reluarea normală a vieții în pofida deficitului minor, 2) dizabilități moderate, dar independent și depășește simpla capacitate de a efectua „activitatea de viață de zi cu zi”, 3) dizabilități severe - dependent de sprijin zilnic, 4) stare vegetativa persistentă – nu reacționează și nu răspunde, poate deschide ochii și are cicluri somn/veghe, 5) decedat [139, 143, 144, 147]. Corelația dintre scorul HIC și scorul GOS este negativă și statistic semnificativă [143].

Criterii de diagnostic paraclinic. Studiile neuroimagistice sunt vitale și necesare pentru a determina diagnosticul și a elucida etiologia HICS [3, 8, 26, 67, 148-150]. Imagistica creierului este piatra de temelie pentru diagnosticul HIC deoarece AVC hemoragic și ischemic nu pot fi diferențiate doar prin date clinice [3, 8, 26, 67]. Studiile neuroimagistice nu sunt necesare numai pentru diagnostic, dar oferă și posibilități de a constata tipul hemoragiei, etiologia și fiziopatologia [3, 26, 100, 103, 148-151].

Investigarea radio-imagistică include obligatoriu un examen CT cerebral, asociat sau nu cu un examen de IRM și imagistica vasculară prin ACT și/sau angiografia prin rezonanță magnetică [1, 3, 4, 54].

CT cerebral reprezintă investigația de elecție pentru HICS, precizând diagnosticul în termen de minute de la debutul simptomelor, inclusiv sediul și mărimea leziunii, ca și monitorizarea acesteia. CT non-contrast este ”standardul de aur” de diagnosticare [150, 152]. Cu toate acestea, tehnicile neuroimagistice noi au îmbunătățit randamentul de diagnostic în privința fiziopatologiei de bază și pot fi de ajutor în determinarea pronosticului [2, 4, 8, 67, 85].

În baza CT este calculat și volumul total al hematomului prin două metode: metoda de elipsă în baza scanogramei CT și metoda planimetrică care folosește stația planimetrică a echipamentului de neuronavigare [153].

IRM identifică HIC la scurt timp după debut [1, 4, 8, 67, 103], detectând fiabil de asemenea și depozitele de fier post-hemoragice cronice [1, 8, 67, 103, 148]. IRM este indicată mai ales când semnele clinice și aspectul CT cerebral nu permit precizarea etiologiei, investigația aducând informații suplimentare edificatoare [1, 9, 67, 103]. Imagistica inițială poate fi folosită și ca parte a scorurilor de pronostic care prezic rezultatele clinice după HIC acută [1, 85].

ACT sau angiografia prin rezonanță magnetică nu pot înlocui ASD intra-arterială pentru investigarea HIC [1, 154, 155].

ACT în faza hiperacută, urmată de o scanare post-contrast, poate identifica în peste 40% din cazuri semnul ”petei” - unul sau mai multe pete hiperintense în hematom ce reprezintă o scurgere de contrast. Prezența acesteia este un predictor independent, recent stabilit, asociat în 60% din cazuri cu o eventuală expansiune a hematomului și rezultat clinic slab în HICS [1, 3, 61, 63, 96, 98, 100, 150]. Aproximativ de la 25% până la 30% din supraviețuitorii cu HIC nu au anomalii reziduale pe CT [8].

Ultrasonografia transcraniană are o corelație excelentă cu CT în măsurarea gradului de sângerare la pacienții cu HIC hiperacută, poate reprezenta un instrument util pentru diagnosticarea precoce și monitorizarea non-invazivă a HIC. Scala clinică, care prezice rezultatul după HIC, ar putea fi îmbunătățită prin identificarea cauzei principale și incorporarea datelor imagistice mai specifice [1].

Angiografia carotidiană se efectuează în cazurile în care există suspiciuni privind cauza hemoragiei sau existența unei malformații vasculare cerebrale.

Concomitent cu nivelul scăzut de dovezi a recomandărilor internaționale existente [1, 2, 59], practica clinică variază pe scară largă pe teritoriul Europei, tipurile și perioada investigațiilor de asemenea variind considerabil între specialități și țări. În general, vârsta mai tânără, localizarea lobară a HICS și lipsa HTA pre-existente, cer mai multe investigații de diagnostic dincolo de imagistica CT inițială [1, 155]. Cu toate acestea, nici unul dintre acești factori nu prezic fiabil patologia vasculară. IRM și imagistica vasculară prin angiografie par a fi mai importante în funcție de starea clinică a pacientului, dar disponibilitatea și alegerea acestor modalități vor depinde de resursele locale, standardele regionale și ale sistemelor naționale de asistență medicală [1].

Așadar, diagnosticul HICS se bazează pe prezentarea clinică, investigațiile de laborator și imagistice. CT inițială este recomandată ca procedură imagistică standard pentru diferențierea AVC ischemic de AVC hemoragic. ACT este efectuată imediat în cazul suspectării hemoragiei anevrismale. În cazul HIC cu localizare atipică se va realiza ACT și IRM. În cazul ACT sau IRM

negative și suspiciunii unui anevrism sau malformații arterio-venoase, este efectuată angiografia convențională.

Diagnosticul HIC a evoluat în ultimul deceniu, au crescut cunoștințele despre factorii de risc și fiziopatologia HIC. A avansat neuroimagingul. Microhemoragiile detectate prin IRM ajută la prezicerea fiziopatologiei și la determinarea pronosticului. Aprecierea mai amplă a creșterii hematomului și utilitatea semnului ”petei” la CT cu contrast au crescut valoarea CT [8, 96].

1.3. Tratamentul hematomului intracerebral spontan

Un pacient cu HICS necesită două tipuri de decizii: în primul rând, metoda de gestionare a hematomului și, în al doilea rând, metoda de prevenire a resângerării. Tratamentul actual al HIC se concentrează asupra prevenirii expansiunii hematomului, reducerea efectului de masă, minimizarea leziunilor neurologice secundare și prevenirea complicațiilor nozocomiale [3, 33, 42].

Metodele de gestionare a HICS sunt divizate în două categorii: management medical și intervenții chirurgicale. Managementul medical (optimizarea cardiorespiratorie, monitorizarea TA, terapia hemostatică acută, reducerea presiunii intracerebrale, inversarea defectelor de coagulare, tratamentul edemului cerebral, tratamentul convulsiilor și managementul medical general) se inițiază în unitatea de terapie intensivă [10, 12, 26, 33, 34, 60]. Sunt trei abordări medicale generale: controlul sau reducerea HTA, terapia hemostatică și tratamentul neuroprotector [3, 4, 18, 19, 31, 32, 40, 61, 63, 156, 157].

Managementul chirurgical al HICS include craniotomia, liza și/sau aspirația stereotaxică, liza și/sau aspirația endoscopică, ventriculostomia și craniectomia decompresivă sau combinațiile acestora [23, 49, 63, 158-160]. Evacuarea chirurgicală a hematomului intracerebral se bazează pe conceptul de reducere a efectului de masă cu scăderea presiunii intracraniene, îmbunătățirea fluxului sangvin regional, restricționarea eliberării produselor de degradare toxice din cheag, prevenind, astfel, edemul și leziunile secundare ale creierului [4, 25, 42, 161].

Intervalul de la debutul HICS până la tratament este divizat în 3 etape: ultra-precoce (sub 7 ore), precoce (de la 7 până la 24 de ore) și amânată (peste 24 de ore) [162]. Rata ridicată de resângerare asociată cu chirurgia deschisă foarte timpurie (primele 4 ore de la debutul simptomelor) la pacienții cu HICS a fost raportată în literatura de specialitate și a fost dovedită influența negativă asupra rezultatului pacientului [52, 133, 162]. Sunt dovezi concludente că stadiul precoce (7-24 de ore) este perioada optimală pentru intervenția chirurgicală în HICS [162].

Tratamentul prespitalicesc. Până la internarea pacientului cu suspiciune de HICS într-un serviciu specializat se va asigura [2, 4, 8, 42, 61]: eliberarea căilor aeriene și controlul respirației, controlul TA, scăderea hipertensiunii intracraniene (diuretice), stabilizarea hemodinamică etc [2, 4, 8, 42, 61].

Tratamentul spitalicesc. În cazul suspectării unui HICS internarea este obligatorie, de preferință într-o secție de Neurochirurgie [123]. În spitalele unde nu există o astfel de secție internarea se va face într-o secție de Neurologie [1].

Managementul corect în primele ore de spitalizare constituie elementul-cheie al terapiei intensive [163]. De aceea crearea centrelor (secțiilor) specializate cu unități de Stroke asigurate cu personal, programe, protocoale și infrastructură pentru acordarea asistenței medicale de urgență a pacienților cu accident vascular cerebral (AVC) capătă o importanță deosebită [163]. Unitatea de Stroke este destinată pentru acordarea asistenței medicale pacienților cu hemoragii intracerebrale și a celor care necesită intervenții specifice (chirurgie sau proceduri endovasculare) sau terapie intensivă [163]. Recomandările în vigoare includ prezența protocoalelor de evaluare a pacienților cu AVC și a unei echipe de Stroke care să includă medici specialiști, asistenți medicali, medic imagist, laboranți și laborant radiolog, fiind cunoscut faptul că terapia și intervențiile aplicate ameliorează prognosticul prin micșorarea complicațiilor și termenelor de recuperare a acestor pacienți [163].

Tratamentul medical. În general, rezultatele după HICS sunt mai bune atunci când pacienții sunt îngrijiți în unitatea de terapie intensivă [4, 157, 163]. Admiterea la o unitate neurologică/neurochirurgicală de terapie intensivă este asociată cu o rată de mortalitate redusă după HICS [1, 4, 8].

Măsurile generale includ: asigurarea funcțiilor vitale, alimentare și hidratare corespunzătoare, tratament adjuvant (antialgice, antitermice, sedative etc.), prevenirea complicațiilor, în special a infecțiilor intraspitalicești, luându-se toate măsurile de prevenire a complicațiilor pulmonare, renale, trofice-cutanate [2, 4, 25, 42]. Deoarece majoritatea pacienților cu hemoragii în trunchiul cerebral sau cerebel au o reducere a nivelului de conștientă, aceștia necesită și suport ventilator [42].

Scopul tratamentului medical vizează reducerea volumului HICS, restricția de creștere și îndepărtarea HIV. Mai mult, creșterea edemului perihematomal poate majora efectul de masă [1, 42]. Totodată, mai multe aspecte ale managementului HICS rămân controversate, inclusiv gestionarea HTA, terapia hemostatică acută, tratamentul convulsiilor și terapia medicală a edemului cerebral [23, 25, 26, 42, 164].

Terapia hemostatică acută. Coagulopatia (congenitală sau dobândită) agravează pronosticul HICS prin creșterea ratei de extindere a hematomului și duratei de expansiune [3, 8, 61]. Esența tratamentului constă în inversarea defectelor de coagulare [3, 8, 17, 61, 164-171]. În cazul administrării anticoagulantelor și antiagregantelor, aceștia sunt imediat contramandate și sunt administrate antidoturi specifice [3, 4, 8, 9, 61, 165-171].

Pentru HICS non-coagulopatică au fost utilizate acidul aminocaproic, acidul tranexamic și factorul VII activat recombinant [1, 4, 157]. Aplicarea medicamentelor hemostatice în HICS pare a reduce creșterea hematomului, în pofida utilizării diferitor definiții de creștere sau extindere a hemoragiei. Încă nu există nici un studiu care ar arăta că reducerea extinderii hematomului are un efect clinic benefic [1].

Terapia hemostatică acută cu factorul VII activat recombinant (Novoseven, Novo Nordisc) la 4 ore de la debutul HICS a confirmat efectul hemostatic și a redus creșterea hematomului, dar nu a îmbunătățit supraviețuirea sau rezultatele funcționale [9, 61, 63]. Astfel, utilizarea de rutină a factorului VII activat recombinat nu poate fi recomandată ca terapie hemostatică pentru toți pacienții cu HICS în primele 4 ore de la debut [9, 17, 61]. Într-o analiză de subgrup în studiul FAST, un efect potențial al factorului VII activat recombinant a fost observat la pacienții cu vârsta sub 70 de ani, volumul hematomului mai mic de 60 ml, HIV mai mică de 5 ml și timpul de la debut până la 2,5 ore [9, 47, 63, 172].

Așadar, tratamentul hemostatic în scopul evitării creșterii hematomului nu și-a dovedit utilitatea cu excepția corectării unor tulburări bine definite (hemofilie, deficit de trombocite sau a altor factori cu rol în procesul de coagulare) [1, 4, 8, 85, 173, 174].

Managementul hipertensiunii arteriale. HTA este asociată cu expansiunea hematomului și pronostic rezervat, dar un efect de cauzalitate evident nu a fost stabilit [3, 9, 25, 61, 63]. Ghidurile actuale recunosc insuficiența dovezilor și sugerează reducerea agresivă a TAS cu perfuzie intravenoasă continuă (labetalol, esmolol sau nicardipină) numai când TAS este >180 mm Hg sau TAM este >130 mm Hg [2-4, 25]. Se propune o reducere modestă: TAS <160 mm Hg sau a TAM <110 mm Hg [2, 3, 25]. În ultimul ghid al American Heart Association și American Stroke Association, publicat în anul 2015, pentru pacienții care prezintă HIC cu TAS în limitele 150-220 mm Hg și fără contraindicații pentru tratamentul acut al TA, scăderea acută a TAS sub 140 mm Hg este sigură [4]. Variabilitatea TAS și TAD, de asemenea, este un predictor puternic și independent de rezultat funcțional slab sau de deces, indiferent de nivelurile medii ale TA, și reprezintă o potențială abordare terapeutică [175, 176].

Studiul multicentric, prospectiv ATACH I a constatat că reducerea acută cu nicardipină intravenos a TA, inițiată în primele 6 ore de la debutul HICS supratentoriale, a fost bine tolerată,

posedă risc redus de expansiune a hematomului, de deteriorare neurologică și de mortalitate spitalicească [8, 9, 63]. Studiul ATACH II, studiu multicentric, randomizat, realizat pe 1280 de pacienți, evaluează tratamentul precoce, intensiv al HTA acute cu nicardipină intravenos (TAS ≤ 140 mm Hg) la pacienții cu HICS supratentoriale, inclusiv estimarea rezultatelor clinice și expansiunea hematomului. Tratamentul este inițiat în decurs de 3 ore de la debutul hemoragiei și continuat pentru următoarele 24 de ore. Studiul este în curs de desfășurare și va evalua eficacitatea, beneficiul terapeutic și siguranța tratamentului antihipertensiv acut la pacienții cu HICS privind calitatea vieții, expansiunea hematomului și efectele adverse [9, 177].

Datele studiului pilot, multicentric, deschis, orb, randomizat, controlat INTERACT I sugerează că reducerea intensivă a HTA (TAS 150-220 mm Hg) până la valorile TAS ≤ 140 mm Hg, inițiată în primele 6 ore de la debutul simptomelor la pacienții cu HICS, a redus creșterea hematomului și a fost bine tolerată [9, 47, 63, 102]. Studiul multicentric, prospectiv, deschis, randomizat, controlat INTERACT II [9, 47, 101, 116, 178-180] investighează posibilitatea reducerii mortalității și invalidității la pacienții cu HICS acute prin tratamentul precoce și intensiv al HTA, comparativ cu medicația standard [9, 47, 101, 178]. Studiul nu a constatat o reducere semnificativă a ratei rezultatului principal - deces sau invaliditate severă. Analiza scorului Rankin a constatat o îmbunătățire a rezultatelor funcționale cu scăderea intensivă a TA [47, 178].

Evaluarea stării neurologice și a complicațiilor postoperatorii la pacienții cu HICS cu diferite nivele de reducere intensivă preoperatorie a TA (între 120-140 mm Hg și între 140-180 mm Hg) vor fi raportate de studiul PATICH - studiu prospectiv, paralel, randomizat, orb pentru evaluator, în curs de realizare [181].

Managementul edemului cerebral și hipertensiunii intracraniene. Tratamentul hipertensiunii intracraniene începe cu măsuri generale - ridicarea capului la 30°, analgezie și sedare. Terapia mai agresivă pentru hipertensiunea intracraniană include diureză osmotică (manitol și soluții saline hipertone), drenajul lichidului cefalorahidian prin ventriculostomie, blocaje neuromusculare și hiperventilație controlată tranzitorie. Aceste proceduri pot fi combinate cu decompresie chirurgicală [2, 3, 25, 47, 59, 61].

Studiile clinice randomizate nu au reușit să demonstreze nici un beneficiu semnificativ al terapiei bolus cu manitol asupra fluxului sangvin cerebral, mortalității și rezultatelor funcționale în HICS [4, 23, 63], deși monitorizarea presiunii intracraniene este asociată cu rezultate funcționale mai bune [66].

Numai la pacienții cu GCS < 8 , cu semne de hernie, HIV semnificativă sau hidrocefalie se recomandă monitorizarea presiunii intracraniene (menținerea la nivelul 50-70 mm Hg). Cu

toate acestea, există date publicate limitate privind frecvența și managementul hipertensiunii intracraniene la pacienții cu HICS [2, 4].

Terapia anticonvulsivantă. Convulsiile apar la 4-8% dintre pacienții cu HICS și sunt mai frecvente la HICS lobare (superficiale): circa 4,2% cazuri apar în primele 24 de ore și circa 8,1% - în decurs de 1 lună de la debutul HICS [3, 9, 17]. Prezența convulsiilor la pacienții cu HIC este asociată cu creșterea complicațiilor în spital (fibrilație atrială, pneumonie), mortalitate mai mare și rezultate funcționale mai sărace la 3, 6 și 12 luni de urmărire, comparativ cu pacienții cu HIC fără convulsii [182].

Convulsiile clinice la pacienții cu HICS trebuie tratate cu remedii antiepileptice. Medicația inițială include benzodiazepine, urmate de fosfenitoină sau fenitoină. Dovezile pentru profilactica de rutină cu anticonvulsivante la toți pacienții cu HICS profunde lipsesc, dar este opțională pentru hematoamele lobare cu risc mai mare pentru convulsii [2, 23, 59, 61, 63, 182]. Electroencefalografia permanentă (monitoringul video EEG) trebuie luată în considerație pentru pacienții cu HICS și nivel redus de conștiență [2, 4, 61, 63, 183].

Profilaxia trombozei venoase profunde. Incidența tromboembolismului venos simptomatic la pacienții cu HIC este cuprinsă între 0,5% și 13%, iar cea a emboliei pulmonare între 0,7% și 5% [61, 184]. Dispozitive de compresie secvențială pneumatică intermitentă sunt indicate pentru pacienții cu HICS în scopul profilaxiei trombozei venoase profunde [184]. După oprirea hemoragiei intracraniene și peste 3-4 zile de la debutul HICS este administrată heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată pentru prevenirea trombozei venoase profunde la pacienții cu hemiplegie [2-4, 17, 59, 63, 184].

Controlul glicemic. Hiperglicemia inițială și creșterea nivelului de glicemie în primele 24 de ore de la debutul HIC agravează leziunile ischemice cerebrale, este asociată cu creșterea mortalității în primele 30 de zile după HIC și ratelor mai sărace de recuperare precoce [4, 9, 66, 116, 185-187]. Reducerea valorilor glucozei după HIC sunt asociate cu un risc scăzut de expansiune a hematomului și de rezultat slab, sugerând că controlul precoce al glicemiei poate îmbunătăți rezultatele [4, 60, 185-187]. Cu toate acestea, obiectivele controlului glicemic sunt neclare, este puțin probabil ca rezultatele la pacienții cu HIC să se îmbunătățească prin simpla scădere intensă a nivelului de glucoză. Există tot mai multe dovezi că controlul glicemic „sporit” (<2,8 mmol/l sau <50 mg/dL) cu perfuzie de insulină poate fi asociat cu o concentrație extrem de scăzută cerebrală de glucoză extracelulară după lezarea cerebrală [4, 9, 185, 186]. Până nu vor fi disponibile date suplimentare, nivelurile de glucoză sistemice nu ar trebui să fie tratate în faza acută după HIC dacă glicemia nu este >10,0 mmol / l (>180 mg/dl) [9, 185].

Neuroprotecția. Administrarea agenților neuroprotectori are influență favorabilă asupra cascadei de evenimente biochimice, provocată de AVC ischemic sau hemoragic, care duce la moartea celulelor [63]. Un număr mic de studii au examinat strategia administrării neuroprotectorilor (minociclina și deferoxamina cu efecte antioxidante, antiinflamatorii, antibiotice și de inhibiție a metaloproteinazelor matriceale) în HICS [188, 189].

Hipotermia a fost studiată ca o strategie neuroprotectoare de AVC ischemic și hemoragic. Un studiu pilot de hipotermie terapeutică la pacienții cu HICS a sugerat o reducere a edemului și inflamației perihematomale [4, 63].

Mai multe studii clinice finalizate nu au găsit nici un beneficiu la pacienții cu HICS tratați cu NXY-059, manitol, glicerol, galvestinel și citicolin [4, 47, 63, 188, 190].

Tratamentul chirurgical al hematomului intracerebral spontan. În general, tehnicile chirurgicale folosite în evacuarea HICS pot fi divizate în câteva grupuri [2, 49, 50, 71, 157, 191]:

1. *Evacuarea prin craniotomie.*
2. *Evacuarea prin endoscopie* - o tehnică avansată care cuprinde, concomitent cu neuroendoscopul, monitorizarea presiunii intracraniene, microscop operator și instrumentar microchirurgical sofisticat, aparat Laser și aparatură de liză prin ultrasunete a cheagurilor și aspirație.

Abordarea supraorbitală printr-o incizie a sprâncenei a fost folosită de mai mulți ani pentru diverse entități patologice intracraniene. Dye și colaboratorii [86] pentru prima dată au publicat în 2012 aplicarea acestui abord pentru evacuarea endoscopică a HICS [86]. Aplicarea frezei de trepan a osului supraorbital, lateral de sinusul frontal, prin incizia marginii superioare a sprâncenei cu ghidare stereotaxică, chirurgul introduce tubul endoscopului de-a lungul axei lungi a hematomului și o fixează. Ulterior, aplicarea aspirației permite eliminarea până la 75-85% din volumul preoperatoriu al hematomului [86]. Această tehnică minim invazivă este o alternativă fezabilă pentru alte mijloace de evacuare a HICS. Metoda este destinată pentru hematoamele ganglionilor bazali anteriori, care, de obicei, au o formă alungită, ovoidală. Abordarea permite o traiectorie optimă pe axul longitudinal al hematomului, ceea ce face posibilă evacuarea aproape în totalitate a cheagului cu o singură trecere a tubului endoscopic, minimizând teoretic leziunea creierului normal [86].

Alte abordări endoscopice includ abordarea girusului frontal mediu, care utilizează o gaură pe sutura coronală pentru hemoragiile ganglionilor bazali anteriori mai mult de formă sferică. Gaura parieto-occipitală este creată pentru a trata ganglionii bazali posteriori și hemoragiile talamice. În cazurile cu hemoragii lobare superficiale, folosim o gaură direct

peste hematoma la locul unde leziunea este cel mai aproape de suprafață. Pentru fiecare dintre aceste abordări tehnica globală rămâne aceeași - folosirea imaginii de orientare și 2 puncte specifice de aspirație [86].

3. *Evacuare stereotaxică* - o tehnică perfectă de ghidaj, folosind un cadru stereotaxic, localizare directă a hematomului și calculul computerizat al traseului pentru accesarea cheagului prin intermediul canulei sau cateterului și aspirarea după o liză a cheagurilor prin ultrasunete sau irigare cu agenți fibrinolitici (streptokinază, urokinază, APT recombinant etc.), acțiune repetată sub control CT [2, 48, 191-193].
4. *Puncția și aspirația cu tromboliză locală* a hematomului la pacienții cu HICS, bazată pe CT [52, 157, 194-197]. Unul dintre avantajele tehnicii este posibilitatea, pentru un neurochirurg cu experiență, finalizării procedurii în decurs de 10 minute cu aplicarea anesteziei locale în departamentul de urgență și bazându-se pe un studiu CT obișnuit [198]. În plus, sistemul de navigare pentru efectuarea puncției și drenajului HIC este integrat în mașina angiografică și folosit pentru 1) planificarea căii acului în baza scanării CT, 2) înaintarea cateterului cu ghidaj fluoroscopic în timp real și 3) confirmarea rezultatelor bazată pe un CT postprocedural [199].

Eficiența tratamentului chirurgical. Tratamentul chirurgical al HICS este una dintre cele mai controversate probleme în neurochirurgie. Mai mult, până în prezent, sunt încă insuficiente studiile de tratament chirurgical minim invaziv a pacienților cu HICS. Luarea deciziilor pentru pacienții cu HICS rămâne problematică. Rezultatele în acest grup de pacienți sunt, în general, slabe, pronosticul este, adesea, nesigur și strategiile de tratament oferă beneficii limitate [2, 7, 10, 11, 39, 200].

Majoritatea studiilor randomizate timpurii nu au putut demonstra nici un avantaj a intervenției chirurgicale în HICS supratentoriale, comparativ cu cel mai bun tratament medicamentos [4, 11, 46, 201, 202]. În anul 2000, o meta-analiză a constatat doar o tendință de îmbunătățire a rezultatului chirurgical, comparativ cu tratamentul medicamentos, la pacienții cu realizarea precoce a intervenției [203].

Rolul evacuării chirurgicale a hematoamelor profunde sau ganglionare, de asemenea, rămâne controversat [8, 25, 26, 59, 201, 204]. În general, pacienții cu comă profundă (GCS <4) sunt considerați candidați chirurgicali cu pronostic sumbru, indiferent de modalitatea de tratament. Conform rezultatelor studiilor anterioare, hematoamele profunde și mici (<10 cm³) sunt rareori evacuate [8, 59]. Cu toate acestea, evacuarea chirurgicală a HICS este indicată cât mai devreme posibil pentru pacienții cu hemoragii în fosa posterioară și diametrul maxim mai

mare de 3 cm, care se agravează clinic sau comprimă trunchiul cerebral sau prezintă hidrocefalie prin obstrucție ventriculară [2, 8, 59].

Necesitatea obținerii unor dovezi puternice în susținerea procesului de luare a deciziei clinice a condus la inițierea studiului STICH (Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage), cel mai mare studiu prospectiv, randomizat, controlat și comparativ, cel mai larg citat și relevant studiu, care a fost realizat pe 1033 de pacienți primari cu HICS supratentoriale în 83 de centre din 27 de țări. În 2005 au fost publicate rezultatele acestui studiu [8, 21, 47], care nu au arătat nici un beneficiu a evacuării chirurgicale comparativ cu managementul medical. După 6 luni de urmărire, 26% dintre pacienții din grupul tratat chirurgical precoce, comparativ cu 24% dintre pacienții din grupul de tratament inițial medicamentos, au avut un rezultat favorabil. Astfel, rezultatele studiului au indicat că evacuarea chirurgicală nu este benefică în tratamentul HICS supratentoriale. Totuși, în acest studiu mai puțin de 25% din intervențiile chirurgicale au fost minim invazive [4, 6, 21, 47, 205].

În analiza de subgrup, pacienții cu hematoame lobare superficiale (<1 cm de la cortex) și fără HIV mult mai probabil puteau avea un rezultat favorabil în managementul chirurgical, comparativ cu HICS profunde. Circa 49% dintre pacienții tratați chirurgical aveau rezultate pozitive, comparativ cu 37% în lotul tratat medicamentos. Acest grup de participanți a fost ținta studiului STICH II [2, 8, 41, 205-207].

Conform opiniei mai multor autori, rezultatele studiului STICH au avut un impact semnificativ asupra managementului HICS supratentoriale. După publicarea acestui studiu, evacuarea chirurgicală a HICS supratentoriale a devenit mai puțin frecventă în mai multe centre [208]. Alți savanți nu au constatat modificări în rata de tratament chirurgical a acestui grup de hemoragii. În SUA, rata intervențiilor chirurgicale de evacuare a HICS a rămas stabilă în primul deceniu al secolului XXI [209]. Totodată, este necesar de luat în vedere variațiile marcate în managementul internațional al HICS, cu rate chirurgicale care variază de la 2% în Ungaria până la 28% în Marea Britanie și 74% în Lituania [38].

Scopul studiului STICH II, studiu multicentric, internațional (78 de centre din 27 de țări), prospectiv, randomizat, a fost de a stabili beneficiile și riscurile evacuării chirurgicale precoce (în 12 ore de la randomizare) a hematomului (10-100 ml) la 601 pacienți cu HICS lobare superficiale (sub 1 cm de la cortex), fără HIV, comparativ cu cel mai bun tratament medical combinat cu chirurgia amânată doar în cazul necesității acesteia [21, 85, 205-207, 210]. În pofida unor dificultăți organizatorice [211], rezultatele studiului STICH II confirmă că intervenția chirurgicală precoce nu crește rata de deces sau de invaliditate la 6 luni și poate avea un avantaj

mic, dar relevant clinic de supraviețuire pentru pacienții cu HICS superficială și fără HIV. Pacienții care au beneficiat cel mai mult aveau GCS între 9 și 12 [4, 6, 47, 205, 211, 212].

Au existat și alte studii [21, 206] sau meta-analize [203] care au confirmat beneficiile intervenției chirurgicale pentru HICS superficiale în comparație cu tratamentul medicamentos.

În general, nici un studiu randomizat nu a demonstrat superioritatea managementului medical sau a craniotomiei în evacuarea hematomului [6, 11, 132, 201]. Absența beneficiilor poate apărea din mai multe cauze, inclusiv evacuarea precoce sau tardivă a hematomului, riscurile și stresul adăugat de chirurgie care sunt mai mari decât beneficiile teoretice de evacuare a hematomului, adevărata lipsă a beneficiului de îndepărtare a hematomului din cauza extinderii în parenchimul cerebral [132]. Mai mult, toate HICS supratentoriale au fost considerate o singură entitate. Nu este exclus, că gestionarea HICS supratentoriale este diferită în funcție de localizare, accesibilitatea chirurgicală și funcționalitatea regiunii respective [132]. Unii autori consideră că prejudiciul cauzat de operație la pacienții cu HICS supratentoriale depășește beneficiul de îndepărtare a hematomului, iar decompresia cu păstrarea integrității creierului poate fi o tehnică terapeutică mai bună în acest grup de pacienți [158].

Așadar, rolul intervenției neurochirurgicale, comparativ cu tratamentul medicamentos, a pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale, este controversat, incert, pe larg discutat și practica continuă să fie aleatorie, la decizia chirurgului [25, 26, 37-39, 200, 213, 214]. Majoritatea pacienților cu HICS supratentorială puțin probabil pot beneficia de intervențiile chirurgicale. Craniotomia convențională este utilă în evacuarea hematomului la pacienții cu GCS 4-8 la internare, cu hemoragii superficiale [16] și cu hemoragii de volum mare [2, 158, 215].

Rezultatele care nu au arătat nici un beneficiu al tratamentului chirurgical, comparativ cu tratamentul medicamentos, în HICS supratentoriale au determinat la mulți specialiști o atitudine extrem de conservatoare și aplicarea criteriilor de selecție mult mai rigide pentru intervenția chirurgicală la acest grup de pacienți [7, 43, 44]. Probabilitatea tratamentului chirurgical la un pacient cu HICS supratentorială variază de la 3% până la 50% [22].

Tratamentele concepute pentru evitarea sau atenuarea precoce a expansiunii hemoragiei, edemului cerebral, deplasării structurilor medii, ischemiei cerebrale și hidrocefaliei nu s-au dovedit utile. Eșecul craniotomiei pentru îmbunătățirea rezultatelor (lipsa ameliorării supraviețuirii și/sau rezultatelor funcționale) pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale [132], a condus la dezvoltarea tehnicilor minim invazive. În ultimii 20 de ani, tehnicile chirurgiei minim invazive, inclusiv chirurgia endoscopică și aspirația stereotaxică, au fost utilizate pe scară largă în tratamentul pacienților cu HICS supratentorială [11, 35, 48, 63, 92].

Avantajele evacuării hematomului prin metode minim invazive, comparativ cu craniotomia convențională, includ 1) efectuarea mult mai precoce decât în tratamentul chirurgical standard, 2) reducerea timpului de operație, 3) posibilitatea de performanță cu anestezie locală și 4) traumatisme tisulare reduse, în special pentru leziunile profunde [47, 59, 216]. Pe de altă parte, reducerea expunerii chirurgicale, incapacitatea tratamentului leziunilor structurale (malformații arterio-venoase, aneurisme), potențialul de re-sângerare la administrarea agenților fibrinolitici, riscul crescut de infectare în aplicarea îndelungată a cateterelor, sunt limitările acestei abordări [59].

Diferite opțiuni chirurgicale în tratamentul HICS supratentoriale au fost evaluate și considerate sigure: craniotomia deschisă [47], aspirația stereotaxică fără cadran [47, 136, 193, 217] sau evacuarea endoscopică [47, 49, 50, 85, 218-220] cu sau fără tromboliză. Un studiu randomizat [221] a comparat aceste trei tehnici pentru hemoragia ganglionilor bazali. Nouăzeci de pacienți au fost repartizați în mod aleatoriu în trei grupe: 30 de pacienți au suferit o intervenție chirurgicală endoscopică, 30 de pacienți - aspirație stereotaxică și 30 de pacienți - craniotomie. Aspirația stereotaxică necesită un interval de timp semnificativ mai mare înainte de intervenția chirurgicală, comparativ cu alte tehnici ($p < 0,001$). Grupul cu craniotomie a avut cel mai lung timp operator ($p < 0,001$) și cea mai mare pierdere de sânge ($p < 0,001$). Chirurgia endoscopică a avut cea mai mare rată de evacuare a hematomului ($p < 0,01$). Rata mortalității la 3 luni după tratament nu se deosebea semnificativ: 0% în grupul de chirurgie endoscopică, 6,7% în grupul de aspirație stereotaxică și 13,3% în grupul de craniotomie. Rata de complicații a fost de 3,3% în grupul de chirurgie endoscopică, 10% în grupul de aspirație stereotaxică și 16,6% în grupul de craniotomie. Complicațiile majore au fost re-sângerarea și infecția. Cu toate acestea, independența funcțională și scorul Barthel au fost semnificativ mai bune în grupul de chirurgie endoscopică, comparativ cu grupul de craniotomie. Savanții au concluzionat că ambele, aspirația stereotaxică și chirurgia endoscopică, sunt proceduri eficiente cu rate de complicații și de mortalitate scăzute. Cu toate acestea, evacuarea întârziată prin aspirație stereotaxică a fost un dezavantaj, comparativ cu chirurgia endoscopică [221].

O meta-analiză a 10 studii clinice [22], publicată în 2011, a evaluat eficiența tratamentului chirurgical (craniotomie, aspirație stereotaxică și evacuarea endoscopică) în 72 de ore de la debut plus managementul medical de rutină, comparativ cu tratamentul medical de rutină. Rezultatul primar a fost decesul sau dependența de ajutorul altor persoane pentru activitățile de zi cu zi. Această meta-analiză a fost primul studiu care a demonstrat că intervenția chirurgicală este mai eficientă în reducerea șanselor de deces decât managementul medical [22].

Altă meta-analiză, publicată în 2011, a estimat 18 studii prospective, randomizate, realizate în perioada 1960-2010, privind tratamentul chirurgical (aspirație simplă, craniotomie deschisă, decompresie și îndepărtarea hematomului, tratament fibrinolitic, chirurgie stereotaxică cu tratament fibrinolitic, chirurgie neuroendoscopică cu tratament fibrinolitic și eliminarea endoscopică stereotaxică), comparativ cu tratamentul medical, a HICS supratentoriale a concluzionat că nu a fost nici o diferență semnificativă în morbiditate sau mortalitate între cele 2 opțiuni de tratament [222]. Însă, analiza de subgrup a arătat că s-au ameliorat semnificativ rezultatele tratamentului chirurgical, comparativ cu tratamentul medicamentos, la pacienții cu volumul hematomului mai mare de 40 ml, operați în 24 de ore de la prezentare și cu GCS inițial mai mare sau egal cu 6 [222]. Cu toate acestea, studiile analizate în meta-analiză nu sunt suficiente pentru a propune cel mai bun tip de tratament chirurgical [222].

Impactul scorului GCS în beneficiul intervențiilor chirurgicale minim invazive poate fi strâns legat de volumul HICS supratentoriale. Cu un scor GCS ≥ 4 , selectarea tratamentului la pacienții cu HICS supratentoriale este, în mare parte, controversat [223]. Cu scorul GCS 13-15 nu a existat nici o diferență în mortalitate între tratamentele medicamentos și chirurgical. Cu scorul GCS 9-12 și volumul hematomului sub 30 ml, rata mortalității după intervențiile chirurgicale minim invazive a fost mai mică, comparativ cu tratamentul medicamentos [224]. Cu scorul GCS 3-12 și volumul hematomului sub 30 ml, rata de mortalitate este mai mică după tratamentul medicamentos [224]. Totodată, volumul hematomului nu poate fi unicul indicator de selectare a pacienților pentru intervenții chirurgicale minim invazive sau alte opțiuni de tratament [133].

O analiză sistematică, publicată în 2012, a raportat că pacienții cu HICS supratentorială pot beneficia mai mult de la intervențiile chirurgicale minim invazive, comparativ cu alte opțiuni de tratament, inclusiv craniotomie și tratament medicamentos [62]. Studiul a descris caracteristicile candidaților care vor beneficia, cel mai probabil, de la intervențiile chirurgicale minim invazive: pacienții de ambele sexe cu vârsta în limitele 30-80 de ani și hematoame superficiale, GCS ≥ 9 , volumul hematomului între 25 și 40 de ml, în primele 72 de ore de la debutul simptomelor [62]. Deși există puține studii, autorii consideră că pacienților în vârstă de la 18 până la 30 de ani trebuie recomandat tratament medicamentos [62].

O meta-analiză recentă, publicată în 2014, care a evaluat 18 studii randomizate controlate cu 3616 pacienți cu HICS supratentoriale, a constatat rezultate semnificativ mai bune (reducerea mortalității și dependenței) după chirurgia minim invazivă, comparativ cu tratamentul medical, pentru grupul general de HICS supratentoriale, subgrupul de HIC profunde și subgrupul

de HIC putaminale. Craniotomia, comparativ cu tratamentul medical, nu a avut rezultate semnificativ mai bune în aceste loturi de pacienți [225].

Cu toate acestea, perioada patofiziologică pentru efectuarea eficientă a tratamentului prin metode minim invazive rămâne a fi elucidat. Conform datelor unui studiu experimental, având în vedere modificările fiziopatologice din jurul hematomului, fereastra de timp optimă pentru efectuarea puncției stereotactice minim invazive în scopul evacuării HIC ar putea fi în perioada 6-12 ore de la debutul hemoragiei [226].

Evacuare endoscopică a HICS cu ghidarea imaginii nu este o tehnică nouă [223]. În 1989, Auer și colaboratorii [46] a publicat un studiu randomizat, controlat care a inclus 100 de pacienți cu HICS supratentoriale (subcorticale, talamice și putamenale) cu volumul hematomului mai mare de 10 cm³. Autorii au comparat 50 de pacienți în vârstă de 30-80 de ani care au suferit evacuare endoscopică ghidată ultrasonografic cu 50 de pacienți care au administrat tratament medicamentos. Tratamentul a fost inițiat în termen de 48 de ore de la hemoragie. Evaluarea rezultatelor a fost efectuată după 6 luni. Rezultatele studiului susțin evacuarea endoscopică, deoarece grupul tratat chirurgical avea o rată de mortalitate semnificativ mai mică (42% și 70%, respectiv; $p < 0,05$) și rezultate funcționale (fără deficit sau doar un deficit minim) semnificativ mai bune (40% și 25%, respectiv; $p < 0,01$), comparativ cu grupul tratat medical [46].

Un alt studiu randomizat, controlat, realizat într-un singur centru a demonstrat că evacuarea endoscopică cu ghidaj stereotaxic a HICS, comparativ cu cel mai bun management medical, este fezabilă și sigură, cu risc minim de agravare clinică sau expansiune a hemoragiei. Reducerea medie a volumului hematomului a fost de $80 \pm 13\%$ în grupul de tratament endoscopic, iar în grupul de tratament medical a fost constatată o extindere a hematomului de $78 \pm 142\%$. Ratele de re-sângerare și de agravare clinică au fost similare în ambele grupuri, iar ratele de mortalitate la 90 de zile au fost de 20% în grupul de tratament endoscopic și 50% în grupul de tratament medical [223].

Rapoartele recente au arătat că evacuarea endoscopică a HICS este sigură și eficientă și poate avea unele avantaje față de craniotomia tradițională [49, 161, 221]. Cu toate acestea, dovezile din studiile controlate lipsesc și, în conformitate cu ghidurile privind managementul HICS, eficacitatea de evacuare minim invazivă a HICS prin metoda endoscopică, cu sau fără utilizarea trombolizei, este încă incertă și tehnica este considerată experimentală [2].

Totodată, studiile retrospective, non-randomizate și pe număr mic de pacienți (43-68 de pacienți), au constatat că evacuarea asistată endoscopic a HICS supratentoriale este sigură, eficientă, cu rezultate bune clinice, radiologice și funcționale. Ratele de re-sângerare (0-1,5%), morbiditate (4,4%) și mortalitate (4,3-5,9%) sunt mai mici [161, 227], comparativ cu metoda

tradițională de craniotomie: mortalitatea - 13,3%, rata de re-sângerare - 10% [221], raportate în literatura de specialitate. Rata de evacuare a hematomului a fost de 93% în total, 96% în grupul de hemoragii putaminale, 86% în grupul de hemoragii talamice și 98% în grupul de hemoragii subcorticale. Timpul mediu de la debutul HIC până la intervenția chirurgicală a fost de 5,8 ore, timpul mediu al intervenției chirurgicale a fost de 85 minute și pierderea medie de sânge a fost de 56 ml. Studiul a confirmat că evacuarea precoce (în 12 ore de la debutul AVC, inclusiv 84% - în 4 ore) și completă a HICS poate ameliora rezultatele la pacienții selectați. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea acestei metode trebuie investigată în cadrul unui studiu mare, prospectiv și randomizat [161, 227].

Un studiu mai recent, a introdus un scor pentru hemoragiile în ganglionii bazali și a evaluat puterea de predicție în tratamentul endoscopic versus tratamentul medicamentos la 226 de pacienți. Autorii au ajuns la concluzia că o modificare medie a scorului HIC de la 2 la 4 favorizează chirurgia endoscopică pentru îmbunătățirea funcției sau reducerea mortalității [228].

Chirurgia neuroendoscopică cu evacuarea hematomului prin utilizarea canulei multifuncționale la pacienții cu HICS, comparativ cu craniotomia convențională, este sigură și fezabilă, îmbunătățește rata de evacuare a hematomului, reduce mortalitatea, rata de re-sângerare și poate promova recuperarea precoce [161]. Metoda poate juca un rol crucial în tratamentul HICS la etapa hiperacută [161].

Totuși, este dificil de comparat direct morbiditatea, mortalitatea și rezultatele funcționale între diferite studii din cauza diferențelor în selectarea pacienților, timpul de realizare și tehnica intervenției, îngrijirea perioperatorie [227].

Așadar, în comparație cu alte metode chirurgicale, chirurgia endoscopică prezintă următoarele avantaje: 1) evacuarea hematomului se realizează în condiții de vizibilitate directă de neurochirurghi, este mult mai ușor de a detecta sângerarea, astfel încât riscul de re-sângerare post-operatorie este mai mic; 2) rata de evacuare a hematoamelor este mai mare, deoarece este o viziune mai largă; 3) reduce rețracția creierului și leziunea țesutului cerebral; 4) timpul intervenției este mai scurt [159].

Aspirația stereotaxică a hematomului cu aplicarea fibrinolizei locale este similară cu aspirația endoscopică, însă rezoluția cheagului este sporită de trombolitice. În ultimii ani, entuziasmul pentru aspirația endoscopică a scăzut, în lumina datelor care arată rezultate favorabile cu instilarea locală de agenți fibrinolitici în nucleul hematomului pentru tromboliza cheagului (streptokinaza, urokinaza, APT recombinant [156, 192]).

O revizuire sistematică și meta-analiză a comparat aspirația stereotaxică cu liza cheagurilor și managementul medical a HICS supratentoriale. Studiul nu a constatat nici un

rezultat semnificativ între aceste metode, deși a favorizat evacuarea stereotactică, care reduce ne semnificativ riscul relativ pentru deces, însă prezintă o tendință mai bună a calității și șansei de supraviețuire, îndeosebi pentru hematoamele cu volumul ≤ 50 ml. Cu toate acestea, concluzii ferme pot fi obținute doar în studii multicentrice, controlate, prospective și randomizate [193].

Aspirația stereotactică fără cadran de orientare prin puncție cu ac sau cu cateter și terapia fibrinolică (tromboliză) ulterioară pentru tratamentul HICS supratentoriale este o procedură simplă și sigură, cu reducerea volumului hematomului, ameliorarea neurologică precoce (reducerea scorului NIHSS) și micșorarea ratelor de re-sângerare și mortalitate [35, 52, 229].

În general, rata rezultatelor bune (scorul GOS >3) la pacienții cu aspirație stereotactică a HICS variază între 20,3% și 55,6% [52, 202, 229].

Evacuarea prin "keyhole" minicraniotomie cu ghidarea CT a imaginii, folosind tehnici microchirurgicale, a fost descrisă de mai mulți autori. Procedura chirurgicală poate fi efectuată la orice centru neurochirurgical cu infrastructură neurochirurgicală de bază, fără instrumente costisitoare [230, 231]. Barlas și colaboratorii au raportat o reducere medie a volumului hematomului cu 97,5% (interval 92,9-100%) și o îmbunătățire semnificativă radiologică, funcțională și clinică [230]. Evacuarea microchirurgicală este o tehnică minim invazivă, are avantajul îndepărtării imediate și aproape complete a hematomului, dar are nevoie de o mai mare expunere corticală și re tracție a creierului decât tehnicile endoscopice [86, 231].

Kim și colaboratorii [232] au randomizat 387 de pacienți cu HICS și hematoame relativ mici (<30 cm) ale ganglionilor bazali sau talamice la evacuare stereotactic ghidată ($n=204$, grupul A) sau tratament medicamentos ($n=183$, grupul B). Valoarea medie a volumului hematomului a fost de 23,1 ml. După 6 luni de urmărire, valoarea medie a scorului indicelui Barthel modificat a fost de 90,9 în grupul A și 62,4 în grupul B ($p<0,05$), iar scorul mediu al scalei Rankin modificate a fost de 1,2 în grupul A și 3,0 în grupul B ($p<0,05$). Pacienții cu evacuare ghidată stereotactic au avut rezultate clinice și funcție motorie mai bune. Nu s-a observat nici o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește ratele de mortalitate [232].

Managementul chirurgical convențional are nevoie de timp pentru a produce o decompresie eficientă, chiar și într-un caz de urgență. Începând cu anul 2000, în practica clinică a fost implementată o tehnică de puncție și aspirație a hematomului la pacienții cu HICS, bazată pe CT [52, 194-196].

Puncția și aspirația stereotactică minim invazivă cu tromboliză în HIC acută eficient elimină hematomul, reduce hidrocefalia, hipertensiunea intracraniană și citotoxicitatea trombinei sangvine. Lichidul pentru lavaj scade nivelul substanțelor citotoxice. În HIC subacută, metoda reduce neurotoxicitatea hemoglobinei și produselor sale de descompunere. Tehnica este

caracterizată prin simplitate, nu este limitată de echipament și este mai economică decât alte operațiuni. Puncția nu deteriorează semnificativ creierul și accelerează recuperarea funcției cerebrale. Nu este necesară deschiderea craniului și utilizarea anesteziei generale, iar incidența infecțiilor este redusă [48, 90].

Puncția și aspirația hematomului au fost aplicate inițial în tratarea pacienților cu HICS cu volumul hematomului mai mare sau egal cu 40 ml [194, 196]. Studiile au demonstrat că până la 80% din hematoame devin cheag dens în câteva ore după HICS și aspirația minim invazivă cu tratament fibrinolitic ulterior necesită zile pentru evacuare [195]. Aceste fapte au redus mult perioada de punere în aplicare a acestei tehnici în tratamentul pacienților cu HICS masivă (volumul >50 ml). Aspirația minim invazivă poate fi eficace pentru pacienții cu HICS masivă și poate fi o metodă promițătoare. Cu toate acestea, un pronostic rezervat și o mortalitate foarte mare au fost constatate la pacienții cu volumul hematomului mai mare de 80 ml [195]. Unii autori au folosit calitatea și promptitudinea acestei tehnici pentru a reduce hipertensiunea intracraniană severă la pacienții cu HICS masivă în stadiul foarte timpuriu prin drenarea unei porțiuni a hematomului lichid în scopul ameliorării daunelor secundare cauzate direct de efectul de masă. Aceasta a fost urmată de o intervenție chirurgicală deschisă pentru a elimina cheagul dens și a obține obiectivul de decompresie promptă și completă [198].

Pacienții cu HICS supratentoriale masive (≥ 70 ml) pot beneficia inițial de puncție cu aspirația hematomului, bazată pe CT, în departamentul de urgență cu evacuarea ulterioară prin craniotomie [198]. În acest studiu, rata precoce de re-sângerare a fost de 13,9% pentru lotul general de studiu și toți pacienții cu re-sângerare au murit în perioada de urmărire [198]. Cu toate acestea, semnificația statistică între grupuri nu a fost atinsă. Meningita este o altă complicație frecventă, asociată cu intervenția chirurgicală. Datele acestui studiu nu indică o rată ridicată de meningită. Astfel, puncția hematomului, urmată de intervenția chirurgicală nu crește riscul infecțiilor intracraniene dacă protocoalele tehnicilor de aseptică sunt realizate cu strictețe. Intervenția chirurgicală combinată poate scurta dramatic durata herniei la acești pacienți și, prin aceasta, poate produce un rezultat mai bun pe un termen mai lung [198].

Un studiu clinic multicentric randomizat efectuat în China a demonstrat o rată de supraviețuire dependentă a pacienților în grupul de craniopuncție (40,9%) semnificativ mai mică decât în grupul de tratament medicamentos (63%) [194, 196]. Autorii concluzionează că tehnica minim invazivă de craniopuncție (o procedură modificată de aspirație stereotaxică) poate îmbunătăți semnificativ rezultatele funcționale la pacienții cu HICS supratentoriale mici (în ganglionii bazali). Această tehnică a fost raportată ca fiind sigură și practică în tratamentul HICS [48, 194, 196, 197]. Mai mult, numărul mediu de CT a hematomului poate prezice

eficiența craniopuncturii minim invazive la pacienții cu HIC în ganglionii bazali. La pacienții cu implicare ventriculară, vârful acului pentru puncție trebuie plasat aproape de ruptura în ventriculul și nu în centrul hematomului, pentru a facilita eliminarea postoperatorie a lichidului cefalorahidian [197].

Un alt studiu clinic, multicentric, randomizat, controlat a confirmat siguranța craniopuncturii combinate cu perfuzie de urokinază în tratamentul HICS ale ganglionilor bazali și volumul hematomului de 30-80 ml. Metoda ar putea reduce rata de re-sângerare și rata de mortalitate de 90 de zile [233].

Alte studii recente, de asemenea, sugerează că există avantaje ale puncției și aspirației stereotactice minim invazive cu tromboliză, comparativ cu craniotomia convențională, nu numai în traumatizare și siguranță, dar și în reducerea complicațiilor postoperatorii (infecții pulmonare, hemoragie a tractului digestiv, epilepsie, deces), tendință spre rezultate mai bune pe termen scurt și pe termen lung [48, 90].

Cu toate acestea, unii cercetători consideră că procedeele minim invazive nu pot elimina complet hematomul, comparativ cu craniotomia convențională, ca urmare a reducerii expunerii chirurgicale, riscului potențial de re-sângerare și de infecții [59].

O meta-analiză a literaturii de specialitate a comparat eficiența tratamentului minim invaziv prin puncție stereotactică cu craniotomia convențională la pacienții cu HICS acută [48, 234]. Comparativ cu craniotomia convențională, avantajul puncției stereotactice a fost nu numai pe termen scurt (lezarea, securitatea, mortalitatea), dar era fezabilă și avea o tendință de ameliorare a rezultatelor pe termen lung (scala GOS, indexul Barthel, scala Rankin modificată) [48, 234]. Principalele constatări ale acestui studiu au fost următoarele: 1) aspirația stereotactică a scăzut semnificativ riscul decesului sau dependenței la pacienții cu HIC primară, 2) nu a fost constatată diferență semnificativă a riscului total de complicații între grupurile cu aspirație stereotactică sau tratament prin craniotomie, 3) riscul relativ al resângerării a fost redus semnificativ la pacienții tratați cu aspirație stereotactică, comparativ cu craniotomia, 4) aspirația stereotactică poate reduce semnificativ riscul de deces/dependență, moartea și hemoragia gastrointestinală, comparativ cu craniotomia deschisă convențională [48].

O meta-analiză a 13 studii prospective, randomizate, controlate de tratament chirurgical (craniotomie, evacuare endoscopică sau aspirație stereotactică), comparativ cu tratament medicamentos, a demonstrat o reducere semnificativă a mortalității și morbidității [1, 22]. Alte 14 studii recent publicate au relevat de asemenea importanța intervențiilor chirurgicale minim invazive [1, 194, 196]. O meta-analiză largă a strategiilor de tratament chirurgical pentru HIC a concluzionat că o intervenție chirurgicală ar putea fi benefică la pacienții supuși unei intervenții

chirurgicale precoce (în termen de 8 ore), cu hemoragii de dimensiuni moderate (20-50 cm³), cu vârsta moderată (50-69 de ani) și cu deficit clinic moderat-sever (GCS 9-12) [45]. Cu toate acestea, dovezile nu au fost foarte robuste, iar unele studii recente relatează noi opinii pe această temă [232, 234].

O serie de studii clinice din ultimii ani sugerează că reducerea minim invazivă a cheagului joacă un rol important în limitarea edemului cerebral, reducerea prejudiciilor neuronale și severității deficitelor neurologice după HICS [45, 91, 235]. Mai mult, se pare că există o asociere puternică între reducerea volumului hematomului și reducerea volumului edemului, cum ar fi de așteptat conform conceptului de "hemotoxicitate" postulat de unii cercetători [90, 91].

Monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie (Intraoperative Neurophysiological Monitoring) utilizată în prezent în majoritatea centrelor de neurochirurgie contribuie de asemenea la minimalizarea morbidității neurologice în urma manipulațiilor neurochirurgicale [236]. Scopul monitoringului este de a identifica modificările cerebrale, medulare și a funcției nervilor periferici înainte ca aceste structuri să sufere leziuni ireversibile [236]. Monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie este de asemenea eficientă în localizarea structurilor anatomice, inclusiv nervi periferici și cortexul senzomotor, ceea ce poate ghida neurochirurgul în timpul intervenției neurochirurgicale [236].

Așadar, abordarea minim invazivă pentru evacuarea hematomului a fost bine documentată pentru a fi o practică în condiții de siguranță. O rată crescută a lizei cheagului poate fi realizată cu o combinație de abordări mecanice și farmaceutice [45, 237]. Liza cu APT și drenajul hematomului cu o reducere a efectului de masă poate fi realizată rapid și în condiții de siguranță prin utilizarea sonotrombolizei - o tehnică nouă în faza incipientă - cu aplicarea drenajului stereotaxic și cateterelor ultrasonice [191, 238].

La pacienții, care au suferit intervenții chirurgicale minim invazive în primele 72 de ore de la debut, rezultatele primare sunt semnificativ mai bune, comparativ cu alte opțiuni de tratament. Mai mult decât atât, aspirația stereotaxică și fibrinoliza în tratamentul HIC profunde obține rezultate morfologice satisfăcătoare, însă nu au putut îmbunătăți semnificativ rezultatele pacientului [46, 70, 202, 235].

Zuccarello și colaboratorii [59, 202] au raportat un studiu mic, randomizat, realizat într-un singur centru, care a comparat cel mai bun tratament medical (11 pacienți) cu înlăturarea chirurgicală (9 pacienți) foarte precoce (în 24 de ore de la debut sau 3 ore de la randomizare) a HICS supratentoriale. Pacienților cu hemoragii profunde tratați chirurgical le-au fost administrate instilații de urokinază în patul de cheag (n=4). Autorii au concluzionat că

îndepărtarea stereotaxică a HICS supratentoriale a fost sigură și fezabilă [59, 202]. Efectul infuziei unui trombolitic asupra rezultatelor a fost demonstrat de Niizuma și colaboratorii, care au raportat că 81% din 175 de pacienți cu hemoragie putamenală au reluat viața utilă [59]. O serie de studii non-randomizate au folosit această abordare și au raportat rate de aspirare de la 30% până la 90% din hematumul inițial [46, 59] și ratele de re-sângerare erau comparabile cu cele observate în craniotomia convențională (0-10%) [46, 59]. În cele din urmă, un studiu controlat, multicentric, randomizat (71 de pacienți) [235] a examinat utilitatea perfuziei stereotaxice a urokinazei, administrată în 72 de ore pentru pacienții cu scorul GCS ≥ 5 și hemoame ≥ 10 ml. Pacienților le-au fost administrate 5000 UI de urokinază fiecare 6 ore pentru un maximum de 48 de ore. Punctele finale principale au fost decesul și gradul de handicap funcțional la 6 luni. Studiul a constatat că aspirația stereotaxică a HIC folosind urokinaza reduce eficient volumul hematomului, dar nu a fost nici o diferență semnificativă statistic în ratele de mortalitate și scorurile rezultatelor funcționale la diferite intervale după tratament [235].

Mai recent, pentru tratamentul HIC a fost utilizat APT. Mai multe studii au raportat că administrarea zilnică a APT în cavitatea hematomului de la 12 până la 24 de ore după plasarea unui cateter stereotaxic a dus la o reducere medie de 85% a volumului hematomului în intervalul 2-4 zile de la debut. Se descrie îmbunătățirea liniei mediane și scorului NIHSS, precum și o rată de mortalitate mai mică, comparativ cu grupul de control. Nu au fost raportate efecte secundare sistemice, inclusiv HIC sau re-sângerare [59].

Având în vedere aceste rezultate, studiul multicentric, randomizat, controlat și stratificat a comparat administrarea APT în cavitatea hematomului cu tratamentul medical convențional. Acest studiu (Minimally Invasive Stereotactic Surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation [MISTIE]) este în curs de desfășurare și are ca scop selectarea celei mai optime doze de preparat trombolitic pentru reducerea volumului hematomului prin aspirație stereotaxică [11, 46, 239]. Studiul testează următoarele ipoteze: 1) utilizarea timpurie a chirurgiei minim invazive plus APT timp de 3 zile este sigură pentru tratamentul HICS, 2) utilizarea timpurie a chirurgiei minim invazive plus APT timp de 3 zile produce dizolvarea și reducerea dimensiunii hematomului, comparativ cu pacienții tratați medical și 3) categoriile pacienților care vor beneficia cel mai mult de această tehnică [11, 238]. În medie, 20% din hematom este îndepărtat numai prin aspirație chirurgicală. După tratament, dimensiunea medie a hematomului a fost redusă cu aproape 50% din volumul inițial, în timp ce pacienții gestionați medical au avut doar o reducere de 6% într-o perioadă de 7 zile. Evenimentele adverse înregistrate au fost în limite de siguranță: mortalitatea la 30 zile - 8%, re-

sângerare simptomatică - 8% și ventriculite bacteriene - 0% [11]. Evacuarea hematomului este asociată cu reducerea semnificativă a edemului perihematomal [4, 239].

Studiul MISTICH este un studiu clinic multicentric, prospectiv, randomizat, orb pentru evaluator și controlat, cu un total de 2448 de pacienți, conceput pentru a evalua siguranța, eficacitatea și posibilitatea îmbunătățirii prognozei pacienților cu HICS supratentoriale prin diferite metode chirurgicale minim invazive, comparativ cu craniotomia [200].

Așadar, studiile de chirurgie stereotaxică (cu plasarea unui cateter flexibil în mijlocul hematomului, urmată de administrarea preparatelor trombolitice) sau craniopunctură la pacienții cu HICS supratentoriale au fost, de asemenea, efectuate. Tromboliza și aspirația stereotaxică a fost sigură și eficientă în reducerea volumului HIC [48, 194, 196, 233, 235]. Însă, nici unul dintre aceste studii și comentarii sistematice nu a furnizat dovezi suficiente pentru alegerea metodei de tratament [22, 222].

Re-sângerările. Studiile populaționale printre supraviețuitorii după prima HICS au identificat o rată anuală de hemoragie recurentă de la 1% până la 5,4% [2, 4, 42, 54].

Pentru pacienții cu HICS care au supraviețuit, riscul de recurență a fost estimat la 2,1% pentru primul an și rata globală la 1,2% anual [17]. Riscul unui eveniment vascular a fost estimat la 5,9%, iar riscul de deces de cauză vasculară - la 3,2% [8, 17]. HTA, vârsta înaintată și localizarea hemoragiei inițiale (profunde față de lobare) sunt predictorii puternici pentru aceste rezultate [4, 8, 17, 24].

Prevenirea. În ceea ce privește prevenirea AVC hemoragic, ghidurile recomandă supraviețuitorilor după HIC renunțarea la fumat, limitarea consumului de alcool și tratamentul activ al factorilor de risc asociați, în special al HTA [1, 2, 4, 59, 61]. După faza acută a HIC, un studiu de amploare randomizat a constatat că reducerea TA (folosind inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei Perindopril și diureticul Indapamid) a fost benefică în prevenirea evenimentelor vasculare ulterioare [1, 4]. Efectul a fost puternic pentru prevenirea secundară a HIC: o reducere medie a TA cu 12/5 mm Hg scade riscului HIC recurente cu până la 76% [1].

Strategiile de reducere a impactului asupra sănătății publice exercitat de bolile neurologice includ de asemenea colectarea datelor epidemiologice, ajustarea resurselor existente pentru oferirea unui ajutor medical adecvat, estimarea resurselor umane, evaluarea costurilor și necesităților; organizarea serviciului neurologic, cercetarea factorilor de risc și a altor factori cu acțiune asupra statutului neurologic, planificarea programelor și strategiilor de supraveghere și prevenire a bolilor neurologice [240]. Pentru a realiza aceste activități este necesar de a colabora cu organizații naționale și internaționale, cu societățile profesionale și neguvernamentale, care au

scopul de prevenire și de tratament al bolilor neurologice, inclusiv celor de origine vasculară [240].

Prevenirea HIC (primară și secundară) devine deosebit de importantă în cazul pacienților care necesită administrare orală de anticoagulanți [1, 4, 61]. Introducerea noilor remedii anticoagulante orale poate reduce riscul de re-sângerare, comparativ cu warfarina, de la 1/3 la 2/3 [1, 4, 61, 241]. Cu toate acestea, problema tratamentului cu anticoagulate orale în relație cu HIC rămâne și, eventual, poate crește în termeni absoluți. Există două motive pentru acest lucru: 1) noile medicamente pot fi prescrise mai liber din cauza siguranței mai bune și 2) numărul estimat al pacienților cu fibrilație atrială va crește substanțial în următoarele decenii [1, 10].

Așadar, până în prezent au fost întreprinse studii pentru a investiga rolul intervențiilor chirurgicale în HICS, inclusiv în HICS supratentoriale, cu concluzii diferite. Studiile realizate nu au demonstrat un beneficiu clar pentru o intervenție chirurgicală, comparativ cu cel mai bun management medical [4, 21]. Doar câteva rapoarte au demonstrat o tendință de rezultate mai bune în grupul chirurgical convențional [4].

Cu toate acestea, studiile care implică tehnici minim invazive pentru evacuarea HICS au arătat o tendință de ameliorare a rezultatelor, comparativ cu managementul medical [4, 46]. În multe studii recente metodele minim invazive s-au dovedit a fi extrem de eficiente cu risc mic de re-sângerare și rezultate mai bune pe termen scurt [4].

În prezent, se explorează noi abordări terapeutice, în general, și noi metode pentru a ridica efectul curativ al tehnicilor chirurgicale minim invazive (rată mare de succes cu risc foarte scăzut de recurențe de hemoragie), îndeosebi pentru îndepărtarea HICS profunde. Un studiu a fost axat pe utilizarea multiplei tehnici de aspirație pentru a aspira o "proporție suficientă" a hematomului cu risc minim pentru pacient. Într-o singură procedură chirurgicală a fost aspirat cu succes peste 80% din volumul hematomului la 73,4% din pacienții cu HICS în ganglionii bazali în faza subacută. Gradul mediu de aspirație a fost de 88,8% cu doar un episod de re-sângerare [242].

Având în vedere cele expuse anterior, este actuală continuarea elaborării metodelor noi și perfecționării metodelor existente de tratament chirurgical a pacienților cu HICS, bazate pe utilizarea procedurilor contemporane de neurovizualizare și pe intervențiile neurochirurgicale minim invazive. Principiile menționate au stat la baza formulării scopului și obiectivelor acestui studiu.

Scopul lucrării constă în determinarea eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective** de explorare:

1. Evaluarea utilității și eficacității puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale.
2. Evaluarea rezultatelor spitalizării și evoluției postoperatorii la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale comparativ cu cei tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise sau medicamentos.
3. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic la pacienții cu HICS supratentoriale după aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.
4. Analiza mortalității și determinarea criteriilor de pronostic pentru diferite tipuri de tratament a hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale.
5. Stabilirea unor criterii pentru selectarea tipului optim de tratament în funcție de localizarea HICS, precum și determinarea tipurilor de HICS supratentoriale care ar beneficia de tratament preferențial prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.
6. Sinteza rezultatelor obținute și compararea cu datele raportate pe plan internațional pentru evaluarea aplicabilității acestei metode în unitățile de profil neurochirurgical din Republica Moldova
7. Elaborarea unui algoritm pentru tratamentul HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical din Republica Moldova.

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. HICS reprezintă 10-15% din toate AVC: circa 10% din AVC în țările cu venituri mari și circa 20% din AVC în țările cu venituri medii și mici. Mortalitatea prin HICS în prima lună alcătuiește 30-59%: 25-35% în țările cu venituri mari și 30-48% în țările cu venituri medii și mici. Majoritatea supraviețuitorilor au dizabilități semnificative cognitive și motorii, doar 20% dintre pacienții cu HICS devin funcțional independenți la 6 luni de la AVC.
2. Intervențiile chirurgicale pentru HICS rămân un subiect controversat. Acestea sunt considerate benefice în stoparea hemoragiei, prevenirea re-sângerării, înlăturarea efectului de masă și reducerea acțiunii nocive a substanțelor eliberate în timpul coagulării, lichefierii și rezoluției sângelui pentru prevenirea deteriorării secundare a creierului. Totodată, procedurile chirurgicale pot leza țesutul cerebral și provoca complicații intra- și postoperatorii.

3. În ultimele decenii cele mai multe studii din literatura de specialitate sunt axate pe tehnici minim invazive (aspirația hematomului ghidată stereotaxic, evacuarea endoscopică și prin craniopunctură a hematomului) - metode eficiente și promițătoare.
4. În aceste condiții, este actuală continuarea elaborării metodelor noi și perfecționării metodelor existente de tratament chirurgical a pacienților cu HICS, bazate pe utilizarea procedeelelor contemporane de neurovizualizare și pe intervențiile neurochirurgicale minim invazive. Principiile menționate au stat la baza formulării scopului și obiectivelor acestui studiu.

2. CARACTERISTICA LOTURILOR DE STUDIU ȘI METODE DE CERCETARE UTILIZATE

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Lucrarea reprezintă un studiu multicentric, efectuat în perioada anilor 2011-2015 în secția Neurochirurgie Vasculară, Neurourgentă și Stroke a INN și secția Neurochirurgie a Institutului de Medicină Urgentă. Centrele respective reprezintă două instituții de referință de profil neurochirurgical din Republica Moldova. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie este instituția națională de vârf în asigurarea serviciului neurologic și neurochirurgical înalt specializat, acordarea asistenței metodice organizaționale verigilor primare și secundare ale serviciului medical din Republica Moldova, precum și realizarea activității de cercetare în colaborare cu centrele științifice din țară și de peste hotare. Institutul de Medicină Urgentă reprezintă o instituție medico-sanitară publică republicană, ce prestează servicii medico-chirurgicale pacienților indiferent de viza de reședință, starea socială și economică. În virtutea specificului medico-chirurgical, Institutul de Medicină Urgentă relaționează cu Serviciul Național de Aviație sanitară, un număr semnificativ al pacienților cu HICS de pe întreg teritoriul Republicii Moldova fiind internați în cadrul acestei instituții. Luând în considerație experiența excepțională acumulată în gestionarea pacienților cu HICS ce necesită craniotomie decompresivă de urgență, majoritatea pacienților tratați prin craniotomie incluși în acest studiu au fost preluați din cadrul Institutului de Medicină Urgentă.

În conformitate cu datele statistice ale Centrului Național de Management în Sănătate, incidența HIC în Republica Moldova a constituit 677 de cazuri în anul 2010, 632 de cazuri în anul 2011 și 707 cazuri în anul 2012, în medie 672 de cazuri anual. Potrivit publicațiilor științifice de ultimă oră, HICS (hemoragie primară în parenchimul cerebral, non-traumatică și fără cauze cunoscute) reprezintă 66% din totalul HIC [57], iar HICS supratentoriale - 86,7% din HICS [15]. Astfel, în republică avem circa 444 de cazuri de HICS și circa 385 de cazuri de HICS supratentoriale.

Conform unor studii de amploare, 27,8% din pacienții cu HICS supratentorială au extensie intraventriculară [41], iar 28,5% - constituie hemoragii cu volum mare (>30 ml) [93]. Prin urmare, anual avem circa 278 de cazuri de HICS supratentoriale fără HIV și circa 79 de cazuri de HICS supratentoriale cu volum mare și fără HIV.

Calcularea volumului eșantionului reprezentativ a fost efectuată în baza formulei clasice propuse pentru sondajul aleatoriu fără repetare [243].

$$n = \frac{N \times t^2 \times p \times q}{N \times \Delta x^2 + t^2 \times p \times q} \quad (2.1)$$

n - volumul eșantionului reprezentativ de cercetare: numărul de pacienți cu HICS supratentoriale de volum mare și fără HIV;

t - factorul de probabilitate sau criteriul Student, determină precizia rezultatelor și reflectă gradul de corespundere a rezultatelor reale cu cele obținute, este egal cu 1,96;

p și q - probabilitatea și contra-probabilitatea de apariție sau nu a fenomenului cercetat;

Δx - eroarea limită admisă, egală cu 0,05 (5%);

N - volumul colectivității generale.

Luând în considerație faptul că volumul eșantionului este maxim când produsul „p*q” este mai mare, că $0 \leq p \leq 1$ și $q = 1 - p$, produsul „p*q” este maxim atunci când $p = q = 0,5$.

Introducând cifrele în formulă obținem:

$$n = 79 * 1,96^2 * 0,5 * 0,5 / 79 * 0,05^2 + 1,96^2 * 0,5 * 0,5 = 75,8716 / 1,1579 = 65,5$$

Astfel eșantionul reprezentativ, pentru o eroare admisă de 5%, trebuie să includă 66 de pacienți cu HICS supratentoriale.

Diagnosticul HICS spontan supratentoriale a fost constatat la pacienții cu debut acut de simptome și semne neurologice, în absența unui traumatism, și confirmat prin scanarea CT. Informațiile despre datele demografice și clinice, statutul neurologic conform scorului GCS și caracteristicile neuroradiologice au fost evaluate la admitere. Toate HICS supratentoriale (prezența, localizarea și expansiunea intraventriculară) au fost confirmate prin CT. Folosind variabilele înregistrate la admitere, am calculat scorul HIC pentru a stratifica riscul de mortalitate la 30 de zile. În următoarele 48 de ore după admitere, pacienții au fost evaluați continuu de neurolog. În cazul în care pacienții au rămas stabili, s-a efectuat a doua CT după 48 de ore, iar în cazul agravării neurologice în această perioadă, a doua CT a fost efectuată imediat cu revizuirea scorului HIC.

Repartizarea pacienților în funcție de localizarea hematoamelor a fost efectuată în baza clasificării HICS cu 4 tipuri de hemoragii intracerebrale: lobare, capsulotalamice, capsuloputaminale și mixte. Utilizarea acestei clasificări permite o apreciere mai exactă a răspândirii leziunii cerebrale, a implicării unor structuri cerebrale importante (capsula internă, nucleii bazali, hipotalamusul), elemente esențiale pentru selectarea tipurilor de tratament.

Au fost formate astfel 3 loturi distincte de pacienți, pentru fiecare fiind determinate și comparate rezultatele tratamentului (figura 2.1). Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al INN. Consimțământul informat a fost obținut de la pacienți și/sau rudele sau reprezentantul legal al acestuia înainte de includerea în studiu.

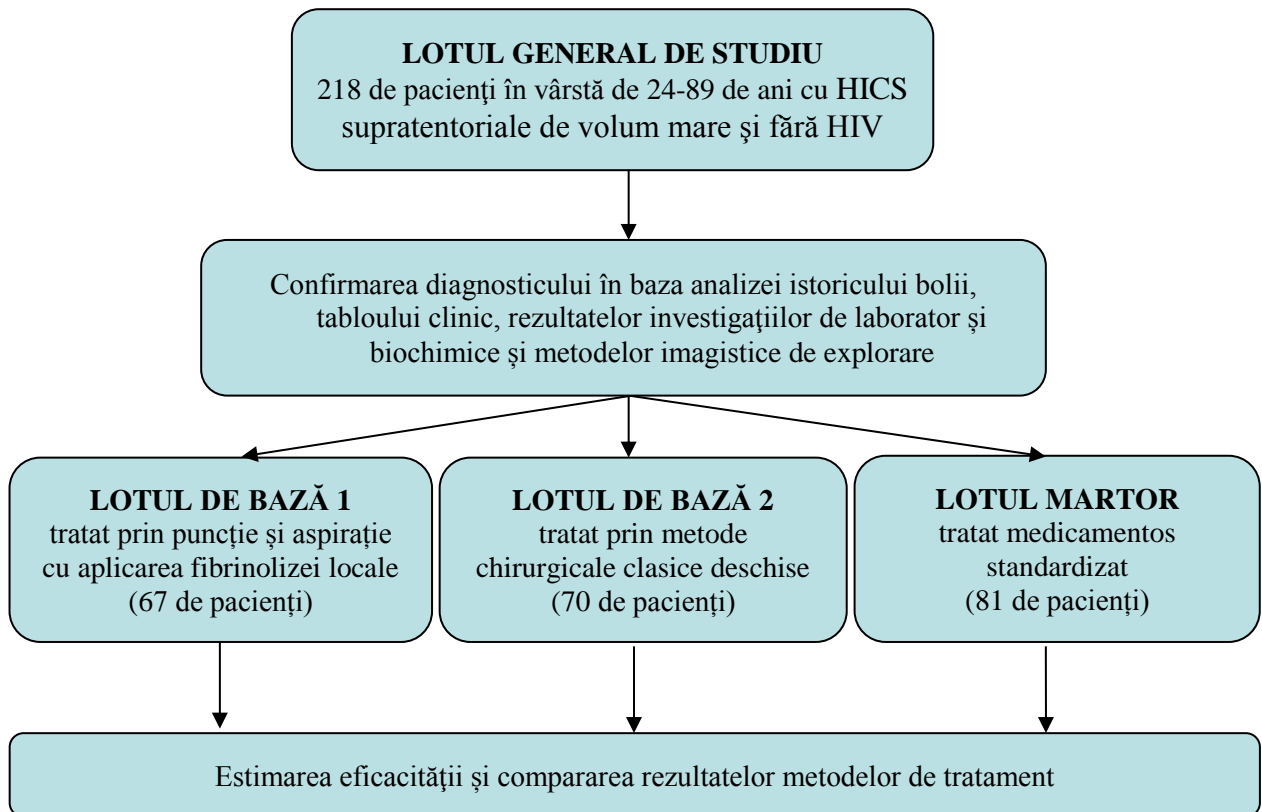


Figura 2.1. Caracteristica loturilor de studiu.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- HICS talamică și subcorticală confirmată la scanarea CT;
- volumul hematomului pe CT inițială ≥ 30 ml;
- HIV mică, care nu necesită drenaj ventricular extern sau mai mică de o jumătate într-un ventricul lateral sau mai mic de o treime în ambele ventricule laterale;
- efect de masă semnificativ (deplasarea structurilor medii >5 mm și nivelarea cisternei perimezencefalice);
- vârsta pacienților - adulți de 18-80 de ani;
- stare compensată a conștienței - scor GCS 8-15 puncte;
- scor HIC ≤ 3 ;
- stare compensată a afecțiunilor concomitente (HTA, diabet zaharat, insuficiență hepatică etc).

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dovezi clinice sau radiologice de HICS secundare cunoscute sau suspectate (traume, aneurisme, malformații arterio-venoase, tumori, coagulopatii etc);
- HICS în antecedente cu deficite neurologice focale;

- semne de angajare cerebrală, inclusiv comă profundă, dilatare unilaterală sau bilaterală a pupilei sau semne vitale instabile;
- dereglări de coagulare: trombocitopenie <100.000 , INR $>1,7$, timp crescut de protrombină (>15 sec) și timp crescut de activare parțială a tromboplastinei (>50 sec), administrarea remediilor anticoagulante sau antiagregante plachetare în ultimele 24 de ore;
- comorbidități severe sau afecțiuni medicale terminale, care cresc semnificativ riscul medical sau exclud supraviețuirea de 6 luni;
- HIV mari, erupere în sistemul ventricular cu tamponadă sau hidrocefalie;
- HSA;
- copii până la 18 ani.

2.2. Metode de investigații

Metode clinice. Toți pacienții au fost supuși examenului neurologic în dinamică (preoperatoriu, postoperatoriu, la externare), conform următoarei scheme: a) estimarea sindroamelor de hipertensiune intracraniană, de dislocare cerebrală și neurologice de focar, b) determinarea factorilor de risc, c) evaluarea schimbărilor de conștiență, d) stratificarea clinică a riscului pacienților cu HIC la prezentare conform scorului HIC, HIC-GS și FUNC, e) evaluarea nivelului de dizabilitate, nivelului de activitate cotidiană și stării finale. Evaluările au fost efectuate de neurochirurghi sau neurologi din același departament care nu au efectuat intervențiile chirurgicale.

În scopul evaluării stării neurologice a fost apreciată dinamica simptomelor hipertensiunii intracraniene (cefalee, alterarea progresivă a stării de conștiență, dereglări oculomotorii, fenomene de stază la fundul ochiului conform datelor oftalmoscopiei), semnelor de dislocare cerebrală (anizocorie, bradicardie, insuficiență piramidală controlaterală, dereglarea tonusului muscular), severității deficitului neurologic de focar (dereglări senzitive și motorii, hemianopsia, dereglări de vorbire).

Au fost înregistrați următorii factori de risc: 1) HTA – TA $>160/95$ mm Hg la măsurări repetate și/sau tratamentul cu medicamente antihipertensive și/sau hipertrofie ventriculară stângă sau cardiomegalie pe radiografia toracică sau pe traseul electrocardiogramei, 2) diabet zaharat, 3) boli cardiovasculare cunoscute, inclusiv boala coronariană și fibrilația atrială, 4) arteriopatie periferică.

Am determinat următoarea prevalență a maladiilor concomitente: afecțiuni cardiovasculare în 83 (38,1%) de cazuri, maladii pulmonare în 17 (7,8%) cazuri, leziuni gastrointestinale în 16 (7,3%) cazuri, boli hepatice în 13 (6,0%) cazuri, afecțiuni urinare în 10 (4,6%) cazuri, boli endocrine în 6 (2,8%) cazuri și maladii hematologice în 1 (0,5%) caz. Afecțiuni infecțioase și oncologice în lotul general de studiu nu au fost diagnosticate.

Toți pacienții la momentul internării au fost examinați prin CT cerebral la aparatul "General Electric" 64 Slices, cu excepția unor pacienți cu investigații CT cerebral sau IRM cerebral efectuate în alte instituții. În toate cazurile, CT cerebral de control a fost efectuată în perioada postoperatorie, iar în 45% din cazuri CT cerebral de control a fost efectuat de 2-3 ori la necesitate. Volumul hematomului a fost calculat după formula standard.

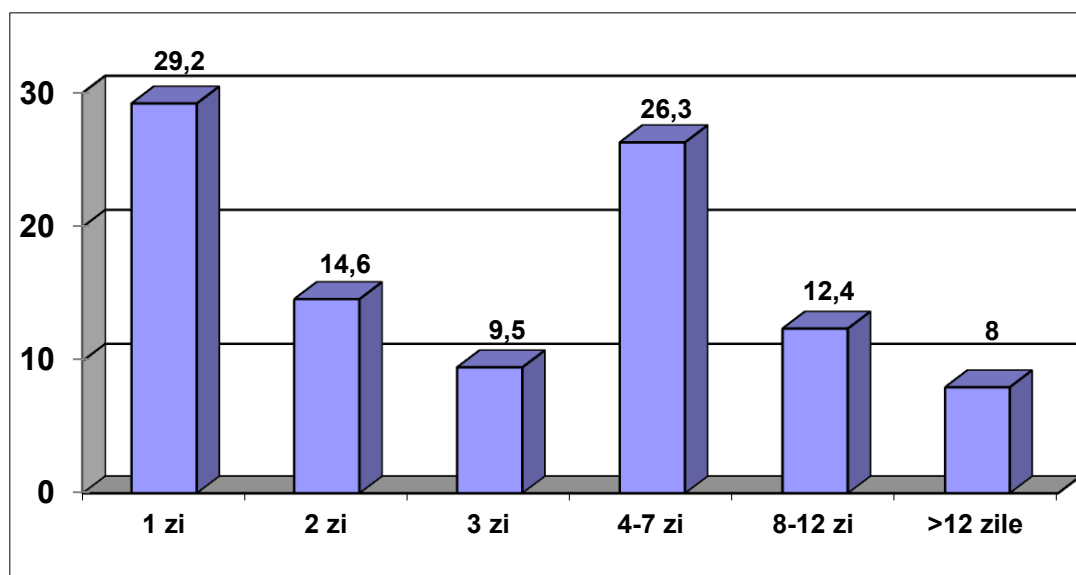


Figura 2.2. Repartizarea pacienților în funcție de termenii intervenției chirurgicale

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în diferite perioade de la debutul maladiei cu variații de la 3 până la 720 de ore. În prima zi au fost operați 40 (29,2%) de pacienți, în ziua a doua - 20 (14,6%) de pacienți, în ziua a treia - 13 (9,5%) pacienți, în zilele 4-7 - 36 (26,3%) de pacienți, în zilele 8-12 - 17 (12,4%) pacienți și peste 12 zile - 11 (8,0%) pacienți (figura 2.2).

Prevalența semnificativă a pacienților operați în zilele 4-12 de la debutul maladiei - 46,7% - este condiționată de transferul tardiv din spitalele raionale în secțiile specializate ale INN sau Institutului de Medicină Urgentă.

Stadializarea tulburărilor stării de conștiență a fost apreciată conform scalei GCS [139-141]. Scorul cuprinde 3 categorii de răspuns (deschiderea ochilor, răspuns motor și răspuns verbal), a căror punctare sumată generează scorul total (3-15).

GCS cuprinde 4 grade de severitate: ușoară - 13-15 puncte, moderată - 9-12 puncte, severă - 6-8 puncte și foarte severă - 3-5 puncte [139-141]. Este propusă și o definiție pentru „comă”, căreia i se atribuie 3 nivele de scor - deschiderea ochilor absentă (1), absența răspunsului motor la comandă (scor pentru răspuns motor maxim 5) și răspuns verbal cu cuvinte non-recognoscibile (scor pentru răspuns verbal maxim 2). Diagnosticul de comă corespunde unui nivel sub 7-8.

Noi am constatat lipsa dereglărilor de conștiență la pacienții cu GCS egal cu 14-15 puncte, stare de somnolență - la pacienții cu GCS egal cu 12-13 puncte, stare de somnolență - la pacienții cu GCS egal cu 10-11 puncte și stare de comă superficială - la pacienții cu GCS egal cu 8-9 puncte.

Dinamica modificărilor conștienței a fost realizată până la efectuarea intervenției chirurgicale, peste 12, 24, 48 și 72 de ore de aplicare a fibrinolizei, la ziua a treia după finisarea fibrinolizei și la externare din staționar.

Scorul HIC (original și modificat), evaluat la prezentare, prezice mortalitatea la 30 de zile, folosind așa factori ca vârsta, volumul HIC, scorul GCS și prezența HIV (tabel 1.1, 1.2).

Intervalul scalei HIC este între 0 și 6 puncte. Creșterea scorului HIC a fost asociată cu creșterea progresivă a mortalității la 30 de zile. Toți pacienții cu un scor 0 supraviețuiesc și toți pacienții cu un scor 5 decedează în termen de 30 de zile [67, 142, 244, 245].

Scorul HIC a fost utilizat în combinație cu scorul FUNC pentru stratificarea riscului de insuficiență funcțională la 90 de zile după AVC (tabel 1.2). Scorurile FUNC variază de la 0 la 11 în baza volumului HIC, vârstei, localizării HIC, scorului GCS și tulburărilor cognitive până la dezvoltarea HIC. Scorul mai mare este asociat cu o șansă mai mare de independență funcțională, definită ca GCS ≥ 4 la 90 de zile. Nici un pacient cu scorul FUNC ≤ 4 nu atinge independență funcțională și peste 80% din pacienții cu scorul FUNC maxim de 11 ating independență funcțională la 90 de zile.

Nivelul de dizabilitate a fiecărui pacient care a supraviețuit a fost evaluat folosind scala Rankin modificată [144, 145] la externare, la 1, 3, 6, și 12 luni după externare.

Scorul Rankin este o scală pentru evaluarea stării finale după o suferință neurologică acută. Scorul Rankin modificat conține șase grade de la independență totală până la dependență totală: 0 - fără simptomatologie; 1 - dizabilități nesemnificative în pofida prezenței unor simptome minore, capabil să-și îndeplinească toate obligațiile și activitățile uzuale; 2 - dizabilități ușoare, incapabil să-și desfășoare toate activitățile normale, dar se poate îngriji fără asistență; 3 - dizabilități moderate, necesită ajutor pentru unele activități dar poate să se deplaseze singur; 4 - dizabilități moderat-severe, incapabil să se deplaseze fără asistență și să se

îngrijească singur; 5 - dizabilități severe, imobilizat la pat, incontinent și necesită îngrijiri constante și atenție [144, 145].

Performanța și starea funcțională a pacienților în activitățile cotidiene au fost evaluate cu ajutorul indicelui Barthel [146] la externare, la 1, 3, 6, și 12 luni după externare. Indicele Barthel evaluează zece activități cotidiene de bază, inclusiv 8 evaluează nivelul de dependență: alimentația (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5), baia (fără ajutor – 5, cu ajutor – 0), îngrijirea corpului (spălatul pe față, pieptănatul părului, spălatul dinților (fără ajutor – 5, cu ajutor – 0), îmbrăcatul (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5), controlul intestinelor (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5), controlul vezicii (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5), abilitatea de a utiliza toaleta (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5), transferul scaun-scaun cu roțile-pat și retur (ajutor minimal – 10, poate șede, dar are nevoie de ajutor maxim la mutat – 5) (fără ajutor – 15, cu ajutor – 5-10), deplasarea (dacă nu este capabil să meargă se evaluează abilitatea de a manevra scaunul cu roțile) (fără ajutor – 15, cu ajutor – 10), urcatul scărilor (independent dar cu obiecte de ajutor – 10) (fără ajutor – 10, cu ajutor – 5). Scorurile celor zece elemente sunt însumate la un maxim de 100 (independent) și un minim de 0 (total dependent) [146].

O supraviețuire dependentă a fost definită la pacienții cu indicele Rankin modificat >2 sau indicele Barthel ≤ 60 , iar supraviețuire independentă (rezultat favorabil) la pacienții cu indicele Rankin modificat ≤ 2 sau indicele Barthel ≥ 95 .

Scorul GOS este o scală pentru evaluarea stării finale după o suferință neurologică acută, evaluat la externare, la 1 și 3 luni după externare. Această scală clasifică pacienții în una din 5 categorii care se exclud reciproc: 1) recuperare bună - capacitatea de a-și relua activitatea normală la nivel social și ocupațional deși există deficiențe fizice și mentale minore, 2) dizabilități moderate - independent, poate îndeplini majoritatea activităților zilnice, dar incapabil să-și exercite activitățile sociale anterioare - funcție socială oarecare și muncă, 3) dizabilități severe - nu este capabil să-și exercite activitățile sociale anterioare (funcție socială, muncă), limitarea capacității de comunicare, răspunsuri comportamentale și emoționale anormale, este dependent parțial sau total de ceilalți pentru viața cotidiană, 4) stare vegetativă persistentă - nu răspunde la stimuli externi și 5) mort [139, 147].

După externare, informațiile necesare au fost obținute prin interviuarea pacienților sau a membrilor familiei pacienților sau a medicului de familie la 3-6 și 12 luni.

Au fost estimate rezultatele primare nefavorabile (decesul sau handicap sever), definite de scala GOS și scala Rankin modificată, și rezultatele secundare (mortalitatea, scala Rankin modificată, indicele Barthel, supraviețuirea).

Metode biochimice. Testele de coagulare au fost obținute la toți pacienții și repetat în cazul în care a fost suspectată o anomalie. Au fost determinate timpul de protrombină, timpul de tromboplastină, numărul de trombocite și testul INR - o măsură a vitezei de coagulare a sângelui, calculat din timpul de protrombină.

Metode instrumentale. CT cerebrală a fost realizată în secția Radiologie a INN la tomograful spiralat "General Electric" USA prin metoda standard. Scanogramele au fost efectuate paralel cu linia orbito-meatală cu o grosime a secțiunilor și pasul de 5 mm.

Investigația a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu la internare, la 12-24 de ore, 48 de ore și 72 de ore de la injectarea inițială a preparatului fibrinolitic, la a 3-a zi după tratamentul fibrinolitic și la externare din staționar. Scanarea CT în dinamică a fost efectuată pentru estimarea efectului asupra dimensiunii hemoragiei și pentru a evalua alți parametri CT, inclusiv localizarea cateterului și confirmarea sau infirmarea hemoragiei suplimentare. Periodicitatea și numărul examinărilor CT cerebrale de control au fost determinate în mod individual în funcție de diverși parametri precum dinamica volumului HICS, evoluția simptomatologiei neurologice, etc. Spre exemplu, dacă la 24 ore postoperator se aprecia o drenare a circa 2/3 sau mai mult de 70% din volumul hematomului, necesitatea efectuării unui examen CT cerebral la 72 ore dispărea, procedeele de fibrinoliză fiind continuate încă timp de 12-24 ore cu extragerea ulterioară a cateterului. Calculul volumului restant de sânge în acest caz a fost efectuat prin scăderea volumului de sânge evacuat în ultimile prize după efectuarea CT cerebral. O atenție deosebită a fost acordată de asemenea prezenței edemului cerebral perilezional, dezvoltării hidrocefaliei obstructive sau compresiei de trunchi cerebral. Astfel majoritatea pacienților din LB1 au efectuat în mediu 2-3 investigații tomografice, dozele de iradiere fiind în limitele admisibile pentru acest tip de patologie, cu riscuri minime pentru complicații post iradiaționale.

Examinarea CT cerebrală permite aprecierea exactă a localizării hematomului, calculul volumului hemoragiei, măsurarea dislocării cerebrale transversale, determinarea dislocării axiale în dependență de dislocarea tectului și cisternelor bazale, examinarea în dinamică a focarului patologic general, care include volumul hemoragiei, zona edemului și ischemia perifocală a țesutului cerebral. Volumul total al hematomului a fost calculat computerizat cu ajutorul formulei pentru volume neregulate (sferic sau elipsoidal): $(A \times B \times C)/2$ (figura 2.3) [153]. A - este axul lung al hematomului pe scanograma CT cu cea mai mare suprafață a hematomului în centimetri; B - este cel mai lung ax al hematomului perpendicular pe axul lung pe aceeași scanogramă CT în centimetri; C - este produsul dintre grosimea scanogramei în centimetri și numărul de scanograme pe care hematumul este vizibil.

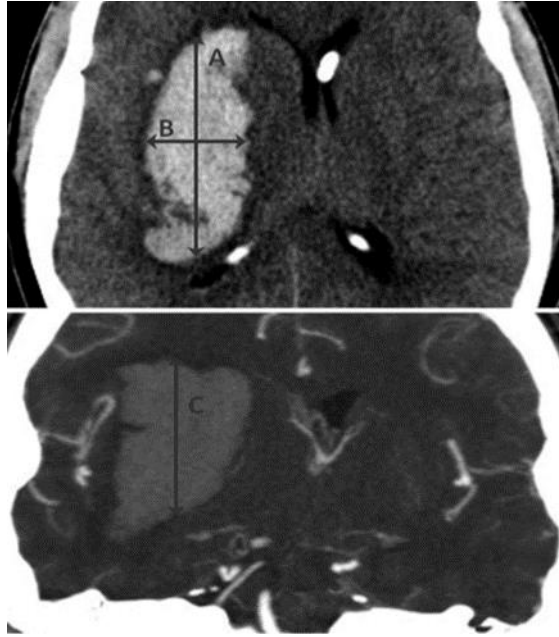


Figura 2.3. Volumul hematomului este calculat în baza examenului CT cu ajutorul formulei: $\text{volum} = (A*B*C)/2$ [86]

Hemoragia intraventriculară nu este luată în calcul. Expansiunea HIC sau re-sângerarea a fost înregistrată în cazul creșterii hematomului cu $\geq 33\%$ pe CT repetat, ceea ce corespunde unei creșteri de 10% în diametru - diferență clar vizibilă cu ochiul liber [66].

Re-sângerarea sau expansiunea hematomului a fost identificată la pacienții cu volumul hematomului pe CT postoperatorie mai mare decât volumul pe CT preoperatorie, la pacienții cu o diferență < 5 ml între volumul hematomului pe CT preoperatorie și postoperatorie sau la pacienții cu o creștere de 10 ml între 2 măsurători CT ale volumului hematomului [159, 201].

Rata de evacuare în procente a fost calculată după formula [161]:

$$\text{Rata de evacuare} = \frac{\text{volum postoperatoriu} - \text{volum preoperatoriu}}{\text{volum preoperatoriu}} * 100 \quad (2.2)$$

Pentru divizarea HICS supratentoriale în funcție de localizare, a fost utilizată clasificarea anatomică unanim acceptată: a) subcorticale (lobare), situate nemijlocit sub scoarța cerebrală a unei emisfere în limitele unui lob cerebral, b) putamenale (laterale), situate în regiunea cortexului cerebral, exterior de capsula internă, și talamice (mediale), situate în proiecția talamusului, medial de capsula internă, c) mixte, situate în cortex și talamus. Hematoamele de cerebel și trunchi cerebral nu au fost incluse în studiu.

Având în vedere rezultatele neurologice, în general, slabe și dimensiunea redusă a lotului de studiu și ca urmare puterea statistică scăzută a studiului nostru de a detecta diferențe ale rezultatelor clinice semnificative, ne-am decis pentru a măsura, de asemenea, preoperatoriu și postoperatoriu deplasarea structurilor liniei mediane ale creierului. Normalizarea deplasării structurilor liniei mediane indică succesul tehnicii chirurgicale și cuantifică ameliorarea efectului de masă care rezultă din hematom și leziunile tisulare secundare [246].

Deplasarea structurilor liniei mediane ale creierului a fost determinată prin măsurarea deplasării septului pelucidum peste linia mediană, folosind ca referință o linie perpendiculară care unește inserțiile anterioară și posterioară ale falx cerebri la nivelul ventriculelor laterali și ventriculului al treilea.

Schimbarea volumului net al hemoragiei și gradul de deplasare a structurilor liniei mediane pe imagini CT succesive s-au înregistrat pentru fiecare pacient. Rata de reducere a volumului hemoragiei și deplasării structurilor liniei mediane ale creierului au fost de asemenea calculate individual (figura 2.4).

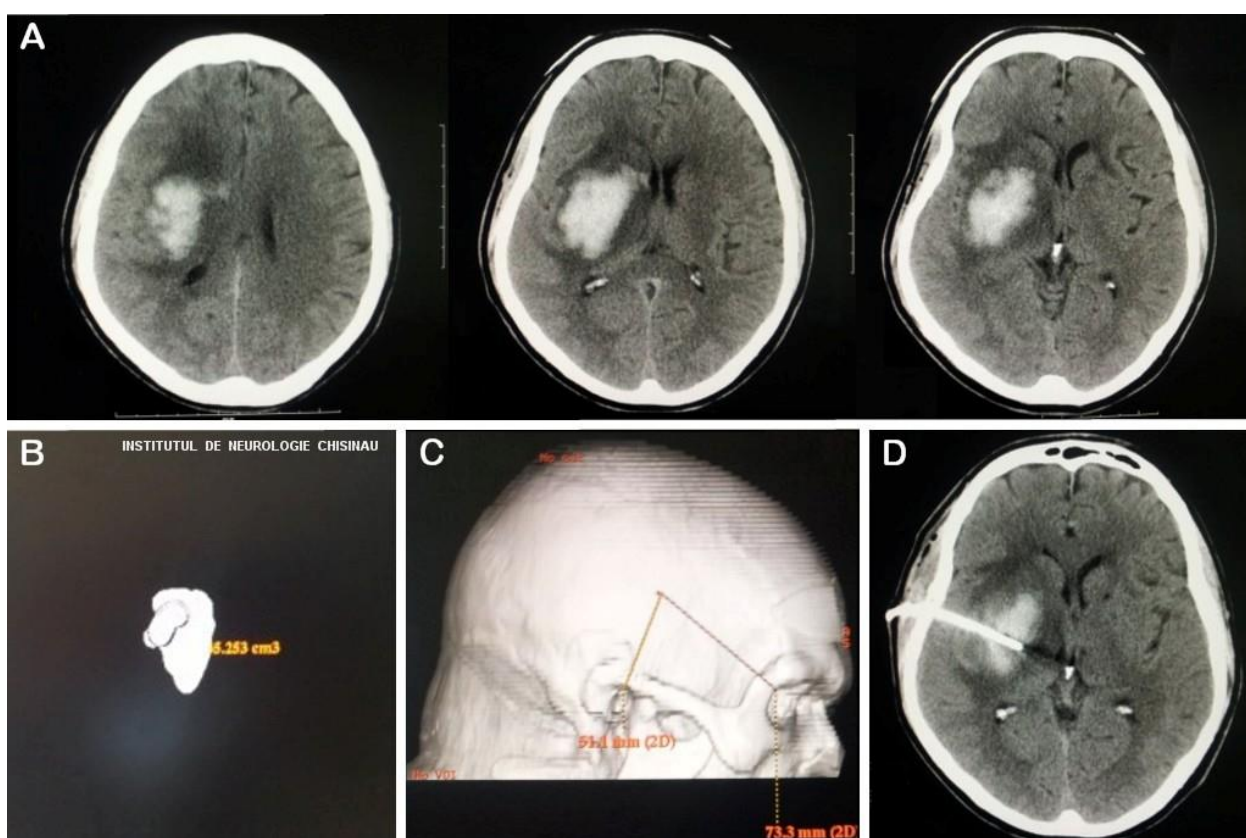


Figura 2.4. Detalii obținute cu ajutorul CT cerebral. A – imagini preoperatorii relevând un hematom supratentorial pe dreapta și modificările cerebrale adiacente, B - estimarea formei și volumului hematomului, C - calculul computerizat al traseului pentru accesarea hematomului cu remodelarea tridimensională a suprafeței craniului și corelarea cu reperele anatomice externe, D – imagine postoperator confirmând poziția cateterului și efectul terapeutic.

ACT a fost efectuată preoperatoriu selectiv la pacienții cu HICS supratentoriale la aparatul de CT "General Electric" USA. Indicațiile de bază pentru ACT reprezintă suspecții pentru HICS secundară (ruptură de anevrism sau malformație artero-venoasă), localizarea subcorticală a hematomului, extinderea hematomului spre fisura silviană, vârsta tânără a pacienților, prezența hemoragiilor de formă neregulată sau expansiune intraventriculară.

2.3. Repartizarea pacienților în loturile de studiu

Studiul a inclus rezultatele explorărilor și tratamentului (medicamentos și intervențional diferențiat) a unui lot din 218 pacienți adulți consecutivi cu HICS supratentoriale de volum mare și fără HIV în vârstă de 24-89 de ani. Repartizarea pacienților în funcție de tipul și volumul hematomului este prezentată în tabelul 2.1 și figura 2.5.

Tabel 2.1. Repartizarea pacienților în funcție de tipul și volumul hematomului

Tipul hematomului	Volumul hematomului			Total
	30 – 59 ml	60 - 89 ml	≥ 90 ml	
Lobare	50 (73,5%)	14 (20,6%)	4 (5,9%)	68 (100%)
Capsulotalamice	44 (59,5%)	24 (32,4%)	6 (8,1%)	74 (100%)
Capsuloputaminale	44 (78,6%)	11 (19,6%)	1 (1,8%)	56 (100%)
Mixte	7 (35,0%)	9 (45,0%)	4 (20,0%)	20 (100%)
Total	145 (66,5%)	58 (26,6%)	15 (6,9%)	218 (100%)

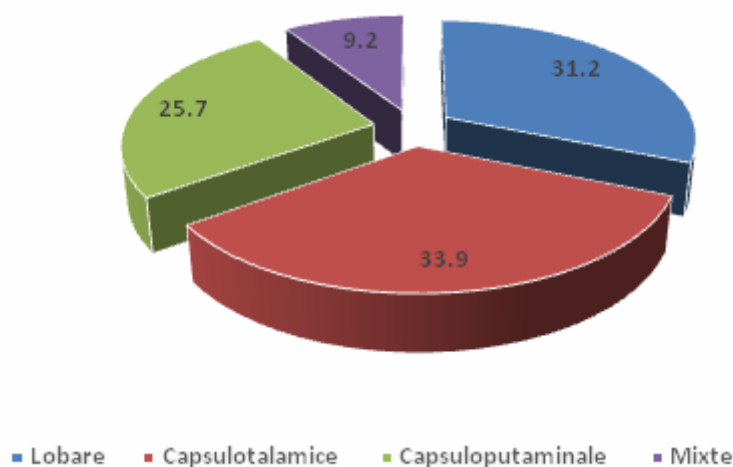


Figura 2.5. Repartizarea pacienților (%) în funcție de tipul hematomului.

Până la intervenția chirurgicală la 53 (24,3%) de pacienți nu se apreciau dereglări de cunoștință, 85 (39,0%) de pacienți erau în stare de somnolență, 44 (20,2%) de pacienți - în stare de sopor și 36 (16,5%) de pacienți - în stare de comă superficială. În 28,0% din cazuri a avut loc asocierea hematomului cu hemoragie intraventriculară.

Preoperator la toți pacienții se apreciau diferite grade de deficit neurologic: hemiplegii, hemihipoestezii, asocierea monoplegiei cu monopareză homolaterală, în cazul hemoragiilor localizate în emisfera stângă erau constatate diferite tipuri de afazii. În toate cazurile de sopor și comă erau determinate semne trunculare, totodată nu se determinau semne tipice ale sindromului de dislocare tentorială.

Pacienții din lotul general de studiu au fost divizați în 3 loturi: 67 de pacienți cu HICS supratentoriale cu tratament chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (lotul de bază 1), 70 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise (lotul de bază 2) și 81 de pacienți cu HICS supratentoriale care au urmat tratament medicamentos standardizat (în baza protocoalelor terapeutice existente) pentru acest tip de patologie (lotul martor).

Loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de sex, vârstă și statutul social. În LB1 au fost incluși 40 (59,7%) de bărbați și 27 (40,3%) de femei, în LB2 - 39 (55,7%) de bărbați și 31 (44,3%) de femei și în LM - 45 (55,6%) de bărbați și 36 (44,7%) de femei ($p > 0,05$) (tabel 2.2).

Tabel 2.2. Repartizarea bărbaților și femeilor în cele 3 loturi de studiu

	<i>Bărbați</i>	<i>Femei</i>	<i>Total</i>
LB1	40 (59,7%)	27 (40,3%)	67 (30,7%)
LB2	39 (55,7%)	31 (44,3%)	70 (32,1%)
LM	45 (55,6%)	36 (44,4%)	81 (37,2%)
Total	124 (56,9%)	94 (43,1%)	218 (100,0%)

Valoarea medie a vârstei a constituit $57,94 \pm 1,1$ ani în LB1, $58,99 \pm 1,4$ ani în LB2 și $59,33 \pm 1,0$ ani în LM ($p > 0,05$).

Evaluarea statutului social a constatat că în LB1 30 (44,8%) de persoane erau angajate în câmpul muncii, 13 (19,4%) persoane nu erau angajate în câmpul muncii, 18 (26,9%) persoane erau pensionari și 6 (9,0%) persoane erau invalizi (tabelul 2.3). Respectiv, în LB2 și în LM 25 (35,7%) de persoane și 35 (43,2%) de persoane erau angajate în câmpul muncii, 13 (18,6%)

persoane și 15 (18,5%) persoane nu erau angajate în câmpul muncii, 30 (42,9%) de persoane și 29 (35,8%) de persoane erau pensionari, 2 (2,8%) persoane și 2 (2,5%) persoane erau invalizi. Loturile de studiu erau similare ($p > 0,05$) și în funcție de caracterul activității. Astfel, munca fizică practicau 23 (34,3%) persoane din LB1, 18 (25,7%) persoane din LB2 și 32 (40,0%) persoane din LM, iar munca intelectuală practicau 7 (10,4%) persoane din LB1, 7 (10,0%) persoane din LB2 și 3 (3,8%) persoane din LM.

Tabel 2.3. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și de statutul social

	<i>Angajați</i>	<i>Neangajați</i>	<i>Pensionari / invalizi</i>
LB1	30 (44,8%)	13 (19,4%)	24 (35,8%)
LB2	25 (35,7%)	13 (18,6%)	32 (45,7%)
LM	35 (43,2%)	15 (18,5%)	31 (38,2%)
Total	90 (41,3%)	41 (18,8%)	87 (39,9%)

2.4. Metode de tratament

Puncția și aspirația hematomului intracerebral cu aplicarea fibrinolizei locale a fost efectuată la pacienții cu: 1) stare compensată și scor GCS ≥ 9 , 2) lipsa semnelor de decompensare rapidă progresivă a sindromului de dislocare cerebrală și sindromului hipertensiv, 3) tablou clinic cu deficit neurologic de focar, condiționat de HIC, 4) progresarea simptomelor hipertensiunii intracraniene și dislocării cerebrale în cazul hematoamelor de dimensiuni mici (până la 30 cm³), 5) stare compensată, risc major pentru intervenție chirurgicală deschisă și anestezie combinată în legătură cu patologia concomitentă sau vârsta [18, 19, 40, 247].

Astfel, volumul hematomului nu este determinant în alegerea unei sau altei tactici de tratament chirurgical, momentele cheie fiind gradul de alterare a conștienței și compensarea sindromului de dislocare cerebrală și angajare cerebrală.

Puncția și aspirația hematomului intracerebral cu aplicarea fibrinolizei locale a fost efectuată sub anestezie generală, inclusiv și în scop de neuroprotecție. În 2 cazuri a fost efectuată anestezia locală cu sedare intravenoasă. Puncția hematomului a fost efectuată prin gaură de trepan. Metoda puncției era selectată în dependență de localizarea și volumul hematomului. În cazul hemoragiilor lobare, putaminale și mixte, locul de trepanare, traiectoria și adâncimea plasării cateterului era apreciată cu ajutorul datelor CT cerebral preoperator cu utilizarea reperelor anatomice externe -meatul acustic extern și marginea laterală a orbitei (figura 2.6).

Locul aplicării frezei de trepan era selectat în așa mod, încât să corespundă unui traiect cât mai scurt prin țesutul cerebral. Distanțele calculate de la reperele anatomice până la punctul de trepanare erau aplicate intraoperator cu ajutorul dispozitivului pentru determinarea abordului craniotomic (brevet de invenție 824 din 06.11.2013).

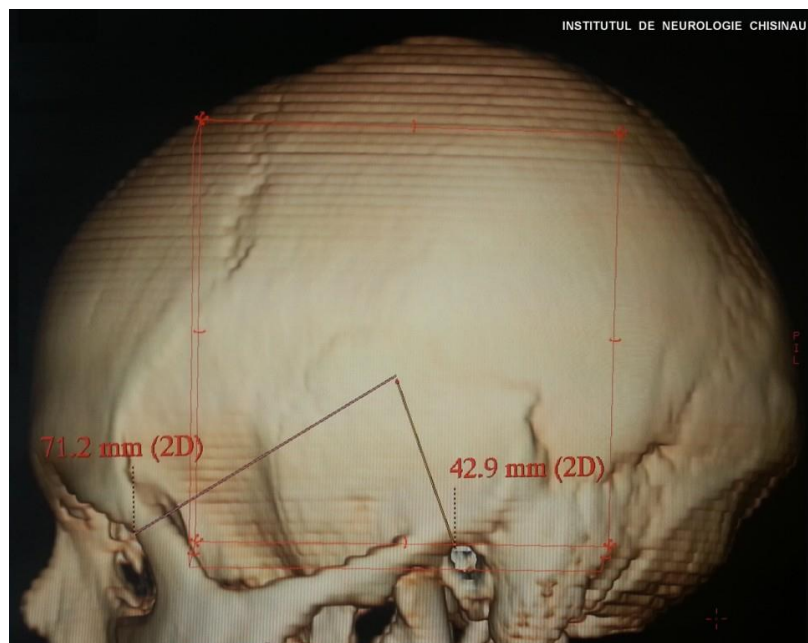


Figura 2.6. Determinarea locului de aplicare a frezei de trepan, traiectoriei și adâncimii plasării cateterului utilizând reperele anatomice externe - meatul acustic extern și marginea laterală a orbitei. Calculele sunt efectuate în baza CT cerebral cu remodelarea tridimensională a suprafeței craniului pacientului.

Puncția și aspirația hematomului intracerebral cu aplicarea fibrinolizei locale poate fi divizată în 4 etape [32].

1. **Aprecierea reperelor anatomice și punctului de aplicare a frezei de trepan.** În cazul localizării superficiale a hematomului intracerebral, pentru aprecierea locului de aplicare a frezei de trepan este suficientă utilizarea datelor CT cerebrale native. Aplicarea frezei este efectuată puțin spre posteriorul proiecției părții celei mai late a hematomului pentru poziționarea ulterioară a cateterului pe un traiect maximal de mare și a atinge o arie cât mai mare de irigare cu preparat fibrinolitic.

În cazul hematoamelor cu localizare intracerebrală profundă, traseul pentru puncția hematomului trece pe traiectoria cea mai scurtă, dar cu evitarea zonelor cerebrale funcțional importante și cu vase sangvine, iar cateterul pentru drenare trece pe diagonala cea mai mare a focarului hemoragic și este plasat în centrul hematomului, ceea ce creează condiții pentru o irigare maximală a hematomului cu preparat fibrinolitic și pentru minimizarea riscului de re-sângerare.

În toate cazurile de puncție și aspirație, locul de aplicare a frezei de trepan și traiectoria plasării drenului în cavitatea hematomului a fost calculată preoperatoriu la stația de lucru a aparatului de CT "General Electric" USA. Utilizând reperele anatomice standard, meatul acustic extern și colțul extern al orbitei, a fost calculată distanța în centimetri de la aceste repere la punctul de aplicare a frezei de trepan (certificat de inovator nr. 824 din 06.11.2013).

2. **Puncția și drenarea hematomului intracerebral.** Una din particularitățile acestei etape este plasarea corectă a cateterului în cavitatea hematomului. Pentru puncție sunt folosite catetere standard din silicon, radioopace, aplicate pentru drenarea externă a ventriculelor, cu diametru intern de 1,5-2,5 mm, cu lungimea de 30 cm, cu gradații punctiforme la 5, 10 și 15 cm, cu capăt bont și perforații laterale care măresc suprafața de irigare cu preparat fibrinolitic (figura 2.7).



Figura 2.7. Cateter din silicon radioopac aplicat pentru drenarea hematomului intracerebral (diametru intern = 2,5-3,0 mm, lungime = 30 cm, gradații punctiforme la 5, 10 și 15 cm, având capăt bont și perforații laterale).

3. **Aspirarea părții lichide a hematomului intracerebral.** În majoritatea cazurilor, imediat după puncție și drenarea hematomului se reușește evacuarea a circa 2-10 ml din componentul lichid al cheagului cu ajutorul unei seringi, ceea ce confirmă plasarea corectă a cateterului în cavitatea hematomului, în dependență de stadiul de evoluție a hematomului.

În cazul hemoragiilor cu extindere intraventriculară această cantitate poate fi mai mare, dar evacuarea excesivă a amestecului de sânge cu lichid cefalorahidian poate duce la colabarea ventriculelor, deplasarea intraoperatorie a hematomului și structurilor medii. După aspirarea părții lichide a hematomului prin cateter, se suturează ermetic plaga, se fixează cateterul și este introdus preparatul fibrinolitic.

Cateterul a fost extras apoi prin contrapertură. O imagine intraoperatorie a unui cateter inserat pentru evacuarea hematomului și introducerea preparatului fibrinolitic este arătat în figura 2.8.



Figura 2.8. Cateter inserat pentru evacuarea hematomului și introducerea preparatului fibrinolic (imagine intraoperatorie)

4. *Efectuarea procedurilor de fibrinoliză locală conform protocolului elaborat.* În scopul fibrinolizei hematoamelor intracerebrale am utilizat un preparat fibrinolic din generația a II-a - prourokinază recombinată (Hemază). Preparatul este introdus în doză de 5.000 UA cu un interval de 6-10 ore.

Preparatul fibrinolic în formă de praf este dizolvat cu 3 ml de ser fiziologic și introdus în cavitatea hematomului. Această cantitate a soluției introduse permite evitarea acțiunii suplimentare asupra volumului existent al hematomului și crearea condițiilor pentru repartizarea uniformă a preparatului fibrinolic în cavitatea hematomului. După aspirarea sângelui din cavitatea hematomului poate fi efectuat următorul procedeu de fibrinoliză.

După puncția hematomului și aspirarea părții lichide a acestuia, în cavitatea hematomului a fost instalat un cateter de silicon cu diametrul intern de 2,5 mm și diametrul extern de 3 mm. Capătul extern al cateterului a fost extras prin contrapertură și fixat de pielea pacientului la o distanță de 4-5 cm de marginea plăgii. În perioada postoperatorie prin acest cateter s-a efectuat administrarea de fibrinolic și evacuarea părții lichide a hematomului. În calitate de remediu fibrinolic a fost utilizată soluția Hemază (prourokinază recombinată). Avantajele de bază ale acestui preparat (în comparație cu alte preparate analogice - urokinaza și streptokinaza) constau în faptul că prourokinaza este preparată din proteină umană, posedă acțiune selectivă înaltă, nu provoacă reacții imune, este accesibilă pentru procurare și este relativ ieftină. Introducerea prourokinazei se efectuează fracționat la fiecare 12-24 de ore. Tot în aceste intervale este efectuată și aspirația cheagurilor lezate ale hematomului. Frecvența procedurilor de

fibrinoliză a variat de la 3 la 6 procedee (durata medie a fibrinolizei fiind de 48 de ore). Decizia de întrerupere a fibrinolizei și de înlăturare a cateterului a fost luată în baza datelor CT cerebrale de control, realizată înainte de înlăturarea cateterului.

Ca și în cazul altor fibrinolitice, efectul administrării locale al Hemazei diferă mult comparativ cu cel al acțiunii sistemice după administrarea intravenoasă, fără a influența în nici un mod factorii de coagulare a sângelui. Astfel, efectul și beneficiul utilizării locale depășește cu mult riscul unei hemoragii eventuale repetate.

Rezultatul tehnic al intervenției a fost apreciat după gradul de evacuare al hematomului prin aprecierea raportului dintre volumul preoperator și volumul postoperator restant al hematomului. Eficacitatea clinică a fost apreciată după scările de gradare a dizabilităților neurologice: scala GOS, scorul Barthel și scala Rankin modificată. Cercetarea catamnetică de la 6 luni până la 18 luni a fost efectuată în baza rezultatelor anchetării, examinărilor ambulatorii de control și spitalizărilor repetate ale pacienților în secția Neurorecuperare a INN.

Protocolul efectuării procedeeleor de fibrinoliză, elaborat în clinica Neurochirurgie vasculară a INN (tabel 2.4), și utilizarea Hemazei, remediu fibrinolic de generația a doua, au fost aprobate de Comitetul de Etică al INN (procesul verbal din 02.04.2011).

Tabel 2.4. Protocolul procedeeleor de fibrinoliză

Etapetele fibrinolizei	Timpul, ore								
	<i>Operația</i>	8	16	24	32	40	48	56	64
Sânge hemolizat evacuat, ml	5	8	8	12	18	14	10	8	6
Introdus preparat fibrinolic, UA	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000	Hemază 10000
Volumul restant al hemoragiei la CT, ml	-	-	-	28	-	-	-	-	12

Dacă peste 24 de ore după intervenție, volumul hematomului la CT constituia mai puțin de 1/3 din volumul inițial, fibrinoliza era sistată, iar dacă volumul era mai mare de 1/3 din volumul inițial, preparatul fibrinolic era introdus în continuare timp de 24 sau 48 de ore. Având în vedere riscul dezvoltării complicațiilor septice și reducerea activității preparatului fibrinolic, utilizarea fibrinolizei mai mult de 72 de ore este nejustificată.

Cateterul pentru puncție a fost îndepărtat în condiții sterile, în locul de ieșire s-a plasat o singură sutură și s-a acoperit cu un pansament ocluziv.

Obiectivele clinice ale puncției și aspirației hematomului intracerebral cu aplicarea fibrinolizei locale au inclus reducerea hematomului cu 2/3 sau 70% din dimensiunea inițială.

În comparație cu stereotaxia și neuronavigarea, metoda de puncție ”free hand” perfecționată în cadrul INN permite accesarea rapidă a hemorgiilor intracerebrale cu un volum între 30 și 100ml, cu o localizare corticală și subcorticală, menținând în același timp o precizie satisfăcătoare. Procedura este efectuată în baza algoritmului de calcul a punctului de trepanare disponibil la stația de lucru al aparatului CT. Unul din scopurile elaborării metodei ”free hand” a fost și perfectarea unei tehnici neurochirurgicale minim invazive care ar fi accesibilă în orice instituție specializată din Republica Moldova, chiar și în lipsa unui utilaj tehnic performant cum ar fi neuronavigatorul sau cadrul stereotactic. Un exemplu al evoluției în dinamică al unui HICS supratentorial în emisfera cerebrală stângă tratat prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este redat în figura 2.9.

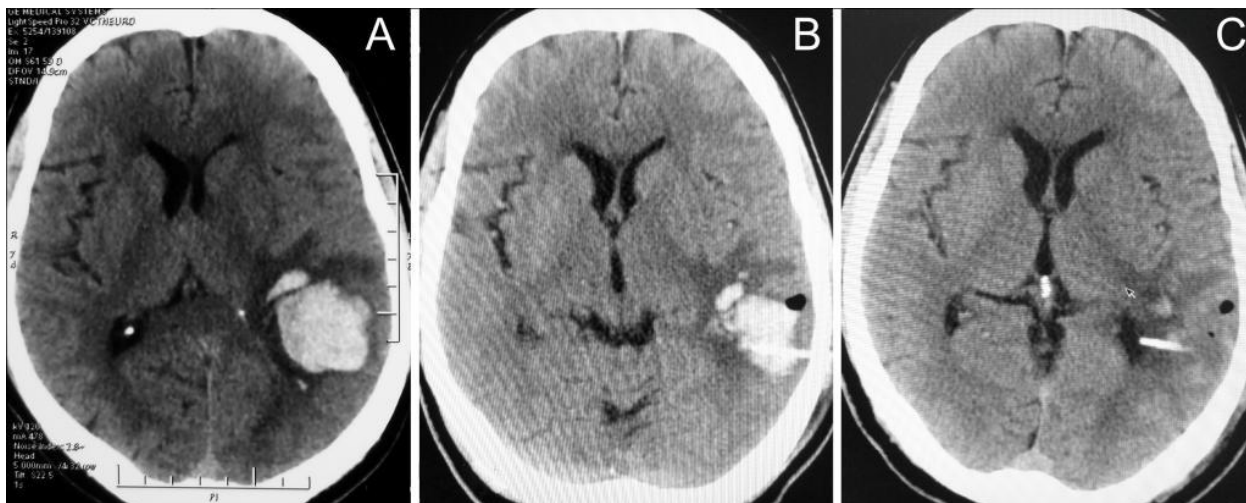


Figura 2.9. HICS supratentorial în emisfera cerebrală stângă tratat prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A - preoperator. B - evoluție în dinamică la 12 ore, C - evoluție în dinamică la 72 ore. Se observă evacuarea treptată a hematomului

Craniotomia clasică pentru evacuarea hematomului intracerebral spontan a fost efectuată în sala de operație sub anestezie generală. După poziționarea pacientului pe masa de operație în decubit dorsal cu elevarea umărului și rotirea capului în partea opusă hematomului, am efectuat demarcarea liniei de incizie în semicerc (regiunea temporală) de partea hematomului intracerebral. Am efectuat preluarea triplă a tegumentelor cu antiseptice și delimitarea câmpului operator, incizia în semicerc a pielii pe traiectul liniei demarcate, hemostaza din marginile plăgii prin coagulare și aplicare de pense hemostatice, scheletarea osului cu fixarea lamboului cutanat. Am aplicat 5-6 freze de trepan cu efectuarea craniotomiei osteoplastice și

obținerea unui defect osos cu dimensiunile de la 5x5 cm până la 10x10 cm în dependență de volumul și localizarea hematomului. În caz de necesitate (hemoragii masive cu edem și compresie de trunchi) craniotomia a fost extinsă cât mai bazal prin rezecție sau ciupirea osului temporal până la nivelul aripii sfenoidale, astfel fiind asigurat un grad de decompresie maximă. Ulterior, am efectuat incizia cruciformă sau în semicerc a durei mater, corticotomia în proiecția hematomului, deplasarea marginilor corticotomiei cu ajutorul spatulelor cu vizualizarea hematomului, evacuarea hematomului prin aspirarea părții lichide și a cheagurilor, revizia minuțioasă a cavității hematomului cu efectuarea hemostazei prin coagulare, tamponada lojei cu meșe de tifon îmbibate cu soluție de peroxid de hidrogen de 3% și aplicare de burete hemostatic la necesitate. Cavitata hematomului a fost drenată cu dren de cauciuc. În cazul obținerii unui control bun al hemostazei și o relaxare cerebrală adecvată, dura mater a fost suturată cu aproximație, s-a fixat la loc voletul osos și a fost efectuată suturarea plăgii în straturi anatomice.

În cazurile când hemoragia nu a putut fi stopată complet și/sau a fost prezent un edem cerebral masiv cu prolabarea cortexului în defectul din dura mater, a fost efectuată suturarea directă a plăgii fără fixarea la loc a voletului osos. Voletul a fost conservat pentru păstrare sau implantat în țesutul adipos din regiunea abdominală a pacientului (pentru utilizarea ulterioară la închiderea defectului).

Tratamentul medicamentos a inclus controlul TA, tratamentul hipertensiunii intracraniene, profilaxia trombozei venoase profunde, tratament fizioterapeutic, administrarea fluidelor intravenos, H₂ blocantelor și anticonvulsivantelor (fenitoină sau acid valproic), managementul febrei, menținerea normoglicemiei și suport nutrițional precoce. Intubare a fost efectuată la pacienții cu depresie respiratorie pentru protecția căilor respiratorii de aspirație, controlul presiunii intracraniene și tratament simptomatic [18, 19, 31, 32, 40, 202].

Tratamentul HTA a inclus menținerea TAS în limitele 100-140 mm Hg [30, 58, 248, 249]. Controlul TA a fost individualizat pentru fiecare pacient, a fost inițiat în prezența TAS ≥ 180 mm Hg, TA diastolice ≥ 105 mm Hg sau TAM ≥ 130 mm Hg și s-a efectuat în mai multe etape. Prima reducere a TA a fost limitată la 20% din valoarea inițială și a fost realizată în jumătate de oră. Nivelul TA a fost menținut timp de 8 ore și a ajuns treptat la valoarea normală standard în 72 de ore [159, 201]. HTA marcată a fost tratată în departamentul de urgență cu bolusuri intravenoase repetate de agenți cu acțiune scurtă (esmolol). Cu toate acestea, controlul constant a fost cel mai bine realizat în unitatea de terapie intensivă cu perfuzii continue de agenți antihipertensivi (labetalol, amlodipin etc) [159, 201].

Până în prezent rămâne controversată acțiunea HTA care contribuie la HIC și respectiv micșorarea TA poate cauza ischemia țesutului cerebral perilezional sau duce la majorarea

hematomului. Deoarece TA scade în mod natural, spontan în primele 6 ore a HICS acută, tratamentul supraagresiv al acesteia poate fi nejustificat. În mod tipic sunt administrate intravenos preparate de acțiune scurtă (labetalol, enalapril etc).

Pacienții cu HICS și febră ($>38^{\circ}$) trebuie examinați fizic minuțios, iar în cazul suspectării unei infecții necesită investigații de laborator și radioimagistice pentru a determina sursa infecției. Febra de origine neurologică poate apărea în cazul în care sângele se extinde în spațiul subarahnoidian sau intraventricular. La pacienții cu febră și HICS, tipic este administrat, în primul rând, acetamenofenul, dar cu precauție la pacienții vârstnici și la pacienții cu patologie hepatică diagnosticată. Pacienților cu HICS, asociată cu febră persistentă, refractară la acetamenofen și fără o cauză infecțioasă, se poate administra răcire mecanică pentru a deveni normotermici (lingerie umedă, gheață, dispozitive mecanice de răcire).

Metodele standard de control ale presiunii intracraniene crescute includ elevarea capului pacientului la $30-45^{\circ}$, administrarea intravenoasă a preparatelor medicamentoase (manitol 0,25-0,5 g/kg fiecare 4 ore, furosemid), hiperventilarea, sedarea și ventriculostomia pentru drenarea externă a lichidului cefalorahidian.

În cazul apariției convulsiilor, cuparea rapidă a acestora poate fi obținută prin administrarea intravenoasă a unei benzodiazepine precum lorazepam (0,05 – 0,1 mg/kg) sau diazepam (0,15-0,25 mg/kg) [250]. Odată ce pacientul este controlat, recurența convulsiilor poate fi prevenită prin administrarea unui anticonvulsivant de lungă durată precum fenitoina sau fosfenitoina (doza de încărcare: 15-20 mg/kg la o rată de 100-150 mg/min urmată de doze de întreținere de 4-6 mg/kg/zi oral sau parenteral) [250]. Dozele trebuie atent individualizate, în funcție de controlul simptomelor, preferabil prin monitorizarea concentrației fenitoinii din sânge. Ca alternativă a fenitoinii este frecvent utilizat și preparatul levetiracetam / keppra (250-500 mg la fiecare 12 ore) [250]. Reacțiile adverse după administrarea fenitoinii pot include prurit, hipotensiune, aritmii, ataxie, cefalee, nistagmus, parestezie, iar în cazul administrării fosfenitoinii – de asemenea hipocalcemie severă [250]. Doza pentru levetiracetam (keppra) necesită ajustări la pacienții cu insuficiența renală [250]. Referitor la durata tratamentului, în prezent nu există recomandări clare în acest sens. Majoritatea studiilor indică o recurență a convulsiilor de 2 – 3 ori mai mare la pacienții care întrerup tratamentul anticonvulsiv comparativ cu cei care îl continuă [251, 252]. Discontinuuarea tratamentului poate fi totuși considerată după o perioadă îndelungată fără repetarea crizelor convulsive, de obicei 1-2 ani la copii și 2-5 ani la adulți [251, 252]. Opinia pacientului după explicarea riscurilor și beneficiilor asociate joacă de asemenea un rol important în acest proces [251, 252].

Numeroase discuții persistă și referitor la administrarea de rutină a anticonvulsivanelor la pacienții cu hemoragii intracerebrale în scop profilactic pentru prevenirea convulsiilor. Considerând riscul și incidența convulsiilor în cazul hemoragiilor intracerebrale, majoritatea ghidurilor anterioare recomandau utilizarea unui preparat antiepileptic și discontinuarea acestuia după o lună în lipsa convulsiilor [59, 68, 250, 253, 254]. Rezultatele unor studii recente randomizate indică însă că administrarea profilactică a anticonvulsivanelor nu este justificată, fiind asociată chiar cu o rată mai înaltă a complicațiilor sau mortalității. Astfel, studiul EGASIS (Early GABA-Ergic Activation Study In Stroke) a investigat efectele administrării diazepamului (10 mg de 2 ori pe zi pe parcursul a 3 zile) versus placebo pe un lot de 880 pacienți cu AVC, dintre care 95 pacienți cu HICS [255]. Analiza efectuată pentru pacienții cu HICS a relevat o rată a pneumoniei de 35% și o mortalitate de 22% pentru lotul care a primit diazepam față de doar 10% și 12% pentru lotul care a primit placebo [255]. Studiului internațional CHANT (Cerebral Hemorrhage and NXY-059 Trial) a arătat de asemenea ca utilizarea anticonvulsivanelor în scop profilactic la pacienții cu HICS este asociată cu rezultate mai slabe și efecte nefavorabile, inclusiv cu o rată mai mare a invalidității și mortalității la 90 zile [4, 256]. Într-un alt studiu prospectiv efectuat pe 98 pacienți cu HICS, Naidech et al raportează ca administrarea profilactică a fenitoinii a fost asociată cu rezultate mai slabe și o rată mai înaltă a febrei [257]. În curs de desfășurare este și un studiu prospectiv dublu orb randomizat numit SPICH (Seizure Prophylaxis following Intracerebral Hemorrhage Study) care evaluează efectele administrării în scop profilactic a 500mg sodium valproat zilnic timp de 7 zile versus placebo la pacienții cu HICS supratentoriale [258]. Rezultatele acestuia însă nu au fost încă publicate. În aceste condiții, recomandările recente ale multor organizații de referință în domeniu precum ESO (European Stroke Organisation), AHA/ASA (American Heart Association / American Stroke Association) stipulează că administrarea de rutină a anticonvulsivanelor la pacienții cu HICS nu este argumentată decât în cazurile în care apar crizele convulsive [4, 6]. Electroencefalografia continuă (monitoringul video EEG) trebuie luată în considerație pentru pacienții cu HICS și nivel redus de conștiență [2, 4, 61, 63, 183].

Managementul complex al pacienților cu HICS supratentoriale, tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale și craniotomia clasică pentru evacuarea hematomului, a inclus, concomitent cu intervenția chirurgicală, și tratament medicamentos: stabilizarea inițială (măsurile inițiale de resuscitare), tratamentul chirurgical, măsurile de reanimare, prevenirea creșterii hematoamelor, prevenirea și tratamentul complicațiilor și procedeele de recuperare [156, 201].

Reabilitarea neurologică și funcțională a fost efectuată conform programelor specializate perfectate în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, ținând cont atât de starea generală a pacientului, cât și de simptomatologia neurologică specifică [259-265]. Luând în considerație experiența obținută în domeniu, o structură organizatorică a asistenței de reabilitare neurologică a fost de asemenea propusă în cadrul sistemului de sănătate al Republicii Moldova [266]. Toți pacienții care au supraviețuit după tratament au fost urmăriți clinic până la 12 luni.

În cadrul studiului catamnestic au fost evaluate în delaiu și diverse complicații sau particularități evolutive ale HICS supratentoriale, precum: 1) recidiva hematoamelor, care creează pericol de decompensare a sindromului de dislocare cerebrală și necesită intervenții chirurgicale deschise repetate, 2) lipsa dinamicii semnificative de micșorare a volumului hematomului la CT cerebral timp de 72 ore de la inițierea tratamentului, 3) complicații inflamator-infecțioase, 4) alte complicații (hemoragia tractului digestiv și epilepsie).

Metode morfologice. Pentru aprecierea eficacității și inofensivității metodei puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale și în scopul determinării posibilelor cauze de complicații la pacienții decedați a fost efectuată analiza morfologică a hematomului intracerebral, țesutului cerebral perifocal și tunicilor cerebrale.

2.5. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale (anexa 1) unde erau codificate datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, a explorărilor paraclinice și a examenului în dinamică. Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor au fost aplicate tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc).

Pentru prelucrarea statistică a fost de asemenea aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele continue;

- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării - indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt >5 ; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- diferența valorilor medii pentru eșantioane independente sau dependente utilizând testului testul „t” (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu;
- aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației, riscului relativ, coeficienții Student, Fisher și Spearman;
- determinarea supraviețuirii în funcție de metoda de tratament a HICS, estimată prin metoda actuarială, și comparațiilor între grupuri, efectuate prin intermediul testului sumei de șiruri Wilcoxon;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici - valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. În scopul studiului comparativ al eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al hematoamelor intracerebrale spontane prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, am examinat 218 pacienți cu HICS supratentoriale de volum mare și fără HIV în vârstă de 24-89 de ani, inclusiv 94 femei și 124 de bărbați.
2. Pentru evaluarea comparativă a tratamentului administrat, pacienții au fost repartizați în 3 loturi de studiu relativ omogene: (1) 67 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, (2) 81 de pacienți cu

HICS supratentoriale care au urmat tratament medicamentos standardizat în baza protocoalelor terapeutice existente pentru acest tip de patologie și (3) 70 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise.

3. Loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de sex, vârstă, factori de risc sau simptomatologia clinică, distribuția pacienților în cele 3 loturi fiind relativ omogenă.
4. Procesarea datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Statistic semnificative am considerat diferențele când valoarea bilaterală $P < 0,05$.

3. TRATAMENTUL PACIENȚILOR PRIN METODE CHIRURGICALE CLASICE ȘI MEDICAMENTOASE

3.1 Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice fără aplicarea fibrinolizei locale

Date social-demografice. În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați prin metode chirurgicale clasice fără aplicarea fibrinolizei locale (LB2), au fost incluse 70 de persoane în vârstă de 24-85 de ani (vârsta medie $58,99 \pm 1,4$ ani): 39 (55,7%) de bărbați și 31 (44,3%) de femei.

În funcție de statutul social pacienții s-au repartizat în modul următor: 25 (35,7%) de persoane erau angajate și 13 (18,6%) persoane nu erau angajate în câmpul muncii. Dintre persoanele angajate 18 (25,7%) practicau munca fizică și 7 (10,0%) practicau munca intelectuală. În funcție de anul adresării, examinării și spitalizării pentru tratament, 11 (15,7%) pacienți au fost incluși în studiu în anul 2009, 14 (20,0%) pacienți - în anul 2010, 1 (1,4%) pacient - în anul 2011, 6 (8,6%) pacienți - în anul 2013 și 38 (54,3%) de pacienți - în anul 2014 (figura 3.1).

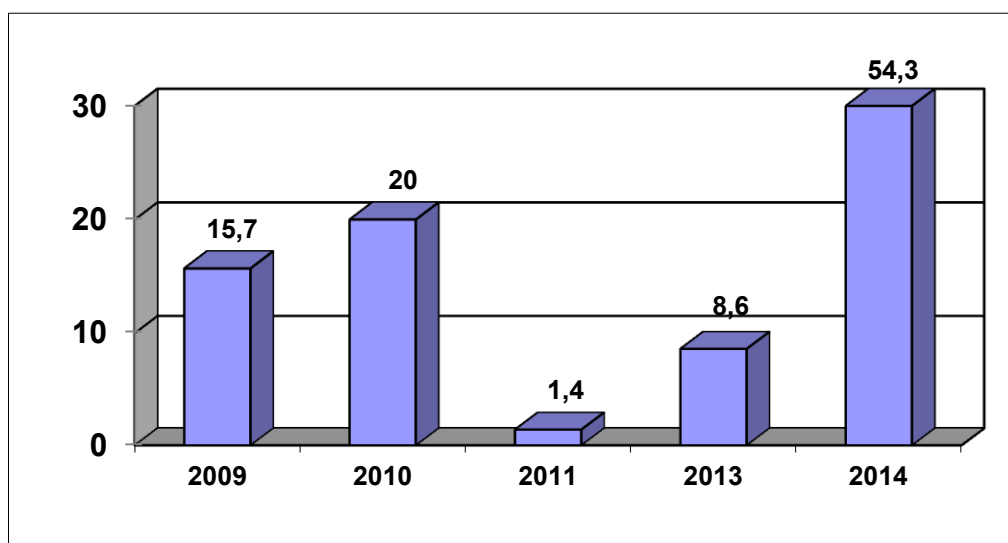


Figura 3.1. Repartizarea pacienților din LB2 (%) în funcție de anul includerii în studiu.

Anamnestic. Toți cei 70 (100,0%) de pacienți din LB2 prezentau unul sau mai mulți factori de risc. Printre cei mai importanți factori de risc au fost diagnosticați: HTA în 65 (92,9%) cazuri, obezitate în 16 (22,9%) cazuri, cardiopatie ischemică în 13 (18,6%) cazuri, tabagism în 12 (17,1%) cazuri, consum excesiv de alcool în 11 (15,7%) cazuri, diabet zaharat în 7 (10,0%) cazuri, dislipidemie în 3 (4,3%) cazuri și dereglări de ritm cardiac în 2 (2,9%) cazuri (figura 3.2). Diverse combinații ale factorilor de risc enumerați anterior au fost relevate la 36 (51,4%) de

pacienți. Din totalul celor 65 pacienți cu HTA, 17 (26,2%) urmau tratament antihipertensiv, 2 din cei 7 pacienți cu diabet zaharat urmau tratament antidiabetic și nici un pacient cu obezitate nu trata acest factor de risc.

Afecțiuni somatice concomitente prezentau peste 2/5 din pacienții din LB2 sau 29 (41,4%) de persoane. Maladii cardiovasculare au fost diagnosticate în 17 (24,3%) cazuri, afecțiuni pulmonare – în 6 (8,6%) cazuri, boli hepatice – în 6 (8,6%) cazuri, leziuni urinare – în 3 (4,3%) cazuri, afecțiuni endocrine – în 2 (2,9%) cazuri, boli hematologice – în 1 (1,4%) caz. Combinații a diferitor afecțiuni somatice concomitente s-au constatat în 5 (17,2%) cazuri. Maladii gastrointestinale, infecțioase și oncologice în acest lot de studiu nu au fost diagnosticate.

Așadar, toți pacienții din LB2 prezentau unul sau mai mulți factori de risc, circa 1/2 din pacienți (51,4%) aveau diferite combinații ale factorilor de risc, la peste 2/5 din pacienți (41,4%) au fost diagnosticate afecțiuni somatice concomitente și la 17,2% din pacienți – diferite combinații ale acestora.

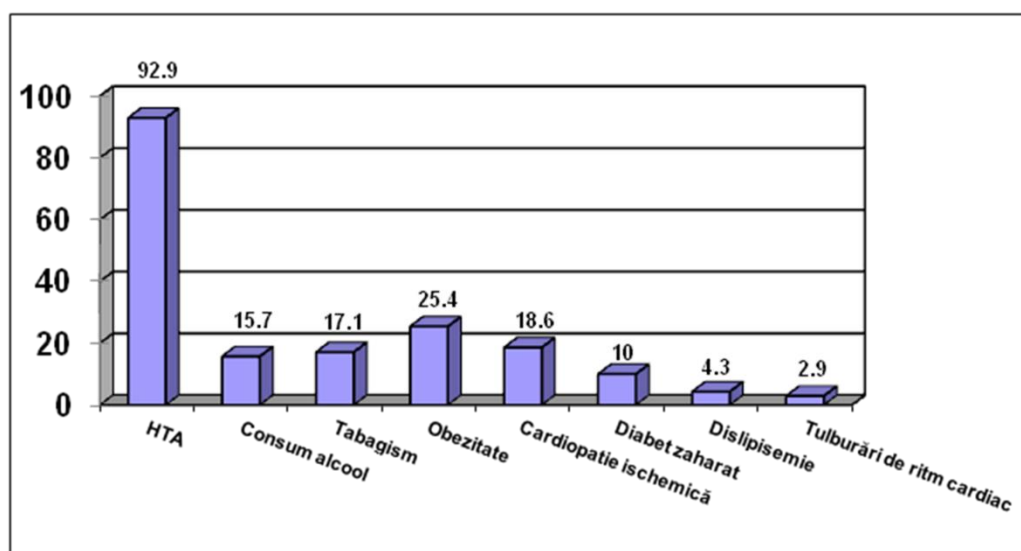


Figura 3.2. Repartizarea factorilor de risc la pacienții din LB2 (%).

Debutul maladiei. Evaluarea condițiilor de debut a HICS supratentoriale din LB2 a constatat că în peste 4/5 din cazuri (la circa 85,5% pacienți) a fost diagnosticată o urgență hipertensivă, în 2 (2,9%) cazuri - leziunea a evoluat la efort fizic, în 1 (1,4%) caz - la stres și în 7 (10,1%) cazuri cauza debutului maladiei de bază nu a fost elucidată.

Perioada de timp de la debutul maladiei până la internarea în spitalul raional central a fost de până la 8 ore la 32 (45,7%) pacienți, în limitele 8-24 de ore - la 26 (37,1%) pacienți și peste 24 de ore - la 12 (17,1%) pacienți.

Valoarea medie a perioadei de la debutul maladiei până la inițierea intervenției chirurgicale a constituit $85,63 \pm 16,6$ ore (limite între 3 și 720 de ore). 28 (40%) pacienți din LB2 au fost internați în secția specializată în intervalul de până la 8 ore de la debutul bolii, 10 (14,3%) pacienți au fost spitalizați în perioada 8-24 de ore de la debut și 32 (45,7%) pacienți - peste 24 de ore de la debut.

Așadar, în circa 4/5 din cazuri sau la 85,5% pacienți din LB2 debutul HICS supratentorial a fost condiționat de o urgență hipertensivă și în 10,1% cazuri cauza nu a fost elucidată. Circa 1/6 (17,1%) din pacienții acestui lot au fost internați tardiv în secția specializată la peste 24 de ore de la debut. Perioada medie de la debutul maladiei până la intervenția chirurgicală a constituit 3,5 zile.

Tabloul clinic. Repartizarea pacienților tratați prin metode chirurgicale clasice deschise în funcție de tipul și volumul hematomului este prezentată în tabelul 3.1 și figura 3.3.

Tabel 3.1. Repartizarea pacienților tratați prin metode chirurgicale clasice deschise în funcție de tipul și volumul hematomului

Tipul hematomului	Volumul hematomului			Total
	30 – 59 ml	60 - 89 ml	≥ 90 ml	
Lobare	14 (60,9%)	5 (21,7%)	4 (17,4%)	23 (100%)
Capsulotalamice	12 (36,4%)	16 (48,5%)	5 (15,2%)	33 (100%)
Capsuloputaminale	3 (42,9%)	4 (57,1%)	-	7 (100%)
Mixte	2 (28,6%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	7 (100%)
Total	31 (44,3%)	28 (40,0%)	11 (15,7%)	70 (100%)

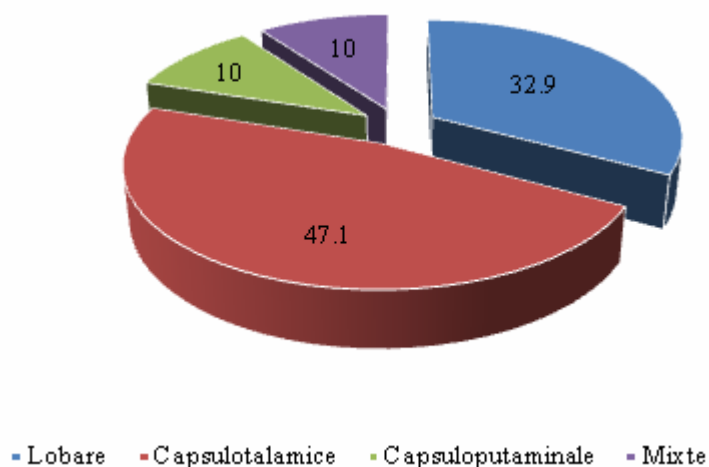


Figura 3.3. Repartizarea pacienților (%) tratați prin metode chirurgicale clasice deschise în funcție de tipul hematomului.

Până la intervenția chirurgicală la 11 (15,7%) pacienți nu se apreciau dereglări de cunoștință, 23 (32,9%) pacienți erau în stare de somnolență, 17 (24,3%) pacienți - în stare de sopor și 19 (27,1%) pacienți - în stare de comă superficială. În 37,1% din cazuri a avut loc asocierea hematomului cu hemoragie intraventriculară minoră.

În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metode chirurgicale clasice deschise, valoarea medie a scorului absolut GCS alcătuia $11,19 \pm 0,3$ (limite între 8 - 15), scorului HIC - $2,17 \pm 0,06$ (limite între 1 - 3), scorului HIC pentru mortalitatea la 30 zile - $35,79 \pm 2,4\%$ (limite între 13 - 73%), scorului HIC-GS - $7,37 \pm 0,2$ (limite între 3 - 13), scorului FUNC - $6,14 \pm 0,2$ (limite între 1 - 9), scorului FUNC pentru independența funcțională la 90 de zile - $21,23 \pm 2,3\%$ (limite între 0 - 66%).

Plegie prezentau 38 (54,3%) de pacienți și pareză - 31 (44,3%) pacienți, inclusiv pareză profundă - 21 (30,0%) pacienți, pareză moderată - 4 (5,7%) pacienți și pareză ușoară - 6 (8,6%) pacienți (figura 3.4). Deficit motor în extremități nu prezenta doar 1 (1,4%) pacient.

Hipoestezie severă a fost depistată în 30 (42,9%) cazuri, moderată - în 24 (34,3%) cazuri, ușoară - în 12 (17,1%) cazuri și absentă în 4 (5,7%) cazuri.

Dereglări cognitive severe au fost înregistrate la 11 (15,7%) pacienți, moderate - la 16 (22,9%) pacienți, ușoare - la 35 (50,0%) de pacienți și absente - la 8 (11,4%) pacienți.

Pacienții din LB2 prezentau anizocorie în 6 (8,6%) cazuri, strabism - în 4 (5,7%) cazuri, convulsii - în 5 (7,5%) cazuri. Febra ($>38^\circ$) a fost diagnosticată la 7 (10,9%) pacienți cu o durată de la 5 până la 14 zile (în medie $8 \pm 1,4$ zile).

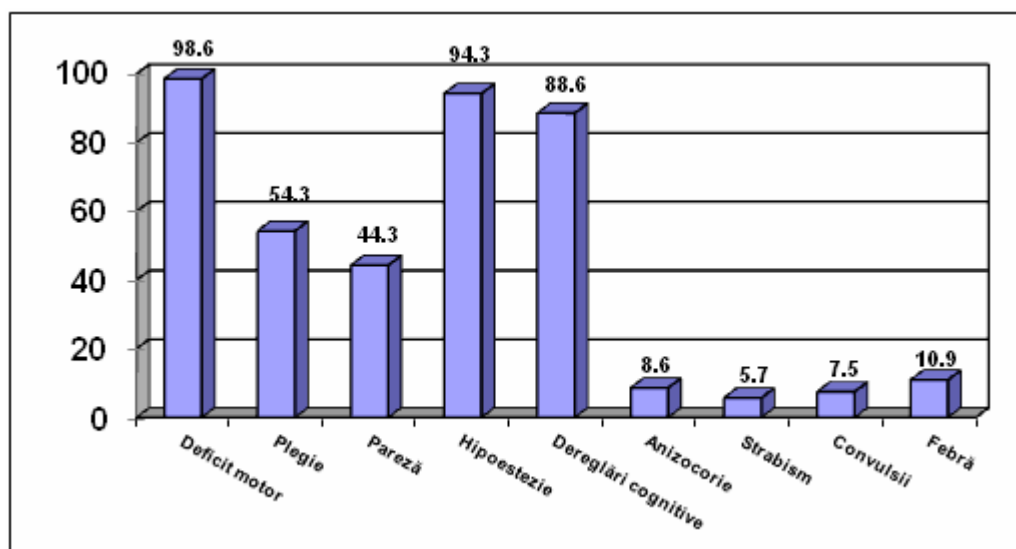


Figura 3.4. Incidența simptomelor (%) la pacienții din LB2

Examenul CT. Examenul CT a fost efectuat la toți pacienții, permițând determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, estimarea volumului, precum și evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente atât la internare cât și postoperator.

La pacienții din LB2 hematomul a fost localizat subcortical în 23 (33,8%) de cazuri, talamic - în 32 (47,1%) de cazuri, putaminal - în 7 (10,3%) cazuri, iar localizarea mixtă a fost constatată în 6 (8,8%) cazuri. Relativ mai frecvent a fost afectată emisfera dreaptă - la 40 (58,0%) pacienți, comparativ cu emisfera stângă - la 29 (42,0%) pacienți.

Volumul hematomului a variat de la 35 ml până la 120 ml (în medie $64,76 \pm 2,5$ ml) cu o deplasare a structurilor liniei mediane a creierului de la 1 până la 16,5 mm (în medie $7,1 \pm 0,3$ mm). Distanța de la cortex a hematomului < 1 cm a fost înregistrată la 32 (46,4%) pacienți, în limitele 1-2 cm - la 23 (33,3%) pacienți și mai mare de 2 cm - la 14 (20,3%) pacienți.

Cea mai frecventă formă a hematomului a fost rotundă - la 44 (62,9%) pacienți, urmată de forma multilobulară - la 13 (18,6%) pacienți, forma ovoidă - la 8 (11,4%) pacienți și forma fuziformă - la 5 (7,1%) pacienți. Hotarele hematomului se prezentau bine conturate în 49 (70,0%) cazuri, difuz infiltrative în 8 (11,4%) cazuri și festonate în 13 (18,6%) cazuri.

În funcție de densitatea hematomului, peste 4/5 din pacienți (58 – 82,9%) prezentau hematom hiperdens, la 8 (11,4%) pacienți acesta era isodens și la 4 (5,7%) pacienți – hipodens.

Evaluarea complicațiilor hematomului a constatat că eruperea ventriculară absentă în 44 (62,9%) cazuri, era minimală în 12 (17,1%) cazuri, severă în 12 (17,1%) cazuri, iar în 2 (2,9%) cazuri a fost prezentă tamponada ventriculară.

Hidrocefalie prezentau 6 (8,6%) pacienți. Cisternele bazale erau libere la 50 (71,4%) pacienți, comprimate moderat la 16 (22,9%) pacienți și comprimate sever (închise) la 4 (5,7%) pacienți. Edemul adiacent absentă în 14 (20,0%) cazuri, se prezenta ușor în 44 (62,9%) cazuri și sever în 12 (17,1%) cazuri.

Angiografia CT a fost realizată la 8 (11,4%) pacienți.

Așadar, în lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați prin metode chirurgicale clasice deschise, scorul absolut GCS alcătuia $11,19 \pm 0,3$, scorul HIC – $2,17 \pm 0,06$, scorul HIC-GS – $7,37 \pm 0,2$ și scorul FUNC – $6,14 \pm 0,2$. Cel mai frecvent pacienții prezentau deficit motor în extremități (98,6%), inclusiv plegie (54,3%) și pareză (44,3%), hipoestezie (94,3%) și dereglări cognitive (88,6%). Examenul imagistic prin CT a permis determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente.

3.2 Tratamentul chirurgical al HICS supratentoriale prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor

Aspecte procedurale. În LB2 tratamentul chirurgical a fost realizat în 40 (57,1%) cazuri prin metode deschise și în 30 (42,9%) cazuri prin metode minim-invazive. Anestezia generală s-a aplicat la toți 70 (100,0%) pacienți. Respirația dirijată a fost utilizată în 27 (48,2%) cazuri pentru $12 \pm 1,7$ zile (de la 2 până la 40 de zile), iar traheostoma a fost efectuată în 3 (6,0%) cazuri. Reintervenția chirurgicală prin metoda deschisă a fost necesară la 7 (10,0%) pacienți. O imagine reprezentativă a unui pacient cu HICS supratentorial tratat prin intervenția chirurgicală deschisă cu extracția unui volet osos pentru decompresia și drenajul hematomului este redată în figura 3.5.

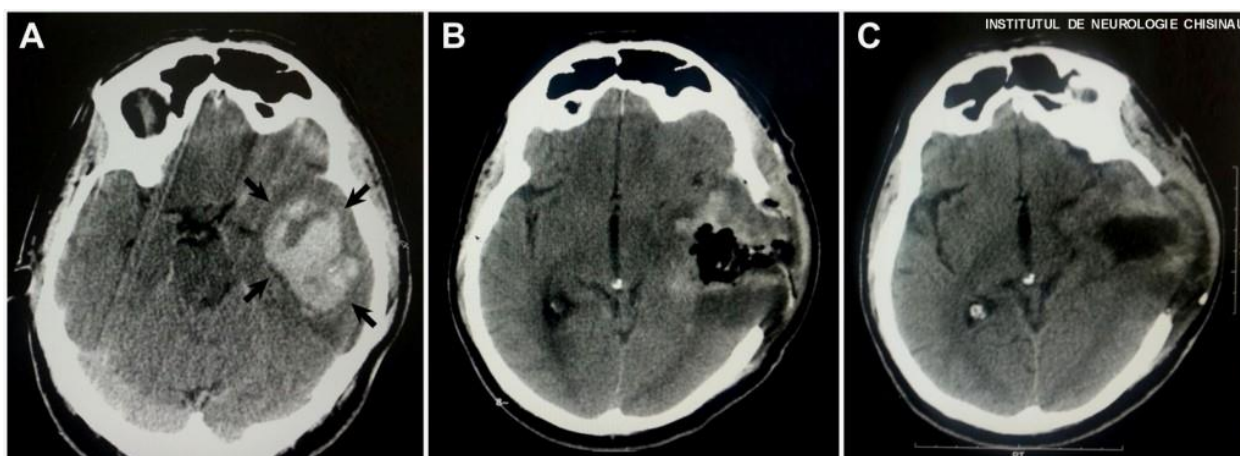


Figura 3.5. CT cerebral la un pacient cu HICS supratentorial în emisfera cerebrală stângă. A – imagine preoperatorie (hematomul este arătat cu săgeți). B, C – imagini post-operatorii relevând modificările după intervenția chirurgicală deschisă cu extracția unui volet osos pentru decompresia și drenajul hematomului.

Rezultate. Perioada de spitalizare a pacienților din LB2 a variat de la 2 până la 80 de zile, în medie $17,69 \pm 1,8$ zile.

Recuperarea precoce postoperatorie a fost inițiată la 9 (12,9%) pacienți. În 5 (27,8%) cazuri au fost determinate complicații postoperatorii locale și în 2 (13,3%) cazuri - complicații postoperatorii generale. Printre complicațiile locale au fost diagnosticate 3 cazuri de creștere a edemului, 1 caz de hemoragie repetată, 1 caz de meningoencefalită cu hemoragie repetată. Printre complicațiile generale au fost constatate 2 cazuri de pneumonie.

Din totalul de 70 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metode chirurgicale clasice deschise, 35 (50,0%) au decedat în intervalul 2-60 de zile după intervenția chirurgicală, în medie la $16,49 \pm 2,1$ zile. Circa 3/5 (21 – 60,0%) din decese au fost înregistrate în primele 14 zile

și circa 3/4 (26 – 74,3%) din decese - în primele 21 de zile. Circa 90,6% decese au avut loc în staționar și 9,4% decese - în alte locuri. În raport cu numărul total al pacienților din LB2, mortalitatea intraspitalicească a constituit 45,7%, mortalitatea la 14 zile – 30,0%, iar la 21 zile – 37,1%. Cauzele majore ale deceselor au fost edemul cerebral și sepsisul.

Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați în funcție de volumul hematomului a constatat o rată a persoanelor fără dereglări de conștiență statistic semnificativ mai mică în grupul general de pacienți decedați (5,7% și 25,7%, $p<0,05$) (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați din LB2 în funcție de volumul hematomului

	Indicatori	Volum hematom, cm^3			Total
		30-59	60-89	>90	
Supraviețuitori	Vârsta, ani	57,00±2,4	60,42±2,6	62,00±4,4	58,60±1,7
	Termenul intervenției, ore	156,35±37,2	49,08±20,9	64,67±51,7	111,71±24,1
	Fără dereglări de conștiență, abs. (%)	6 (30,0%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)	9 (25,7%)
Decedați	Vârsta, ani	53,64±3,7	62,56±2,3	60,88±6,4	59,37±2,2
	Termenul intervenției, ore	28,00±10,3**	105,75±46,5	10,50±3,1	59,54±22,4
	Fără dereglări de conștiență, abs. (%)	1 (9,1%)	1 (6,3%)	0	2 (5,7%)*

Legendă: diferență statistic semnificativă între supraviețuitori și pacienți decedați (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$)

În cazul HICS supratentoriale cu volumul între 30-59 cm^3 , intervenția chirurgicală a fost de asemenea efectuată relativ mai precoce la pacienții care ulterior au decedat comparativ cu cei care au supraviețuit (28,00±10,3 ore vs 156,35±37,2 ore, $p<0,01$) (tabelul 3.2), fapt ce ar putea fi datorat unei deteriorări clinice mai rapide și necesității intervenției chirurgicale de urgență în aceste situații.

Așadar, în LB2 tratamentul chirurgical a fost realizat în 40 (57,1%) cazuri prin metode deschise și în 30 (42,9%) cazuri prin metode minim-invazive. Complicații postoperatorii locale au fost determinate în 27,8% cazuri, iar complicații postoperatorii generale în 13,3% cazuri. Decese au fost constatate în 50,0% cazuri, circa 3/5 dintre acestea înregistrându-se în primele 14 zile și circa 3/4 în primele 21 de zile după intervenția chirurgicală. Datele de asemenea relevă diverse dereglări ale stării de conștiență semnificativ mai frecvente la pacienții care ulterior au

decedat, precum și o intervenție chirurgicală efectuată relativ mai precoce la pacienții care ulterior au decedat comparativ cu cei care au supraviețuit, fapt ce ar putea fi datorat unei deteriorări clinice mai rapide și necesității unor intervenții chirurgicale de urgență în aceste situații.

Starea neurologică. Evaluarea stării neurologice postoperatorii, de asemenea, a constatat o ameliorare semnificativă. Scorul GOS, scală pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută, reprezenta $3,23 \pm 0,07$ (limite între 3-4) la externare. Ulterior, acest parametru a crescut nesemnificativ până la $3,31 \pm 0,08$ (limite între 3-4) la 1 lună după intervenția chirurgicală ($p > 0,05$) și statistic semnificativ până la $4,0 \pm 0,1$ (limite între 3-5) la 3 luni după intervenția chirurgicală ($p < 0,001$). Diferență statistic semnificativă a fost constatată și între parametrii estimați la 1 lună și la 3 luni după intervenția chirurgicală: $3,31 \pm 0,08$ vs $4,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$ (figura 3.6).

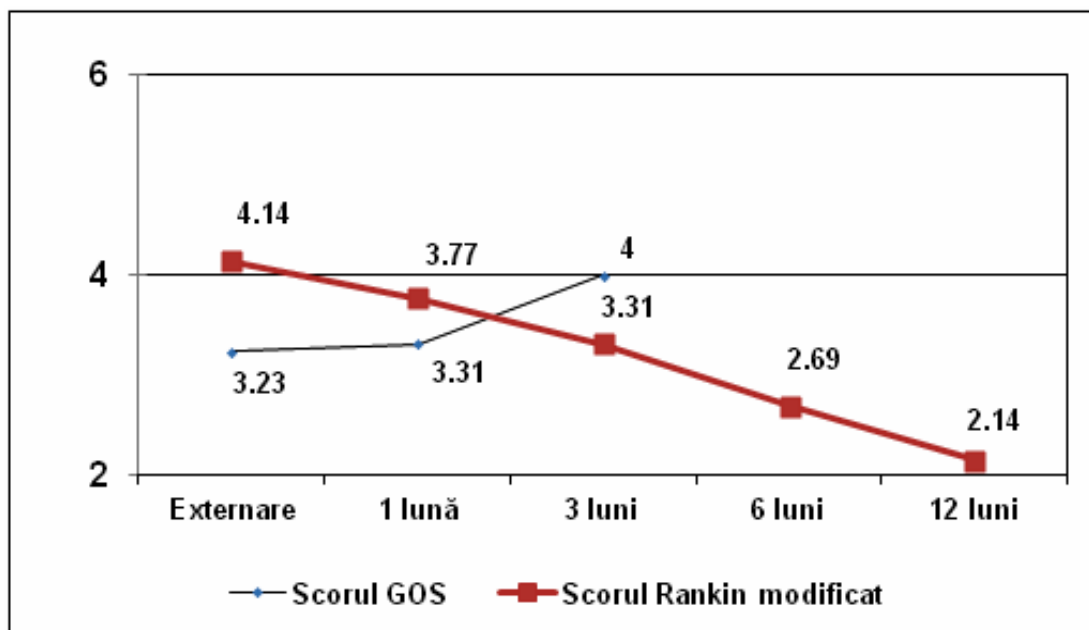


Figura 3.6. Evaluarea în dinamică a stării neurologice postoperatorii (scorul GOS, scorul Rankin modificat) la pacienții din LB2.

Scorul Rankin modificat, scală de măsurare a independenței funcționale după o maladie neurologică acută, alcătuia $4,14 \pm 0,1$ (limite între 3-5) la externare, $3,77 \pm 0,1$ (limite între 2-5) la 1 lună după intervenția chirurgicală, $3,31 \pm 0,1$ (limite între 1-4) la 3 luni, $2,69 \pm 0,2$ (limite între 1-4) la 6 luni și $2,14 \pm 0,2$ (limite între 0-4) la 12 luni după intervenția chirurgicală (figura 3.6). Aceste reduceri treptate ale scorului Rankin modificat au atins semnificație statistică ($p < 0,05$) la 3 luni după intervenția chirurgicală (comparativ cu scorul la externare și cu cel înregistrat la 1 lună după intervenția chirurgicală) și la 6 luni după intervenția chirurgicală

(comparativ cu valorile înregistrate la externare, la 1 lună și la 3 luni). Deși scorul a continuat să scadă și după 6 luni, valorile înregistrate la 12 luni după intervenția chirurgicală nu au atins semnificație statistică comparativ cu cele înregistrate la 6 luni, indicând o tendință spre stabilizare a stării funcționale a pacienților în această perioadă.

Indicele Barthel, indicator care evaluează performanța și starea funcțională a pacienților în activitățile cotidiene, constituia $39,0 \pm 1,7$ (limite între 30-60) la externare, $45,86 \pm 2,0$ (limite între 30-75) la 1 lună după intervenția chirurgicală, $54,43 \pm 2,5$ (limite între 35-85) la 3 luni, $63,62 \pm 3,2$ (limite între 40-90) la 6 luni și $71,36 \pm 3,5$ (limite între 45-95) la 12 luni după intervenția chirurgicală (figura 3.7). Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative la fiecare etapă următoare de evaluare comparativ cu etapa precedentă în decursul primelor 6 luni ($p < 0,05$), după care a fost consemnată o tendință spre stabilizare.

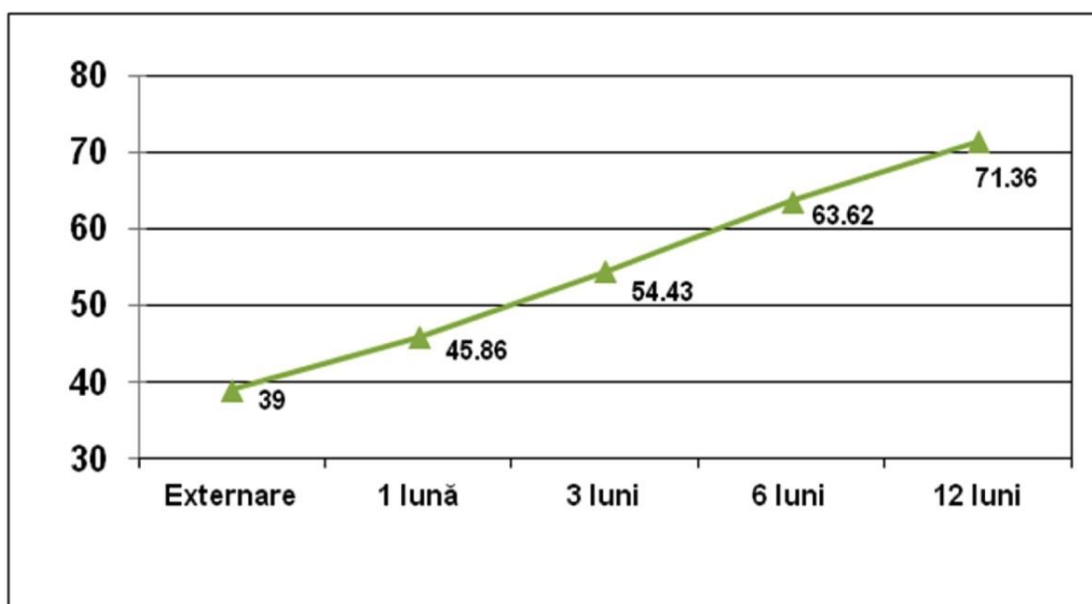


Figura 3.7. Evaluarea în dinamică a stării neurologice postoperatorii (indicele Barthel) la pacienții din LB2.

Așadar, tratamentul pacienților cu HICS supratentoriale prin metode chirurgicale clasice deschise a contribuit la o ameliorare importantă a stării neurologice a pacienților din acest grup:

1. S-a îmbunătățit starea finală, evaluată după scorul GOS, care a atins semnificație statistică la 3 luni după intervenția chirurgicală comparativ cu valorile înregistrate la toate etapele precedente ($p < 0,001$).
2. A crescut independența funcțională evaluată după scorul Rankin modificat, valorile căruia au atins semnificație statistică la 3 luni și la 6 luni după intervenția chirurgicală comparativ cu

valorile înregistrate la toate etapele precedente. Deși scorul a continuat să scadă și după 6 luni, valorile înregistrate ulterior nu au fost statistic semnificative comparativ cu cele înregistrate la 6 luni, indicând o tendință spre stabilizare a independenței funcționale a pacienților în această perioadă.

3. A crescut performanța și starea funcțională în activitățile cotidiene, evaluate după indicele Barthel, care a crescut statistic semnificativ la fiecare etapă următoare de evaluare comparativ cu etapa precedentă în decursul primelor 6 luni ($p < 0,05$), după care a fost consemnată o tendință spre stabilizare.

3.3. Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați medicamentos

Date social-demografice. În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate (LM) au fost incluse 81 de persoane în vârstă de 39-84 de ani (vârsta medie $59,33 \pm 1,0$ ani): 45 (55,6%) de bărbați și 36 (44,4%) de femei. În funcție de statutul social pacienții s-au repartizat în modul următor: 35 (43,2%) de persoane erau angajate, iar 15 (18,5%) persoane nu erau angajate în câmpul muncii. Dintre persoanele angajate, 32 (39,5%) practica munca fizică și 3 (3,7%) practica munca intelectuală.

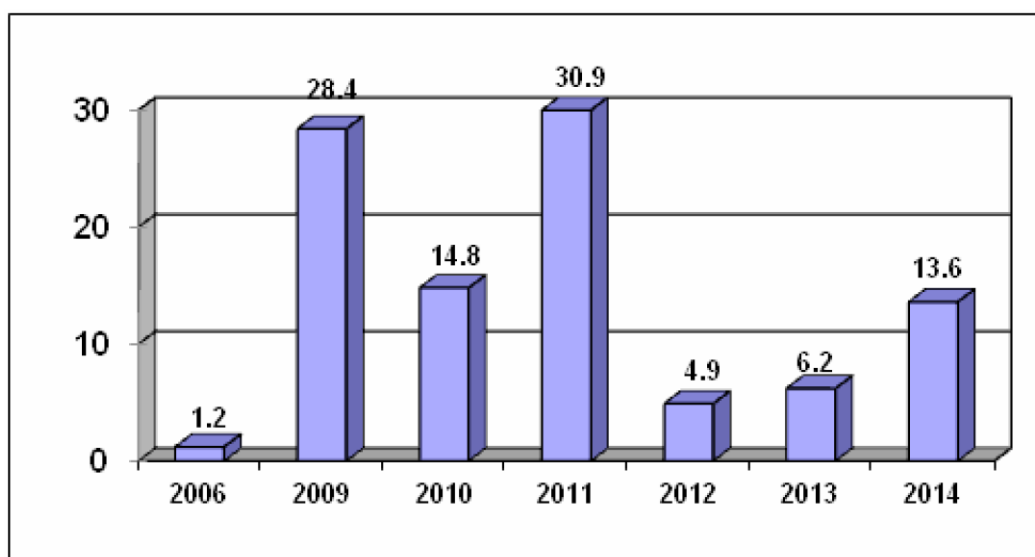


Figura 3.8. Repartizarea pacienților din LM (%) în funcție de anul includerii în studiu.

În funcție de anul adresării, examinării și spitalizării pentru tratament, 1 (1,2%) pacient a fost inclus în studiu în anul 2006, 23 (28,4%) de pacienți - în anul 2009, 12 (14,8%) pacienți - în anul 2010, 25 (30,9%) pacienți - în anul 2011, 4 (4,9%) pacienți - în anul 2012, 5 (6,2%) pacienți - în anul 2013 și 11 (13,6%) pacienți - în anul 2014 (figura 3.8).

Anamnestic. Rezultatele evaluării au consemnat că toți cei 81 (100,0%) de pacienți din LM prezentau factori de risc. Printre cei mai importanți factori de risc au fost diagnosticați: HTA în 77 (95,1%) de cazuri, consum excesiv de alcool în 13 (16,0%) cazuri, tabagism în 18 (22,2%) cazuri, obezitate în 35 (43,2%) cazuri, cardiopatie ischemică în 30 (37,0%) cazuri, diabet zaharat în 13 (16,0%) cazuri, dislipidemie în 5 (6,2%) cazuri și dereglări de ritm cardiac în 4 (4,9%) cazuri (figura 3.9). Diferite combinații ale factorilor de risc enumerați anterior au fost relevate în 65 (80,0%) cazuri.

Din totalul celor 77 pacienți cu HTA, 37 (48,1%) urmau tratament antihipertensiv, 5 din 13 pacienți cu diabet zaharat urmau tratament antidiabetic și nici un pacient cu obezitate nu trata acest factor de risc. Afecțiuni somatice concomitente prezentau circa 1/2 din pacienții din LM sau 40 (49,4%) persoane. Maladii cardiovasculare au fost diagnosticate în 37 (45,7%) cazuri, leziuni gastrointestinale – în 7 (8,6%) cazuri, afecțiuni pulmonare – în 2 (2,5%) cazuri, boli hepatice – în 5 (6,2%) cazuri, afecțiuni urinare – în 6 (7,4%) cazuri și boli endocrine – în 3 (3,7%) cazuri. Maladii hematologice, infecțioase și oncologice în acest lot de studiu nu au fost diagnosticate. În circa 1/3 din cazuri (la 32,5% pacienți) s-au constatat combinații a diferitor afecțiuni somatice concomitente.

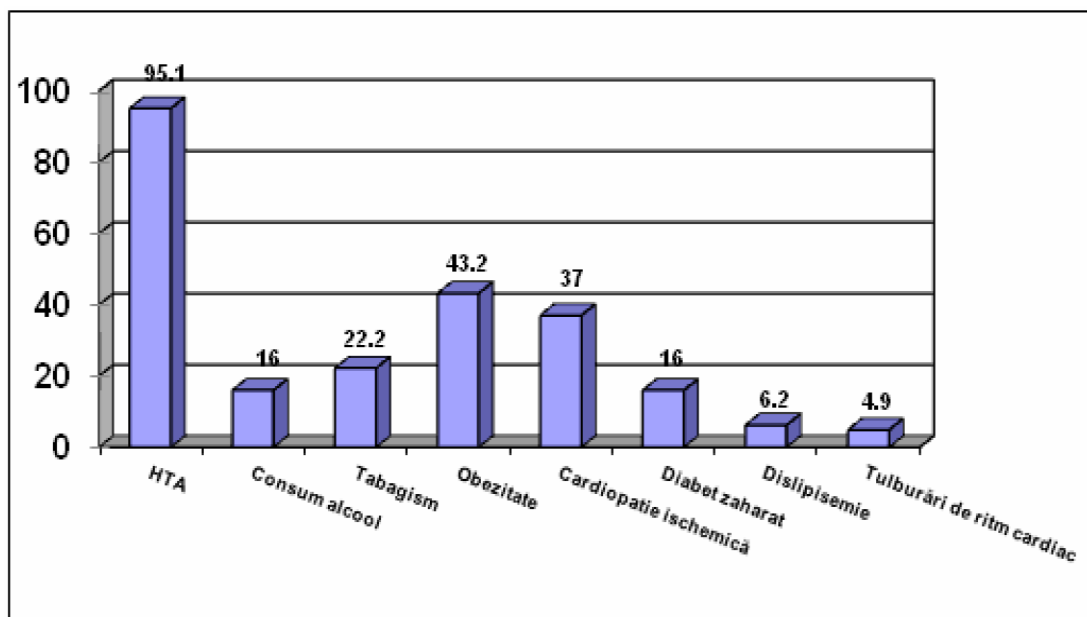


Figura 3.9. Prezența factorilor de risc la pacienții din LM (%).

Afecțiuni somatice concomitente prezentau circa 1/2 din pacienții din LM sau 40 (49,4%) persoane. Maladii cardiovasculare au fost diagnosticate în 37 (45,7%) cazuri, leziuni gastrointestinale – în 7 (8,6%) cazuri, afecțiuni pulmonare – în 2 (2,5%) cazuri, boli hepatice – în 5 (6,2%) cazuri, afecțiuni urinare – în 6 (7,4%) cazuri și boli endocrine – în 3 (3,7%) cazuri. Maladii hematologice, infecțioase și oncologice în LM nu au fost diagnosticate. În circa 1/3 din cazuri (la 32,5% pacienți) s-au constatat combinații a diferitor afecțiuni somatice concomitente.

Așadar, toți pacienții din LM prezentau factori de risc, circa 4/5 din pacienți (80,0%) având diferite combinații ale acestora. Circa 1/2 din pacienți (49,4%) prezentau afecțiuni somatice concomitente, iar circa 1/3 din pacienți (32,5%) – diferite combinații ale acestora.

Debutul maladiei. Evaluarea condițiilor de debut a HICS supratentoriale a constatat că în peste 4/5 din cazuri (la circa 84,0% pacienți) a fost diagnosticată o urgență hipertensivă, în 6 (7,4%) cazuri leziunea a evoluat la efort fizic, în 1 (1,2%) caz - în repaus, în 1 (1,2%) caz – la stres și în 5 (6,2%) cazuri cauza debutului maladiei de bază nu a fost elucidată.

Perioada de timp de la debutul maladiei până la internarea în spitalul raional central a fost de până la 8 ore la 21 (25,9%) pacienți, în limitele 8-24 de ore - la 44 (54,3%) pacienți și peste 24 de ore - la 16 (19,8%) pacienți.

Doar 4 (4,9%) pacienți din LM au fost internați în secția specializată în intervalul de până la 8 ore de la debutul bolii, 25 (30,9%) pacienți au fost spitalizați în perioada 8-24 de ore de la debut și 52 (64,2%) pacienți - peste 24 de ore de la debut.

Așadar, în circa 4/5 din cazuri sau la 84,0% pacienți debutul HICS supratentorial a fost condiționat de o urgență hipertensivă și în 6,2% cazuri cauza nu a fost elucidată. Circa 1/5 (19,8%) din pacienți au fost internați tardiv în secția specializată - peste 24 de ore de la debut.

Tabloul clinic. Repartizarea pacienților tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate în funcție de tipul și volumul hematomului este prezentată în tabelul 3.3 și figura 3.10. Până la instituirea tratamentului medicamentos, la 28 (34,6%) de pacienți nu se apreciau dereglări de cunoștință, 33 (40,7%) de pacienți erau în stare de somnolență, 11 (13,6%) pacienți - în stare de somnolență și 9 (11,1%) pacienți - în stare de comă superficială. În 23,5% din cazuri a avut loc asocierea hematomului cu hemoragie intraventriculară minoră.

În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate, valoarea medie a scorului absolut GCS alcătuia $12,57 \pm 0,2$ (limite între 8 - 15), scorului HIC - $2,05 \pm 0,03$ (limite între 1 - 3), scorului HIC pentru mortalitatea la 30 zile – $29,21 \pm 1,4\%$ (limite între 13 - 72%), scorului HIC-GS – $6,44 \pm 0,2$ (limite între 4 - 11), scorului FUNC – $6,86 \pm 0,2$ (limite între 3 - 11), scorului FUNC pentru independența funcțională la 90 de zile – $25,25 \pm 2,2\%$ (limite între 0 - 82%).

Tabelul 3.3. Repartizarea pacienților tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate în funcție de tipul și volumul hematomului

Tipul hematomului	Volumul hematomului			Total
	30 – 59 ml	60 - 89 ml	≥ 90 ml	
Lobare	20 (83,3%)	4 (16,7%)	-	24 (100%)
Capsulotalamice	23 (82,1%)	4 (14,3%)	1 (3,6%)	28 (100%)
Capsuloputaminale	19 (86,4%)	3 (13,6%)	-	22 (100%)
Mixte	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	7 (100%)
Total	66 (81,5%)	13 (16,0%)	2 (2,5%)	81 (100%)

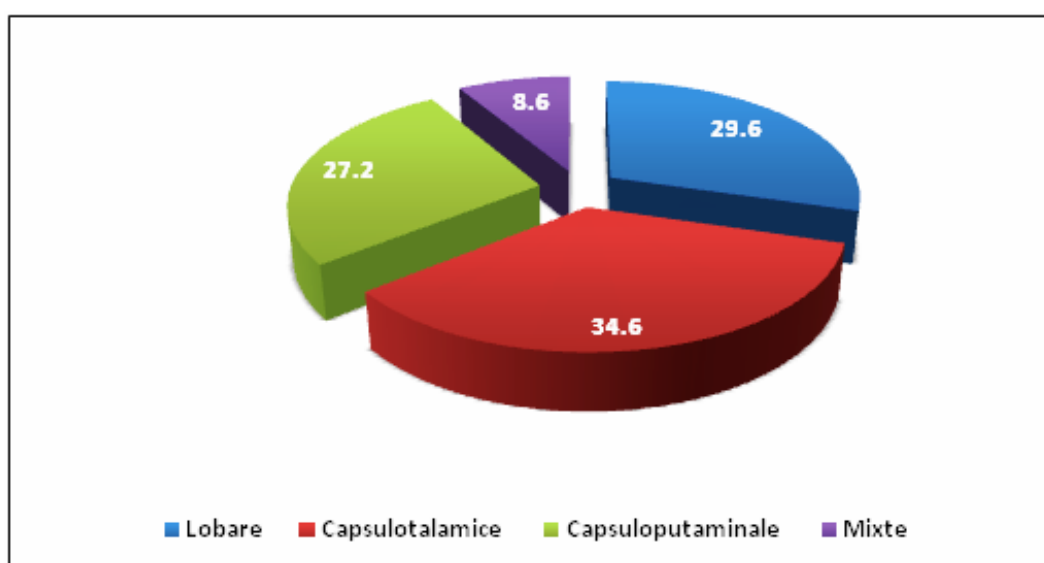


Figura 3.10. Repartizarea pacienților (%) tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate în funcție de tipul hematomului.

Toți 81 (100,0%) pacienți prezentau diverse grade de deficit motor în extremități. Plegie a fost diagnosticată la 45 (55,6%) pacienți și pareză – la 36 (44,4%) pacienți, inclusiv pareză profundă – la 22 (27,2%) pacienți, pareză moderată – la 9 (11,1%) pacienți și pareză ușoară – la 5 (6,2%) pacienți (figura 3.11). Hipoestezia absentă în 2 (2,5%) cazuri, era severă în 39 (48,1%) cazuri, moderată – în 28 (34,6%) cazuri și ușoară – în 12 (14,8%) cazuri.

Dereglările cognitive absentau la 6 (7,4%) pacienți, se prezentau severe la 13 (16,0%) pacienți, moderate – la 39 (48,1%) pacienți și ușoare – la 23 (28,4%) pacienți.

Pacienții din LM prezentau strabism – în 8 (10,0%) cazuri și convulsii – în 1 (1,3%) caz. Anizocorie nu a fost depistată. Febra ($>38^{\circ}$) a fost diagnosticată la 6 (7,7%) pacienți cu o durată medie de $5,25 \pm 0,6$ zile (de la 2 până la 7 zile).

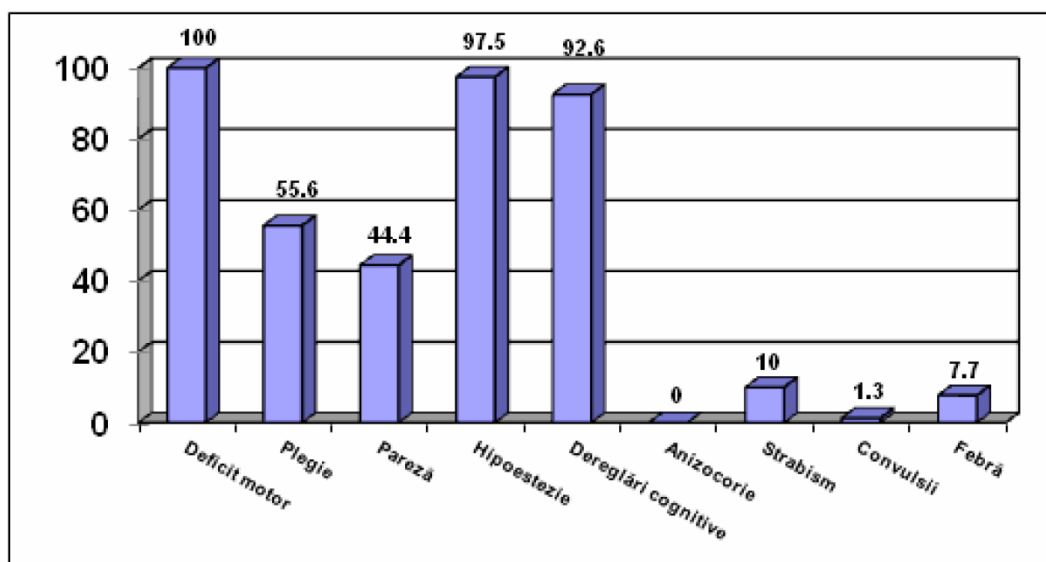


Figura 3.11. Incidența simptomelor (%) la pacienții din LM.

Examenul CT. La pacienții din LM hematumul era localizat subcortical în 24 (29,6%) cazuri, talamic - în 28 (34,6%) cazuri, putaminal - în 22 (27,2%) cazuri, iar localizări mixte au fost constatate în 7 (8,6%) cazuri. Emisfera stângă a fost afectată la 45 (57,0%) pacienți, iar cea dreaptă - la 34 (43,0%) pacienți.

Volumul hematomului a variat de la 30 ml până la 118 ml (în medie $47,95 \pm 1,9$ ml) cu o deplasare a structurilor liniei mediane a creierului de la 0 până la 13 mm (în medie $4,91 \pm 0,3$ mm). Distanța de la cortex a hematomului mai mică de 1 cm a fost înregistrată la 22 (27,2%) de pacienți, în limitele 1-2 cm - la 42 (51,9%) de pacienți și mai mare de 2 cm - la 17 (21,0%) pacienți.

Cea mai frecventă formă a hematomului a fost ovoidă - la 29 (35,8%) pacienți, urmată de forma rotundă - la 23 (28,4%) pacienți, forma multilobulară - la 16 (19,8%) pacienți și forma fuziformă - la 13 (16,0%) pacienți.

Hotarele hematomului se prezentau bine conturate în 40 (49,4%) cazuri, difuz infiltrative în 11 (13,6%) cazuri și festonate în 30 (37,0%) cazuri.

În funcție de densitatea hematomului, peste 3/4 din pacienți (61 - 75,3%) prezentau hematom hiperdens, la 15 (18,5%) pacienți acesta era isodens și la 5 (6,2%) pacienți - hipodens.

Evaluarea complicațiilor hematomului a constatat că eruperea ventriculară absentă în 62 (76,5%) de cazuri, era minimală în 17 (21,0%) cazuri și severă doar în 2 (2,5%) cazuri. Tamponada ventriculară nu a fost constatată la acest grup de pacienți.

Hidrocefalie prezentau 2 (2,5%) pacienți. Cisternele bazale erau libere la 69 (86,3%) de pacienți, comprimate moderat la 10 (12,5%) pacienți și comprimate sever (închise) la 1 (1,3%)

pacient. Edemul adiacent absentă în 27 (33,3%) de cazuri, se prezenta ușor în 41 (50,6%) de cazuri și sever în 13 (16,0%) cazuri.

Angiografia CT a fost realizată la 24 (29,6%) de pacienți.

Așadar, în lotul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate scorul absolut GCS alcătuia $12,57 \pm 0,2$, scorul HIC - $2,05 \pm 0,03$, scorul HIC-GS - $6,44 \pm 0,2$, scorul FUNC - $6,86 \pm 0,2$. Cel mai frecvent pacienții prezentau diverse grade de deficit motor în extremități (100,0%), inclusiv plegie (55,6%), pareză (44,4%), hipoestezie (97,5%) și dereglări cognitive (92,6%). Examenul imagistic prin CT a permis determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente.

3.4. Tratamentul medicamentos standardizat al HICS supratentoriale în baza protocoalelor terapeutice existente: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor

Aspecte procedurale. Pacienții tratați conservator au beneficiat de tratament medicamentos, fără intervenții chirurgicale, însă, dacă starea pacienților se deteriora rapid și progresiv în timpul tratamentului medicamentos și indicațiile chirurgicale erau clare, hematumul a fost evacuat chirurgical. După stabilizarea pacienților și transferul în secție, reabilitarea a fost inițiată cât mai curând posibil.

Pacienții din grupurile gestionate prin metode chirurgicale și tratament medicamentos au fost tratați de aceeași echipă de medici pentru a se asigura managementul comparabil în toate loturile de studiu. Toți pacienții au fost gestionați în unitatea de terapie intensivă neurologică până când au fost considerați suficient de stabili pentru a trece la o unitate de îngrijire intermediară sau generală.

Rezultate. Perioada de spitalizare a pacienților din LM a variat de la 2 până la 30 de zile, în medie $11,83 \pm 0,6$ zile.

Recuperarea precoce după începerea tratamentului a fost inițiată la 18 (22,2%) pacienți. Din totalul de 81 pacienți cu HICS supratentoriale, tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate, 27 (33,3%) au decedat în intervalul 2-360 de zile de la debutul maladiei, în medie la $30,74 \pm 13,0$ zile. Circa 1/2 (14 - 51,9%) din decese au fost înregistrate în primele 14 zile și circa 2/3 (18 - 66,7%) din decese - în primele 21 de zile. Circa 66,7% decese au avut loc în staționar și 33,3% decese - în alte locuri. În raport cu numărul total al pacienților

din LM, mortalitatea intraspitalicească a constituit 22,2%, mortalitatea la 14 zile – 17,3%, iar la 21 zile – 22,2%. Cauzele majore ale deceselor au fost edemul cerebral și sepsisul.

Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați în funcție de volumul hematomului a constatat vârsta medie statistic semnificativ mai mare ($63,78 \pm 1,7$ ani vs $57,11 \pm 1,0$ ani, $p < 0,01$) și rata persoanelor fără dereglări de conștiință statistic semnificativ mai mică (11,1% vs 46,3%, $p < 0,001$) în grupul de pacienți decedați (tabel 3.4). Acest fapt a fost determinat de lotul de pacienți cu volumul hematomului în limitele 30-59 cm^3 , care au prezentat diferențe similare atât pentru vârsta medie ($62,88 \pm 2,4$ ani vs $56,55 \pm 1,1$ ani, $p < 0,01$), cât și pentru rata persoanelor fără dereglări de conștiință (11,8% vs 44,9%, $p < 0,01$) (tabel 3.4).

Tabel 3.4. Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați din LM în funcție de volumul hematomului

	Indicatori	Volum hematom, cm^3			Total
		30-59	60-89	>90	
Supra-viețuitori	Vârsta, ani	$56,55 \pm 1,1$	$62,60 \pm 2,0$	-	$57,11 \pm 1,0$
	Fără dereglări de conștiință, abs. (%)	22 (44,9%)	3 (60,0%)	-	25 (46,3%)
Decedați	Vârsta, ani	$62,88 \pm 2,4^{**}$	$66,13 \pm 2,6$	$62,00 \pm 2,0$	$63,78 \pm 1,7^{**}$
	Fără dereglări de conștiință, abs. (%)	2 (11,8%) ^{**}	1 (12,5%)	0	3 (11,1%) ^{***}

Legendă: diferență statistic semnificativă între supraviețuitori și pacienți decedați (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Starea neurologică. Evaluarea stării neurologice postoperatorii a constatat o ameliorare semnificativă. Scorul GOS, scală pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută, reprezenta $3,30 \pm 0,06$ (limite între 3-4) la externare. Ulterior, acest parametru a crescut nesemnificativ până la $3,46 \pm 0,08$ (limite între 3-5) la 1 lună după inițierea tratamentului medicamentos ($p > 0,05$) și statistic semnificativ până la $4,09 \pm 0,1$ (limite între 3-5) la 3 luni după inițierea tratamentului medicamentos ($p < 0,001$). Diferență statistic semnificativă a fost constatată și între parametrii estimați la 1 lună și la 3 luni după inițierea tratamentului medicamentos: $3,46 \pm 0,08$ vs $4,09 \pm 0,1$, $p < 0,001$ (figura 3.12).

Scorul Rankin modificat, scală de măsurare a independenței funcționale după o maladie neurologică acută, alcătuia $3,81 \pm 0,08$ (limite între 2-5) la externare, $4,13 \pm 0,6$ (limite între 2-35) la 1 lună, $3,63 \pm 0,6$ (limite între 1-35) la 3 luni, $3,41 \pm 0,7$ (limite între 0-40) la 6 luni și $2,41 \pm 0,2$ (limite între 0-5) la 12 luni de la inițierea tratamentului medicamentos. De menționat este tendința de creștere a scorului în prima luna după externare, reflectând o posibilă creștere a dependenței

funcționale în această perioadă la pacienții tratați medicamentos. Deși diferența nu a atins semnificație statistică, rezultatele sunt contrare celor observate la pacienții tratați chirurgical (grupul LB1 și LB2), unde scorul Rankin modificat a înregistrat o scădere continuă după externare.

Ulterior acest indicator s-a redus statistic semnificativ doar la 12 luni după inițierea tratamentului medicamentos, comparativ cu parametrii obținuți la externare ($2,41 \pm 0,2$ vs $3,81 \pm 0,08$, $p < 0,001$), precum și față de cei obținuți la 1 lună după inițierea tratamentului medicamentos ($2,41 \pm 0,2$ vs $4,13 \pm 0,6$, $p < 0,01$). În celelalte cazuri scorul Rankin modificat nu a atins semnificație statistică.

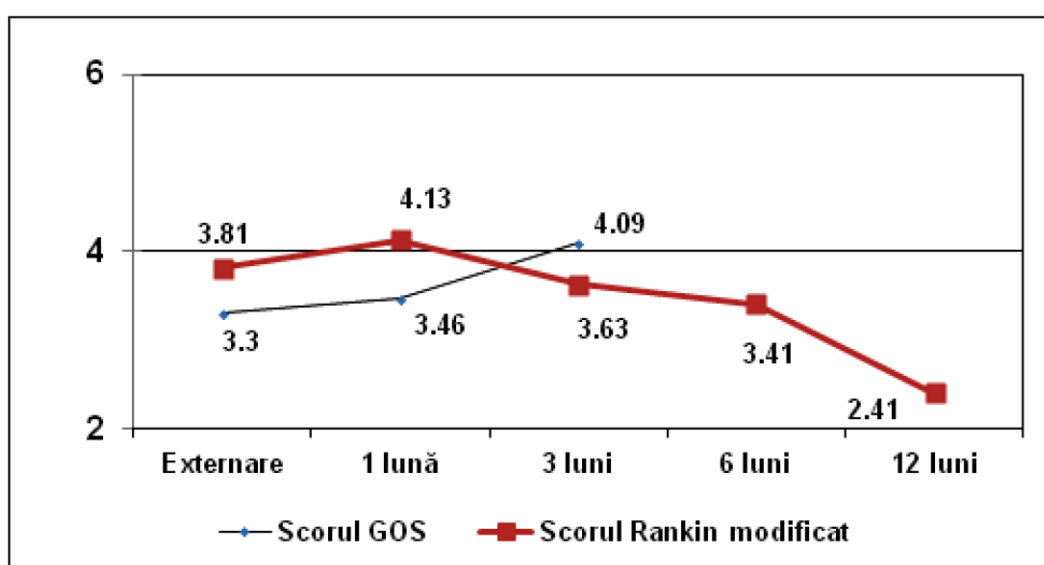


Figura 3.12. Evaluarea în dinamică a stării neurologice după tratamentul medicamentos (scorul GOS, scorul Rankin modificat) la pacienții din LM

Indicele Barthel, indicator care evaluează performanța și starea funcțională a pacienților în activitățile cotidiene, constituia $41,48 \pm 1,4$ (limite între 30-70) la externare, $47,2 \pm 1,8$ (limite între 4-75) la 1 lună, $55,72 \pm 2,1$ (limite între 4-90) la 3 luni, $61,65 \pm 2,4$ (limite între 4-100) la 6 luni și $68,26 \pm 2,3$ (limite între 45-100) la 12 luni după inițierea tratamentului medicamentos (figura 3.13). Creșterea indicelui a fost statistic semnificativă ($p < 0,05$) la fiecare etapă următoare de evaluare comparativ cu etapa precedentă pe durata a 12 luni cu excepția faptului că valorile înregistrate la 6 luni nu au atins semnificație statistică comparativ cu cele obținute la 3 luni după inițierea tratamentului medicamentos ($61,65 \pm 2,4$ vs $55,72 \pm 2,1$; $p > 0,05$).

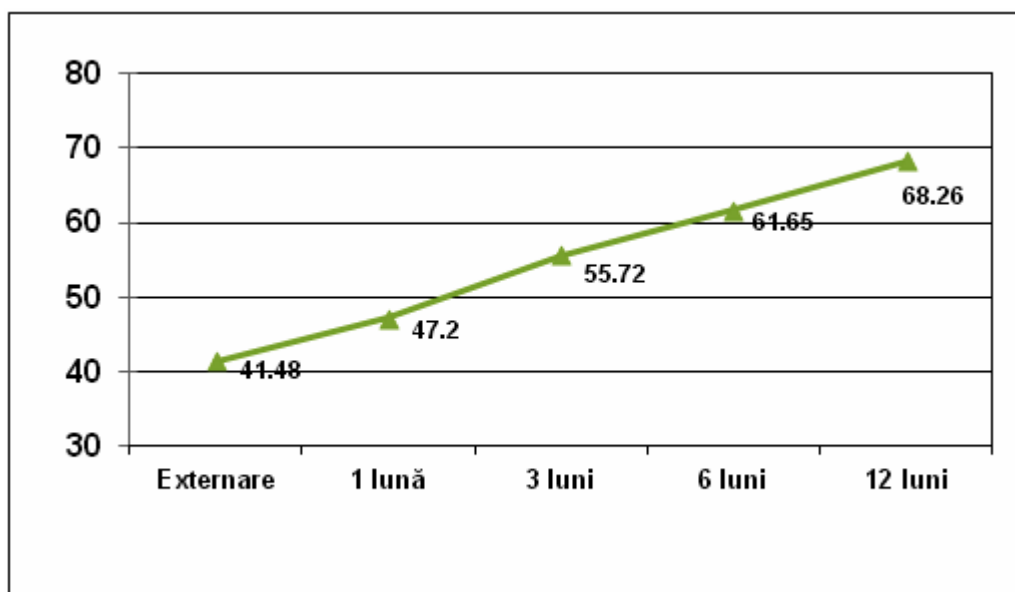


Figura 3.13. Evaluarea în dinamică a stării neurologice după tratamentul medicamentos (indicele Barthel) la pacienții din LM.

Așadar, în LM mortalitatea a constituit 33,3%, circa 1/2 din decese fiind înregistrate în primele 14 zile și circa 2/3 în primele 21 de zile de la debutul bolii. Valoarea medie a vârstei și rata dereglărilor de conștiență au fost semnificativ mai mari la pacienții decedați.

Tratamentul medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate a pacienților cu HICS supratentoriale a contribuit la o ameliorare a stării neurologice:

1. S-a îmbunătățit starea finală, evaluată după scorul GOS, care a crescut statistic semnificativ de la $3,30 \pm 0,06$ la externare până la $4,09 \pm 0,1$ la 3 luni ($p < 0,001$) după intervenția chirurgicală.
2. A crescut independența funcțională evaluată după scorul Rankin modificat, deși o semnificație statistică a fost atinsă doar la 12 luni după inițierea tratamentului medicamentos, reflectând un ritm de recuperare mai lent la acest grup de pacienți.
3. A crescut performanța și starea funcțională în activitățile cotidiene, evaluate după indicele Barthel, care a crescut statistic semnificativ la fiecare etapă următoare de evaluare, comparativ cu fiecare etapă precedentă.

3.5. Concluzii la Capitolul 3

1. Toți pacienții din ambele loturi de studiu prezentau unul sau mai mulți factori de risc, circa 1/2 din pacienți având diferite combinații ale acestora. Printre cei mai importanți factori de risc au fost diagnosticați HTA, obezitatea, cardiopatia ischemică, tabagismul, consum excesiv de alcool, diabet zaharat și dislipidemiile.

2. Examenul CT cerebral a permis determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, estimarea volumului, precum și evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente atât la internare cât și postoperator.
3. În pofida tratamentului administrat, mortalitatea înregistrată în ambele loturi de studiu a rămas destul de înaltă. Cauzele majore ale deceselor au fost edemul cerebral și sepsisul, peste 1/2 din decese fiind înregistrate în primele 14 zile și peste 2/3 din decese - în primele 21 de zile. Deși cifrele mortalității înregistrate sunt comparabile cu cele publicate în literatura de specialitate (între 30-50%), datele relevă necesitatea elaborării unor noi modalități de tratament în domeniu.

4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HICS SUPRATENTORIALE PRIN PUNCȚIE ȘI ASPIRAȚIE CU APLICAREA FIBRINOLIZEI LOCALE: ASPECTE PROCEDURALE ȘI EVALUAREA REZULTATELOR

4.1. Caracteristica generală a lotului de pacienți tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale

Date social-demografice. În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1) au fost incluse 67 de persoane cu vârsta între 41-89 ani (vârsta medie $57,94 \pm 1,1$ ani): 40 (59,7%) de bărbați și 27 (40,3%) de femei.

În funcție de statutul social pacienții s-au repartizat în modul următor: 30 (44,8%) de persoane erau angajate în câmpul muncii, 13 (19,4%) persoane nu erau angajate în câmpul muncii. Printre persoanele angajate în câmpul muncii, 23 (34,3%) practicauc lucrul fizic și 7 (10,4%) practicauc lucrul intelectual.

În funcție de anul adresării, examinării și spitalizării pentru tratament, 14 (20,9%) pacienți au fost incluși în studiu în anul 2011, 16 (23,9%) pacienți - în anul 2012, 14 (20,9%) pacienți - în anul 2013, 20 (29,9%) de pacienți - în anul 2014 și 3 (4,5%) pacienți - în anul 2015 (figura 4.1).

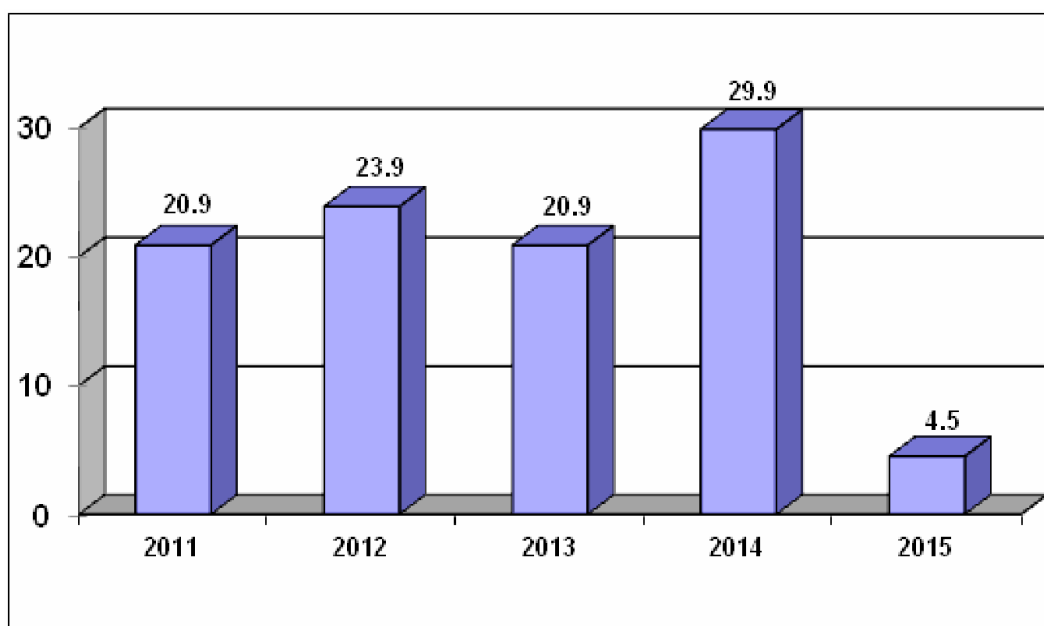


Figura 4.1. Repartizarea pacienților din LB1 (%) în funcție de anul includerii în studiu.

Anamnesic. Colectarea minuțioasă a anamneșticului a reprezentat o etapă importantă pentru stabilirea unui diagnostic cât mai complet, selectarea corectă a metodei de tratament și evaluarea pronosticului postoperator. Toți cei 67 (100,0%) de pacienți din LB1 prezentau factori de risc. Printre cei mai importanți factori de risc au fost diagnosticați: HTA în 67 (100,0%) de cazuri, consum excesiv de alcool în 26 (38,8%) de cazuri, tabagism în 19 (28,4%) cazuri, obezitate în 17 (25,4%) cazuri, cardiopatie ischemică în 8 (11,9%) cazuri, diabet zaharat în 5 (7,5%) cazuri, dislipidemie în 2 (3,0%) cazuri și dereglări de ritm cardiac în 2 (3,0%) cazuri (figura 4.2). Diferite combinații ale factorilor de risc enumerați anterior au fost relevate în 43 (65,2%) de cazuri. Tratament antihipertensiv urmau 13 (19,4%) pacienți cu HTA, tratament antidiabetic - 3 din 5 pacienți cu diabet zaharat și nici un pacient cu obezitate nu trata acest factor de risc.

Luând în considerație că maladiile somatice concomitente pot crește riscul intervenției chirurgicale și riscul complicațiilor postoperatorii, prezența acestora a fost de asemenea evaluată. Astfel, afecțiuni somatice concomitente au fost înregistrate la peste ½ din pacienții din LB1 sau 36 (53,7%) de persoane. Maladii cardiovasculare au fost diagnosticate în 29 (43,3%) de cazuri, leziuni gastrointestinale – în 9 (13,4%) cazuri, afecțiuni pulmonare – în 9 (13,4%) cazuri, boli hepatice – în 2 (3,0%) cazuri, afecțiuni urinare și boli endocrine – în câte 1 (1,5%) caz. Maladii hematologice, infecțioase și oncologice în acest lot de studiu nu au fost diagnosticate. În peste 1/3 din cazuri (la 38,9% pacienți) s-au constatat combinații a diferitor afecțiuni somatice concomitente.

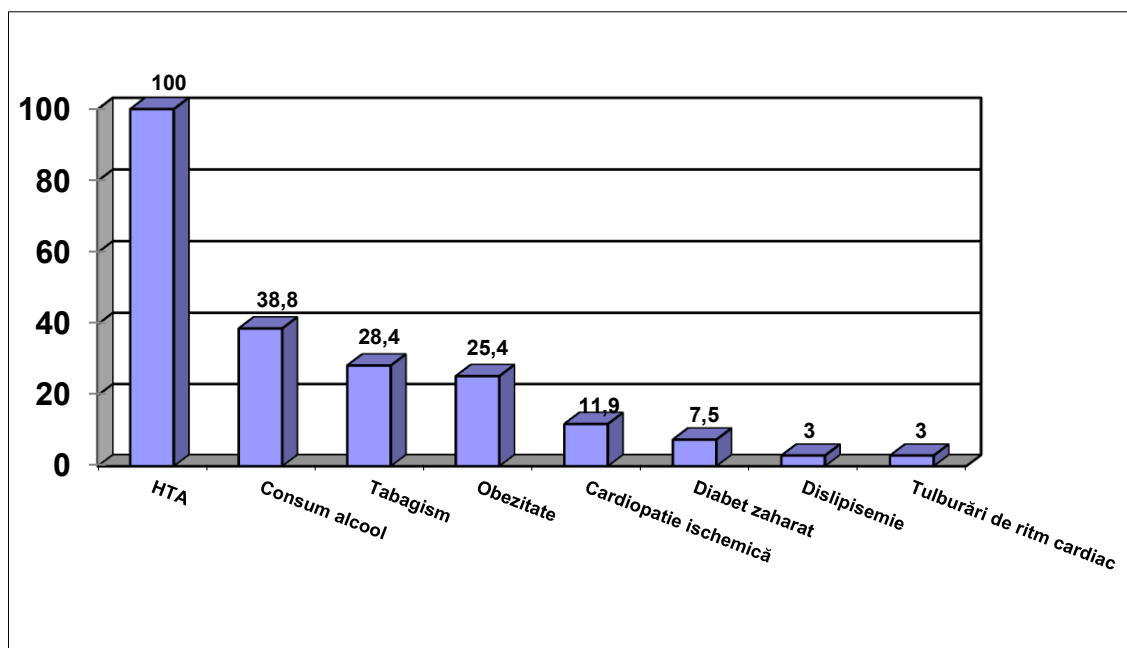


Figura 4.2. Repartizarea factorilor de risc la pacienții din LB1 (%).

Așadar, toți pacienții din LB1 prezentau factori de risc, aproape 2/3 din pacienți (65,2%) aveau diferite combinații ale factorilor de risc, la peste 1/2 din pacienți (53,7%) au fost diagnosticate afecțiuni somatice concomitente și la peste 1/3 din pacienți (38,9%) – diferite combinații ale acestora.

Debutul maladiei. Evaluarea condițiilor de debut a HICS supratentoriale a constatat că în circa 2/3 din cazuri (la 67,2% pacienți) a fost diagnosticată o urgență hipertensivă, în 4 (6,0%) cazuri leziunea a evoluat la efort fizic, în 4 (6,0%) cazuri - în repaos și în 14 (20,9%) cazuri cauza debutului maladiei de bază nu a fost elucidată.

Perioada de timp de la debutul maladiei până la internarea în spitalul raional central a fost de până la 8 ore la 24 (35,8%) pacienți, în limitele 8-24 de ore - la 33 (49,3%) pacienți și peste 24 de ore - la 10 (14,9%) pacienți.

Nici un pacient din LB1 nu a fost internat în secția specializată în intervalul de până la 8 ore de la debutul bolii, 14 (20,9%) pacienți au fost spitalizați în perioada 8-24 de ore de la debut și 53 (79,1%) pacienți - peste 24 de ore de la debut.

Valoarea medie a perioadei de la debutul maladiei până la inițierea intervenției chirurgicale a constituit $144,3 \pm 11,57$ ore (limite între 20 și 432 ore).

Așadar, în circa 2/3 din cazuri sau la 67,2% pacienți debutul HICS supratentorial a fost condiționat de o urgență hipertensivă și în 20,9% cazuri cauza nu a fost elucidată. Circa 4/5 (79,1%) din pacienți au fost internați tardiv în secția specializată – la peste 24 de ore de la debut. În medie perioada de la debutul maladiei până la intervenția chirurgicală a constituit 6 zile.

Tabloul clinic. Repartizarea pacienților în funcție de tipul și volumul hematomului este prezentată în tabelul 4.1 și figura 4.3. Până la intervenția chirurgicală la 14 (20,9%) pacienți nu se apreciau dereglări de cunoștință, 29 (43,3%) pacienți erau în stare de somnolență, 16 (23,9%) pacienți - în stare de sopor și 8 (11,9%) pacienți - în stare de comă superficială. În 23,9% din cazuri a avut loc asocierea hematomului cu hemoragie intraventriculară minoră.

În lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, valoarea medie a scorului absolut GCS alcătuia $11,99 \pm 0,2$ (limite între 8 - 15), scorului HIC - $1,67 \pm 0,1$ (limite între 0 - 3), scorului HIC pentru mortalitatea la 30 zile - $30,85 \pm 2,6\%$ (limite între 0 - 72%), scorului HIC-GS - $6,7 \pm 0,1$ (limite între 4 - 10), scorului FUNC - $6,94 \pm 0,2$ (limite între 3 - 11), scorului FUNC pentru independența funcțională la 90 de zile - $29,37 \pm 2,9\%$ (limite între 0 - 82%).

Deficitul motor în extremități absentă doar la 2 (3,0%) pacienți. Plegie prezentau 42 (62,7%) pacienți și pareză - 23 (34,3%) pacienți, inclusiv pareză profundă - 15 (22,4%) pacienți, pareză moderată - 7 (10,4%) pacienți și pareză ușoară - 1 (1,5%) pacient (figura 4.4).

Tabel 4.1. Repartizarea pacienților tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în funcție de tipul și volumul hematomului

Tipul hematomului	Volumul hematomului			Total
	30 – 59 ml	60 - 89 ml	≥ 90 ml	
Lobare	16 (76,2%)	5 (23,8%)	-	21 (100%)
Capsulotalamice	9 (69,2%)	4 (30,8%)	-	13 (100%)
Capsuloputaminale	22 (81,5%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	27 (100%)
Mixte	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Total	48 (71,6%)	17 (25,4%)	2 (3,0%)	67 (100%)

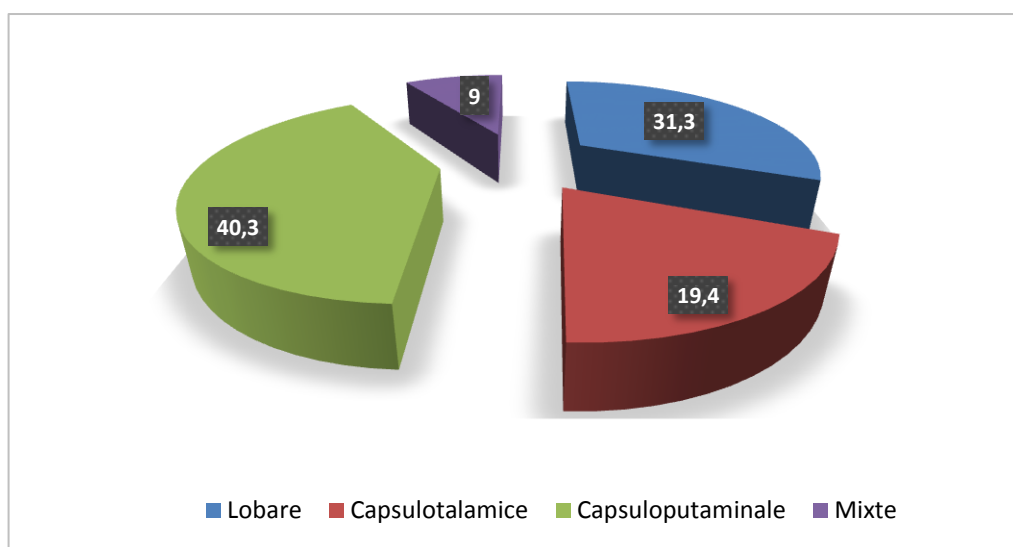


Figura 4.3. Repartizarea pacienților tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în funcție de tipul hematomului.

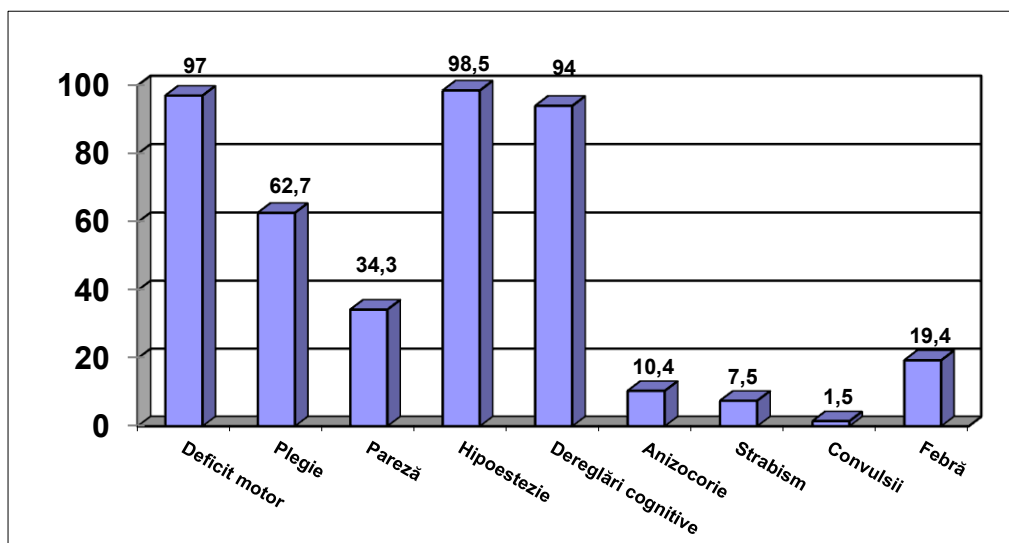


Figura 4.4. Incidența simptomelor (%) la pacienții din LB1.

Hipoestezia absentă doar în 1 (1,5%) caz, era severă în 43 (64,2%) cazuri, moderată - în 14 (20,9%) cazuri și ușoară - în 9 (13,4%) cazuri.

Dereglările cognitive absentau la 4 (6,0%) pacienți, erau severe la 14 (20,9%) pacienți, moderate - la 27 (40,3%) pacienți și ușoare - la 22 (32,8%) de pacienți.

Pacienții din LB1 prezentau anizocorie în 7 (10,4%) cazuri, strabism - în 5 (7,5%) cazuri, convulsii - în 1 (1,5%) caz. Febra ($>38^{\circ}$) a fost diagnosticată la 13 (19,4%) pacienți cu o durată medie de $9\pm 1,4$ zile (de la 4 până la 21 de zile).

Examenul CT. Examenul CT a permis determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, estimarea volumului acestuia, precum și evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente.

La pacienții din LB1 hematomul era localizat subcortical în 21 (31,3%) cazuri, talamic - în 13 (19,4%) cazuri, putaminal - în 27 (40,3%) cazuri și localizarea era mixtă în 6 (8,9%) cazuri. Mai frecvent a fost afectată emisfera dreaptă - la 35 (52,2%) pacienți, comparativ cu emisfera stângă - la 32 (47,8%) pacienți.

Volumul hematomului varia de la 22 ml până la 92 ml (în medie $50,4\pm 1,9$ ml) cu o deplasare a structurilor liniei mediane a creierului de la 0 până la 12 mm (în medie $6,27\pm 0,4$ mm). Distanța de la cortex a hematomului mai mică de 1 cm a fost înregistrată la 23 (34,3%) pacienți, în limitele 1-2 cm - la 30 (44,8%) pacienți și mai mare de 2 cm - la 14 (20,9%) pacienți.

Cea mai frecventă formă a hematomului a fost ovoidă - la 25 (37,3%) pacienți, urmată de forma rotundă - la 19 (28,4%) pacienți, forma fuziformă - la 13 (19,4%) pacienți și forma multilobulară - la 10 (14,9%) pacienți.

Hotarele hematomului se prezentau bine conturate în 27 (40,3%) cazuri, difuz infiltrative în 21 (31,3%) cazuri și festonate în 19 (28,4%) cazuri.

În funcție de densitatea hematomului, peste 2/3 din pacienți (46 - 68,7%) prezentau hematom hiperdens, la 19 (28,4%) pacienți acesta era isodens și la 2 (3,0%) pacienți - hipodens.

Evaluarea complicațiilor hematomului a constatat erupere ventriculară absentă în 51 (76,1%) cazuri, minimală - în 13 (19,4%) cazuri și severă - în 3 (4,5%) cazuri. Tamponada ventriculară nu a fost constatată în acest lot de pacienți.

Hidrocefalie prezentau 3 (4,5%) pacienți. Cisternele bazale erau libere la 58 (86,6%) pacienți, comprimate moderat la 8 (11,9%) pacienți și comprimate sever (închise) la 1 (1,5%) pacient. Edemul adiacent absentă în 26 (38,8%) cazuri, se prezenta ușor în 28 (41,8%) cazuri și sever în 13 (19,4%) cazuri.

Așadar, în lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, scorul absolut GCS alcătuia $11,99\pm 0,2$, scorul HIC -

1,67±0,1, scorul HIC-GS – 6,7±0,1 și scorul FUNC – 6,94±0,2. Cel mai frecvent pacienții prezentau deficit motor în extremități (97%), inclusiv plegie (62,7%) și pareză (34,3%), hipoestezie (98,5%) și dereglări cognitive (94%). Examenul imagistic prin CT a permis determinarea, localizarea și caracterizarea hematomului, evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente.

4.2. Tratamentul chirurgical al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale: aspecte procedurale și evaluarea rezultatelor

Aspecte procedurale. Procesul de înlăturare a hematomului intracerebral prin metoda puncției și aspirației cu fibrinoliză ulterioară și drenare închisă a cavității hematomului a inclus două componente de bază: intervenția chirurgicală nemijlocită și manipulările efectuate în perioada postoperatorie.

Intervenția chirurgicală de înlăturare a hematomului intracerebral spontan prin metoda puncției și aspirației a constat din următoarele etape: 1) aplicarea frezei de trepan în locul optim, calculat în prealabil la CT cerebral, 2) ghidarea canulei de puncție în plan perpendicular pe suprafața craniului și puncția hematomului, 3) aspirarea părții lichide a hematomului cu aplicarea cateterului de silicon în cavitatea hematomului la o adâncime calculată prin CT cerebral. Fibrinoliza locală a conținutului restant al hematomului este efectuată în perioada postoperatorie.

Prima etapă a intervenției chirurgicale presupune determinarea locului optim pentru aplicarea frezei de trepan. În același timp este necesar de a respecta anumite condiții: a) traiectoria puncției hematomului nu trebuie să treacă prin sectoare cerebrale care conțin vase cerebrale magistrale extracerebrale și intracerebrale, b) gaura de trepan trebuie să corespundă maximal proiecției hematomului la suprafața craniului, c) centrul frezei de trepan trebuie să se afle pe o linie dreaptă, care trece perpendicular prin centrul hematomului intracerebral cu un unghi minim de înclinare către suprafața creierului. Prima condiție este cea mai importantă din punct de vedere al siguranței procedurii de puncție. În acest aspect ariile optime de aplicare a frezei de trepan sunt ariile frontală, temporală posterioară și temporoparietală.

În selectarea locului aplicării frezei de trepan este necesar de a lua în considerație faptul că în cazul hemoragiilor intracerebrale de volum relativ mare, are loc deplasarea vaselor intracerebrale, care poate fi vizualizată la examinările prin ACT cerebrală.

ACT cerebrale au fost efectuate pacienților și în scopul excluderii unor patologii vasculare cerebrale (anevrisme cerebrale, malformații arterio-venoase), în cazurile de suspexții

pentru afecțiuni vasculare cerebrale, în cazurile când nu era posibil de a stabili fără echivoc originea HIC.

ACT cerebrală a fost realizată la 24 (36,4%) de pacienți. Au fost vizualizate clar contururile vaselor intracerebrale magistrale, în special a arterei cerebrale interne, a bifurcației arterei cerebrale interne, a arterelor cerebrale medii, inclusiv segmentele M2. În baza analizei ACT cerebrale pe suprafața craniului au fost construite proiecțiile arterei cerebrale interne, arterelor cerebrale medii și a porțiunilor mai distale ale arterelor cerebrale medii. În rezultat am avut posibilitatea de a demarca pe suprafața capului pacientului zonele de proiecție a formațiunilor vasculare magistrale, în limitele căreia punția creierului poate fi asociată cu un risc înalt de lezare a vaselor relativ mari a regiunii silviene.

Așadar, în punția hematoamelor intracerebrale, indiferent de tipul acestora, este necesar de a lua în considerație proiecția vaselor magistrale pe suprafața craniului, ceea ce poate preîntâmpina hemoragiile intracraniene în urma lezării acestor vase. Una din condițiile punției corecte a hematomului este selectarea corectă a locului de aplicare a frezei de trepan. În acest scop, preoperatoriu este efectuat marcajul virtual al locului de trepanare, în baza CT cerebrale cu remodelarea tridimensională a suprafeței craniului pacientului, utilizarea reperelor anatomice rigide așa ca meatul acustic extern și marginea laterală externă a orbitei (figura 4.5).

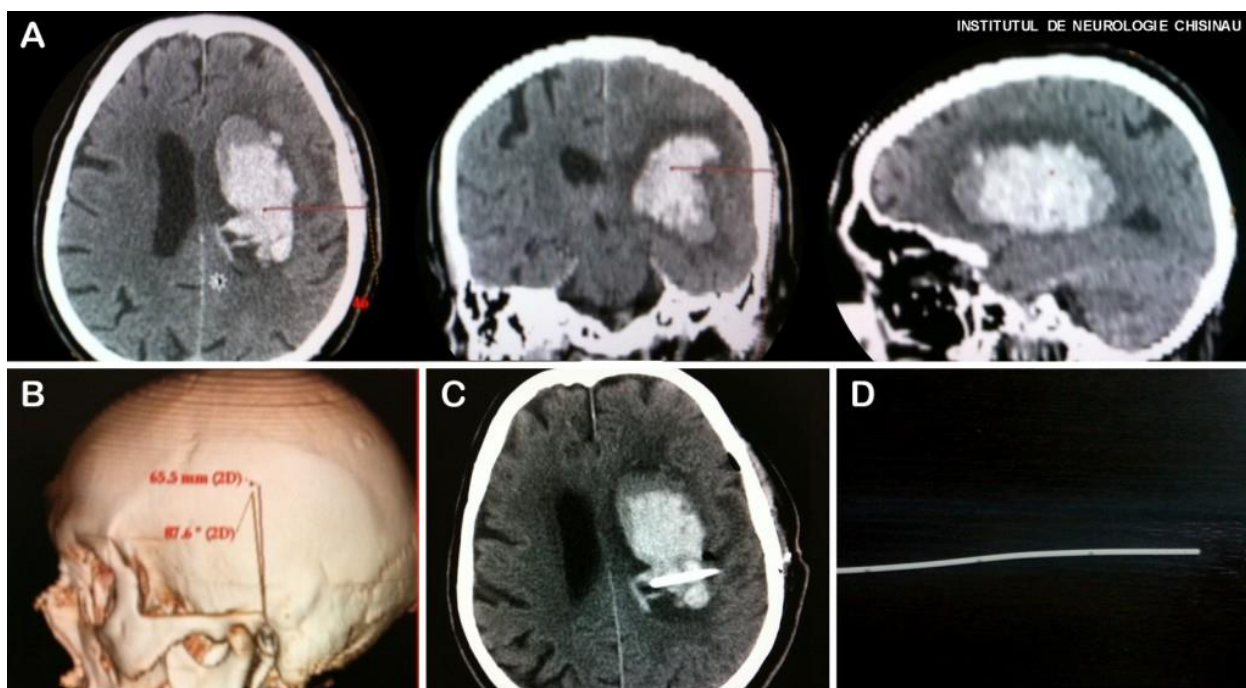


Figura 4.5. HICS supratentorial tratat prin metoda punției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A - calculul computerizat al traseului pentru accesarea hematomului în baza CT cerebral. B - remodelarea tridimensională a suprafeței craniului pacientului cu relatarea traseului față de reperele anatomice externe, C – CT cerebral postoperator confirmând poziția cateterului, D – tipul de cateter inserat

Punctul de aplicare a frezei de trepan trebuie să corespundă diametrului cel mai mare și centrului hematomului. Traectoria puncției trebuie să treacă prin distanța cea mai scurtă de la suprafața cortexului spre centrul hemoragiei și trebuie să fie strict perpendiculară pe suprafața cortexului sub un unghi de 90°. Adâncimea de introducere a canulei de puncție în cavitatea hematomului este la fel calculată în centimetri în timpul modelării tridimensionale preoperatorii. Drenajele de silicon posedă gradații punctiforme la fiecare 5 cm de la vârful drenajului, ceea ce facilitează calcularea și controlul intraoperator al introducerii cateterului în cavitatea hematomului.

În LB1 tratamentul chirurgical a fost realizat în toate 67 (100,0%) de cazuri prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală. Ghidarea (planificarea) preoperatorie a intervenției chirurgicale a fost realizată prin reperaj CT la 65 (97,0%) de pacienți din acest lot de studiu și prin neuronavigare la 2 (3,0%) pacienți.

Un element important al metodei puncției și aspirației a HIC reprezintă plasarea capătului activ al cateterului de aspirație în centrul hematomului. Aceasta este condiționat de faptul că există o corelație directă între eficacitatea aspirației și plasarea capătului activ al cateterului în cavitatea hematomului. A fost demonstrat experimental că în cazul plasării capătului canulei în proiecția polului superior al hematomului se reușește aspirarea în medie a circa 18% din volumul inițial al hematomului, localizarea în porțiunile laterale – circa 12% și localizarea centrală – circa 33%.

Pentru o plasare mai bună a cateterului în cavitatea hematomului în unele cazuri am utilizat sistemul de neuronavigare intraoperatorie (SonoWand și Medtronic, USA) (figura 4.6) [267], precum și monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie [236]. Utilizarea neuronavigației facilitează plasarea cateterului de silicon în proiecția dorită și este îndeosebi utilă pentru puncția și aspirația HIC de dimensiuni mici (≤ 30 ml), situate în proiecția nucleilor bazali.

Tehnologia puncției hematomului nu se deosebește principial de tehnica standard, doar că necesită o ajustare preoperatorie a sistemului de neuronavigare, iar capul pacientului trebuie să fie fixat rigid în fixator de tip Mayfield. O condiție importantă pentru utilizarea neuronavigației intraoperatorii este scanarea corectă prin CT cerebral preoperator a pacientului, fără înclinarea tubului Gentry (tilt 0°), cu un pas mic de 1 mm, cu obținerea a circa 450-500 de secțiuni, ceea ce permite o modelare exactă a sistemului de coordonate cu precizie de sub 1 mm.

Necesită însă menționat faptul că tehnologia sistemului de neuronavigare intraoperatorie a devenit accesibilă în cadrul INN spre finalizarea acestui studiu. Adicional, setările preoperatorii și intraoperatorii necesare implementării acestei tehnologii de înaltă performanță prelungeau semnificativ timpul intervențiilor chirurgicale și respectiv al anesteziei, cu o creștere medie de la

± 25 min în cadrul intervențiilor prin puncție cu aspirație până la ± 120 min în cazul utilizării sistemului de neuronavigare. În aceste condiții, neuronavigarea intraoperatorie a avut o utilizare limitată în cadrul acestui studiu. Numeroase avantaje ale tehnicii au fost de asemenea evidente, motiv pentru care utilizarea sistemului de neuronavigare intraoperatorie în condițiile Republicii Moldova poate reprezenta obiectul unui nou studiu.

În studiul nostru, cateterul a fost plasat central în 40 (59,7%) de cazuri, la polul superior în 16 (23,9%) cazuri și la polul inferior în 11 (16,4%) cazuri. Traiectul cateterului a fost perpendicular la 33 (49,3%) de pacienți, oblic la 21 (31,3%) de pacienți și transversal la 13 (19,4%) pacienți. Repoziționarea cateterului a fost necesară în 2 (3,0%) cazuri și reintervenția chirurgicală prin metoda deschisă în 3 (4,5%) cazuri.

Trebuie de menționat că în cazul plasării cateterului în regiunea polului inferior al hematomului, de asemenea, se obține o fibrinoliză satisfăcătoare - circa 70% din volumul cheagului de sânge. Motivul constă în faptul că sub acțiunea gravitației, când pacientul este în poziție culcată, cheagul de sânge tinde să coboare spre polul inferior, obținându-se astfel o drenare suficient de bună a HIC.



Figura 4.6. Utilizarea sistemului de neuronavigare intraoperatorie (SonoWand, USA). Capul pacientului este fixat rigid în fixator de tip Mayfield.

Un element important de finisare a intervenției chirurgicale reprezintă instalarea exactă a adâncimii și fixarea sigură a cateterului. Adâncimea plasării cateterului este calculată preoperator prin aprecierea distanței de la suprafața creierului până în centrul hematomului conform rezultatelor CT preoperatorii. Siguranța fixării cateterului este atinsă prin extragerea capătului liber al acestuia prin contrapertură (trasarea sub piele) la suprafața pielii cu aplicarea suturilor de fixare pe piele și cateter (figura 4.7).



Figura 4.7. Cateter aplicat pentru drenarea hematomului intracerebral. După aspirarea părții lichide a hematomului prin cateter, plaga a fost suturată ermetic, iar cateterul a fost extras prin contrapertură pentru introducerea preparatului fibrinolic.

Totodată într-un anumit număr de cazuri (26% din observațiile noastre) la imaginile CT cerebral de control, capătul activ al cateterului plasat în centrul hematomului, se adeverea a fi deplasat de la centru dar continua să se afle în hematom. Acest fenomen poate fi explicat prin următorii factori: 1) schimbarea adâncimii cateterului din contul micșorării volumului hematomului și schimbarea configurației acestuia, adică schimbarea centrului geometric al hematomului, 2) schimbarea unghiului dintre brațul cateterului aflat în canalul de trepanare și brațul aflat în canalul subcutanat al traiectului cateterului, egal, de regulă, cu 45°.

În primul caz cateterul nu se deplasează, iar schimbarea adâncimii este condiționată de modificarea centrului geometric al hematomului. În al doilea caz deplasarea cateterului este cauzată de schimbarea unghiului menționat din contul elasticității pereților cateterului, care mențin tendința acestuia spre îndreptare. Acest fapt este influențat de capacitatea de micșorare a densității pereților canalului de puncție din contul ischemiei țesutului cerebral, ceea ce are loc în zona perifocală a hematomului.

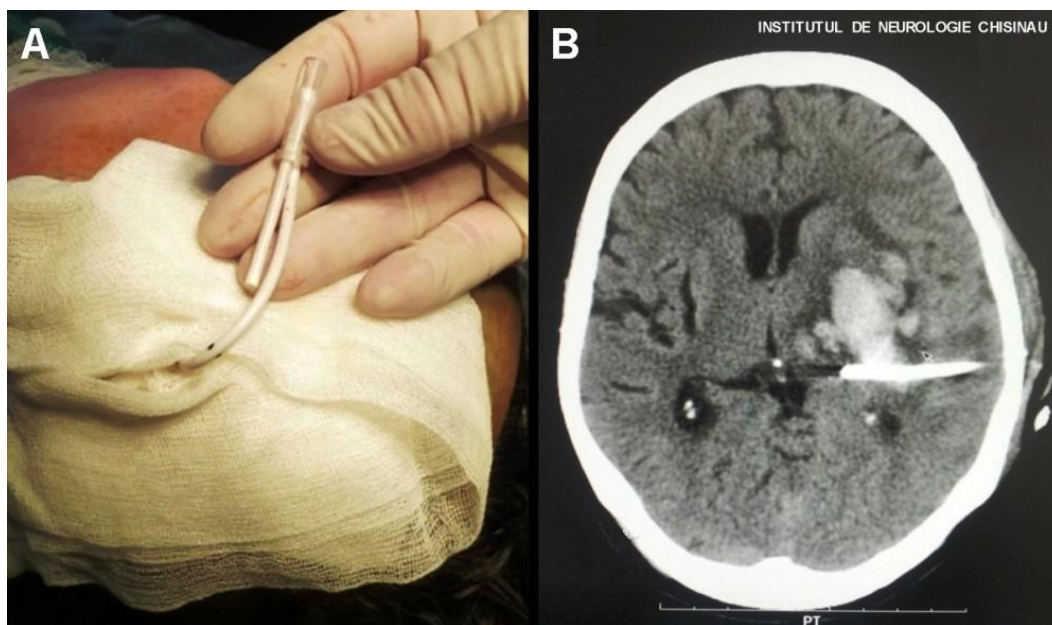


Figura 4.8. Corectarea poziționării cateterului prin metoda extragerii sau adâncirii parțiale (A) în funcție de datele obținute la CT cerebral de control (B).

În primul caz poziționarea cateterului poate fi corectată prin extragerea sau adâncirea parțială, în dependență de datele obținute la CT cerebral de control (figura 4.8). În al doilea caz, corectarea situației este mai dificilă, în special când capătul de lucru al cateterului se află în afara cavității hematomului. În aceste cazuri a fost efectuată re poziționarea cateterului (3 cazuri).

În scopul corecției poziționării cateterului în cavitatea hematomului, noi am elaborat cateterul ghidat pentru puncția HIC (brevet de invenție nr. 795 din 16.01.2014). Acest tip de cateter ne permite să schimbăm direcția capătului de lucru al cateterului sub orice unghi, în dependență de necesitate, conform datelor CT cerebral postoperator, fără a recurge la re poziționarea deschisă a acestuia, manipulația fiind ușor efectuată în timpul procedurii de pansament.

În unele cazuri a avut loc puncția cornului lateral al ventriculului omonim, în special în hemoragiile de volum mare. Aceste incidente se explică prin faptul că, în rezultatul aspirării unui volum considerabil al hematomului, are loc deplasarea (realinierea) structurilor medii către partea afectată și, în unele cazuri, are loc drenarea sistemului ventricular. În pofida drenării sistemului ventricular în cazurile pacienților din LB, aceasta a permis o evacuare satisfăcătoare a HIC, facilitând procesul de fibrinoliză și aspirație. Lichidul cefalorahidian, extras în cantități de circa 15-20 ml cu conținut de sânge degradat, crea condiții de lavaj a cavității hematomului cu o evacuare mai deplină a cheagurilor de sânge.

Anestezia generală endotraheală, efectuată după metoda standard, s-a aplicat la 65 (97,0%) de pacienți și anestezie locală la 2 (3,0%) pacienți. Dintre pacienții operați prin

anestezie generală, 54 (81,8%) de pacienți au fost extubați în primele ore după intervenție. Ulterior, pacienții au urmat tratament sub supraveghere în secția de terapie intensivă de la 24 până la 120 de ore, în dependență de indicatorii TA, pulsului, oxigenării sangvine, nivelului de cunoștință etc. După aceasta, pacienții erau transferați în secția de neurochirurgie.

În perioada postoperatorie nu au fost extubați și s-au aflat la respirație dirijată în condițiile secției de terapie intensivă 12 (18,2%) pacienți pentru $7\pm 0,8$ zile (de la 3 până la 11 zile). Această decizie a fost luată de comun acord cu medicul anesteziolog-reanimatolog în baza indicilor hemodinamici nesatisfăcători. În 1 (1,5%) caz s-a recurs la traheostomie. Imediat după transferul în secție, pacienții au fost consultați de către medicul neuroreabilitolog și medicul kinetoterapeut. În lipsa contraindicațiilor (febră, HTA și tahicardie), aceștea au fost activați din primele zile după transfer cu inițierea curei de kinetoterapie, fizioterapie și masaj curativ.

Intraoperator, la 40 (59,7%) de pacienți din hematom au fost evacuate de la 2 până la 5 ml de sânge, la 25 (37,3%) de pacienți - de la 5 până la 10 ml de sânge și la 2 (3,0%) pacienți - de la 10 până la 15 ml de sânge. În 11 (16,4%) cazuri a fost deschis sistemul ventricular.

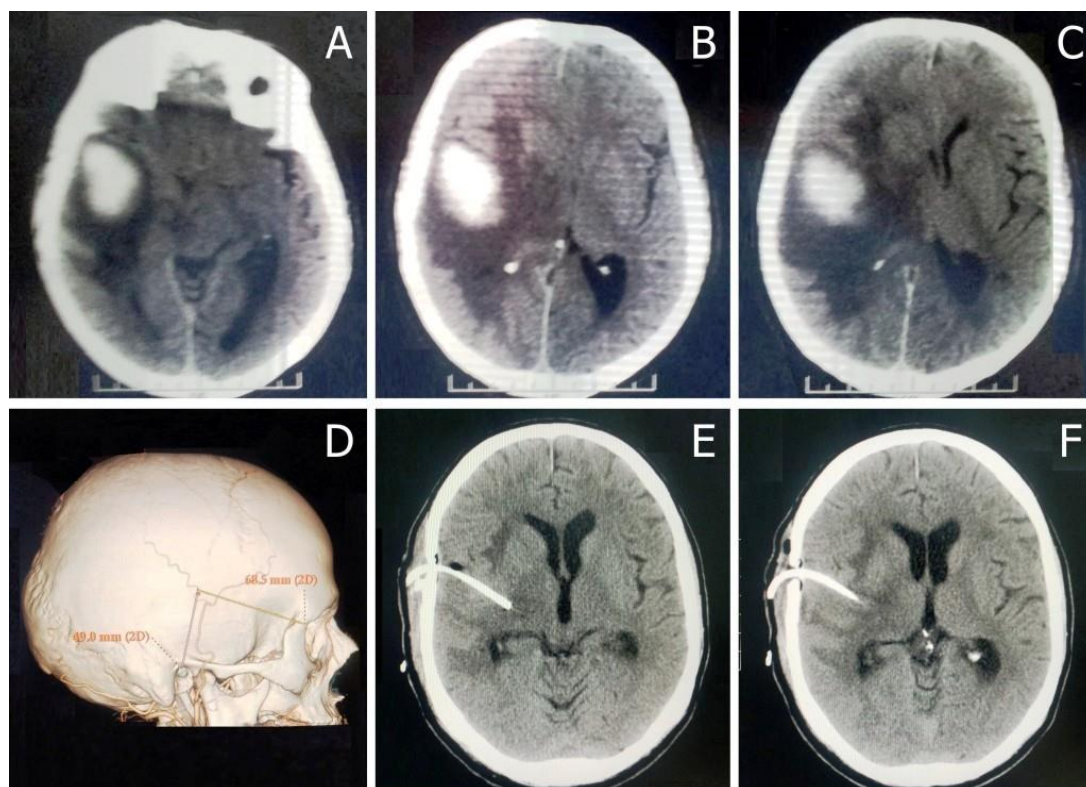


Figura 4.9. HICS supratentorial în emisfera cerebrală dreaptă tratat prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A, B, C – imagini preoperatorii, D – calcul computerizat al traseului pentru accesarea hematomului în baza CT cerebral. E, F - imagini postoperatorii demonstrând poziția cateterului și procesul de evacuare a hematomului.

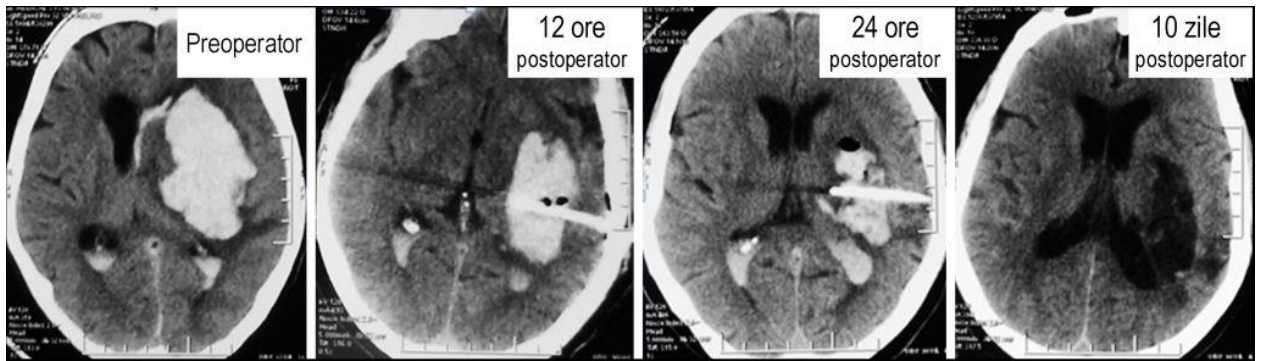


Figura 4.10. Evoluție în dinamică a unui HICS supratentorial în emisfera cerebrală stângă tratat prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. Se observă evacuarea treptată a hematomului și modificările restante la un interval de 10 zile postoperator.

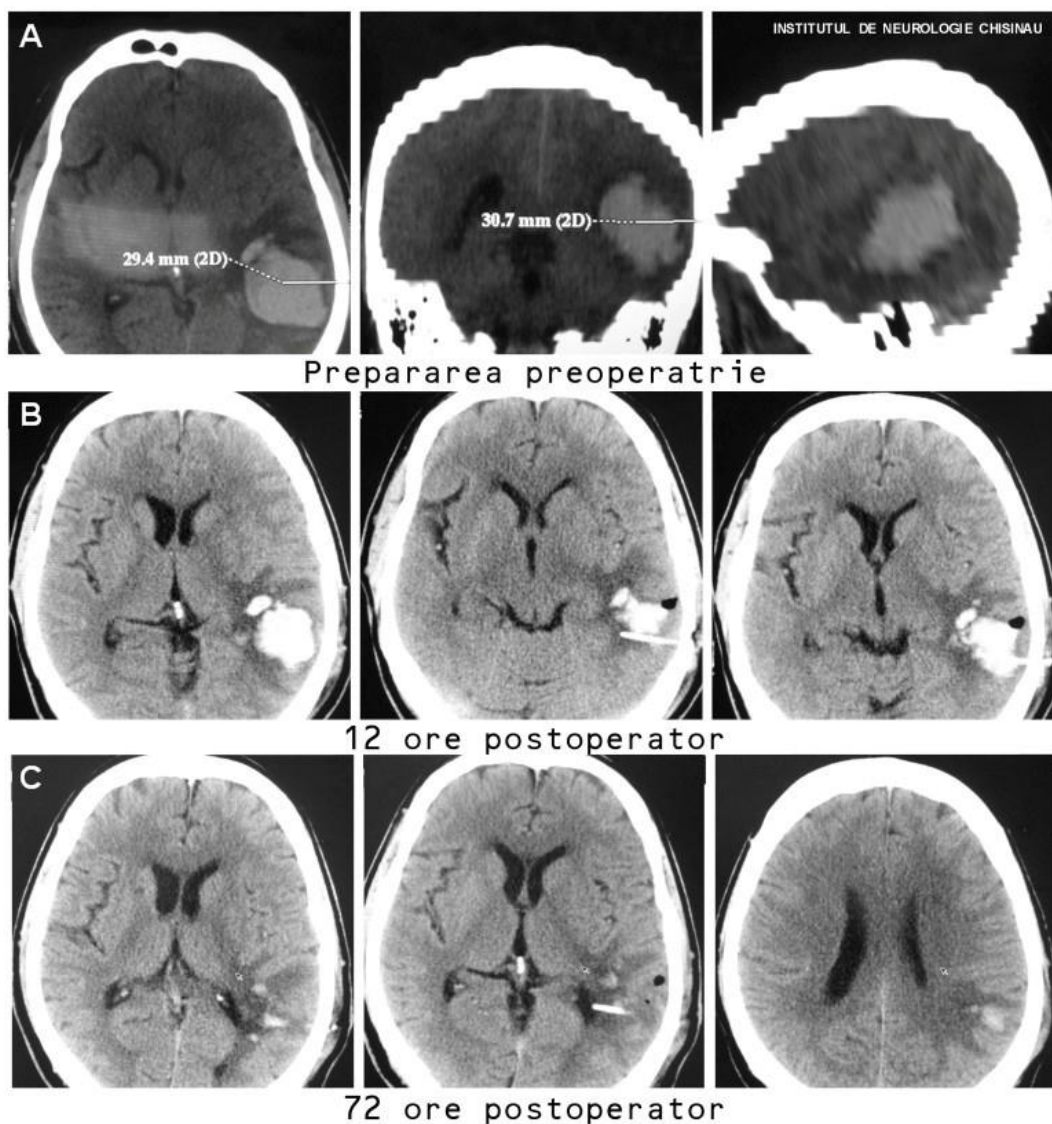


Figura 4.11. HICS supratentorial în emisfera cerebrală stângă tratat prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A - calculul computerizat al traseului pentru accesarea hematomului în baza CT cerebrale. B, C - evoluție în dinamică la 12 și 72 ore demonstrând evacuarea treptată a hematomului.

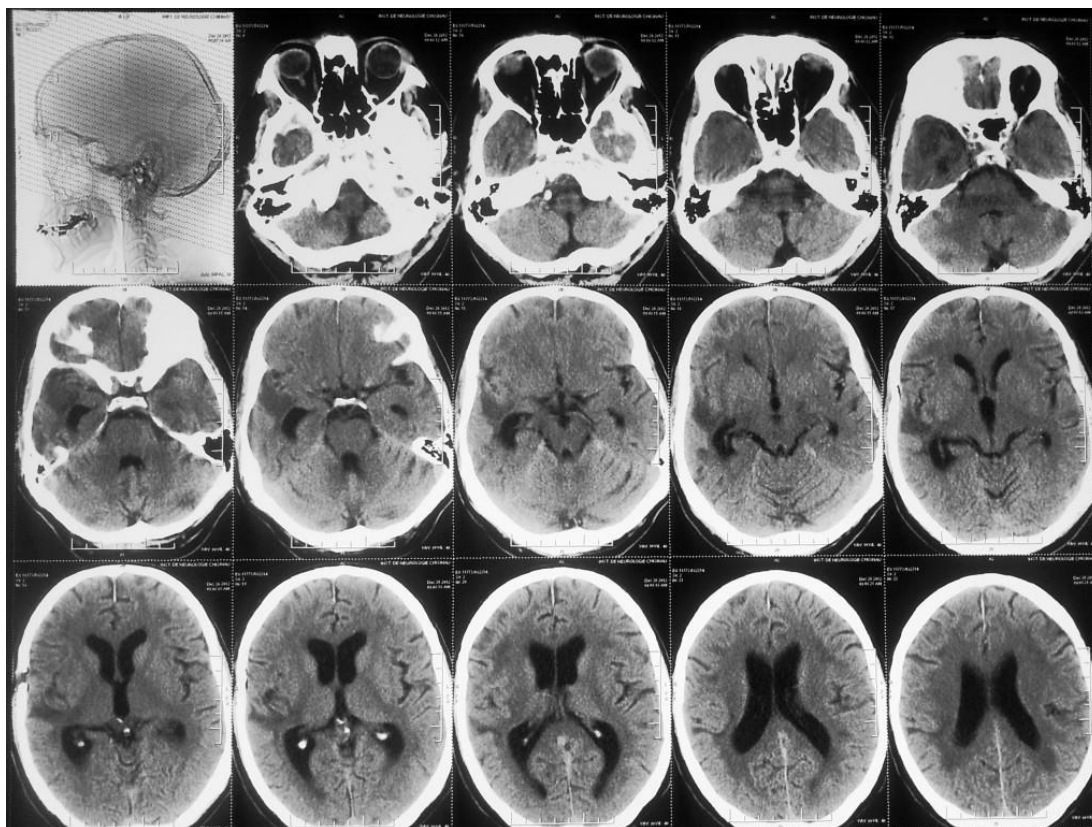


Figura 4.12. CT cerebral a pacientului din Figura 4.9 obținut 30 zile postoperator.

La 15 (22,4%) pacienți fibrinoliza a durat 24-48 ore, la 41 (61,2%) de pacienți - 48-72 ore și la 11 (16,4%) pacienți - peste 72 ore. În 19 (28,4%) cazuri au fost aplicate până la 6 procedee de fibrinoliză, în 38 (56,7%) cazuri – de la 6 până la 10 procedee de fibrinoliză și în 10 (14,9%) cazuri – peste 10 procedee de fibrinoliză. Doza de preparat fibrinolitic aplicat a alcătuit în medie $54,33 \pm 1,6$ mg. Exemple ale evoluției în dinamică a hamatoamelor intracerebrale după aplicarea fibrinolizei locale în cadrul acestui studiu sunt prezentate în figurile 4.9 – 4.12.

Rezultate. În cadrul analizei rezultatelor utilizării metodei puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale pentru înlăturarea HIC, au fost luate în considerare două aspecte: tehnologic și clinic. În aspect tehnologic, unul din indicii eficacității metodei reprezintă radicalitatea înlăturării HIC. Acest indice a fost apreciat prin metoda comparării volumului hematomului de până la intervenție cu volumul hematomului restant, determinat după finisarea fibrinolizei și înlăturării cateterului din cavitatea hematomului. Indicele de radicalitate al evacuării hematomului a variat între 78% și 100% și a prezentat în mediu 88%.

În același timp nu a fost determinată o dependență între radicalitatea evacuării hematomului, tipul și volumul acestuia. Circa 1/3 din volumul hematomului a fost înlăturat intraoperator, până la inițierea procedurii de fibrinoliză.

În pofida faptului că aspirarea intraoperatorie a hematomului a fost efectuată în mod obișnuit (cu seringă) și fără utilizarea dispozitivelor speciale, s-a reușit de a înlătura de la 20% până la 35% din volumul hematomului. Hematomul înlăturat reprezenta o masă hemoragică lichidă, cu o densitate mărită, de culoare roșu întunecat, care conținea cheaguri mici de sânge. În alte cazuri, se reușea aspirarea sub 10-15% din volumul hematomului, marea parte a căroră consta, probabil, din cheaguri dense. O parte semnificativă a HICS tratate prin metoda puncției și aspirației au fost cauzate de hemoragiile laterale sau mixte. Este cunoscut faptul că acest grup de pacienți reprezintă cea mai mare variație de simptome, modificări evolutive, condiționate de vârsta pacientului, volumul hematomului, exprimarea zonei perifocale de ischemie și edem, termenii intervenției chirurgicale și alți factori. Spre exemplu, expresia ischemiei și edemului cerebral perifocal este variată la diferiți pacienți, iar particularitățile acestor procese în cazul hemoragiilor intracraniene sunt puțin studiate. În aspectul selectării metodei de evacuare a hematomului, considerarea acestui factor este deosebit de importantă, deoarece trauma chirurgicală provocată în timpul accesului către hematom în intervențiile chirurgicale deschise agravează ischemia și edemul perifocal. Metoda puncției a avut, în acest aspect, un avantaj incontestabil, deoarece puncția nu prevede leziuni cerebrale adiacente majore și este efectuată fără retracție corticală, evitând astfel leziunea țesutului cerebral perifocal.

Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului a scăzut până la $5,0 \pm 0,4$ mm (limite între 0-18 mm) în 1-a zi după intervenția chirurgicală, până la $4,0 \pm 0,3$ mm (limite între 0-14 mm) în a 3-a zi după intervenția chirurgicală și până la $2,93 \pm 0,3$ mm (limite între 0-11 mm) la externare (tabel 4.2).

Tabel 4.2. Rezultatele tratamentului pacienților cu HICS supratentoriale (M±m) prin aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală

	<i>Ziua 1 postoperator</i>	<i>Ziua 3 postoperator</i>	<i>La externare</i>
Reducerea deplasării structurilor mediane (mm)	$5,0 \pm 0,4$ *	$4,0 \pm 0,3$ *	$2,93 \pm 0,3$ *
Diminuarea volumului hematomului (ml)	$35,11 \pm 1,8$ *	$21,58 \pm 1,7$ *	$13,61 \pm 1,8$ *
Diminuarea volumului hematomului (%)	$37,94 \pm 2,4$ *	$46,07 \pm 2,2$ *	$57,68 \pm 3,9$ *
Cantitatea de sânge evacuat din hematom (ml)	$15,32 \pm 0,8$	$13,46 \pm 1,1$	-

Legendă: * - diferență statistic semnificativă între toate grupele ($p < 0,05$)

De asemenea a fost consemnată o diminuare a volumului hematomului până la $35,11 \pm 1,8$ ml (limite între 8-85 ml) în 1-a zi după intervenția chirurgicală, până la $21,58 \pm 1,7$ ml (limite între 4-85 ml) în a 3-a zi după intervenția chirurgicală și până la $13,61 \pm 1,8$ ml (limite între 0-85 ml) la externare. Exprimat în procente, volumul a fost redus cu $37,94 \pm 2,4\%$ (limite între 13-79%) în 1-a zi după intervenția chirurgicală, cu $46,07 \pm 2,2\%$ (limite între 7,4-78%) în a 3-a zi după intervenția chirurgicală și cu $57,68 \pm 3,9\%$ (limite între 1-96%) la externare (tabel 4.2). De menționat că reducerea volumului hematomului și deplasării structurilor liniei mediane a creierului au atins semnificație statistică în a 3-a zi după intervenția chirurgicală (comparativ cu 1-a zi; $p < 0,05$) și la externare (comparativ atât cu 1-a zi cât și cu a 3-a zi după intervenția chirurgicală; $p < 0,05$) (tabel 4.2).

Valoarea medie a cantității de sânge evacuat a constituit $15,32 \pm 0,8$ ml (limite între 6-32 ml) la 24 de ore, $16,52 \pm 0,9$ ml (limite între 4-44 ml) la 48 de ore și $13,46 \pm 1,1$ ml (limite între 0-46 ml) la 72 de ore de la intervenția chirurgicală. În medie, de la fiecare pacient cu HICS tratat prin metoda puncției și aspirației cu fibrinoliză locală au fost evacuați $43,48 \pm 1,9$ ml de sânge (limite între 16-86 ml) (tabel 4.2).

Perioada de spitalizare a pacienților din LB1 a variat de la 3 până la 32 de zile, în medie reprezentând $11,91 \pm 0,6$ zile.

Recuperarea precoce postoperatorie a fost inițiată la 50 (75,8%) pacienți. În 8 (11,9%) cazuri au fost determinate complicații postoperatorii locale și în 10 (15,4%) cazuri - complicații postoperatorii generale. Printre complicațiile locale au fost diagnosticate 3 cazuri de hemoragie repetată, 3 cazuri de creștere a edemului, 1 caz de hemoragie repetată și creștere a edemului, 1 caz de meningoencefalită, abces și creștere a edemului. Printre complicațiile generale au fost constatate 7 cazuri de pneumonie, 1 caz de infecție urinară, 1 caz de pneumonie cu infecție urinară, 1 caz de pneumonie, infecție urinară și sepsis.

Din totalul de 67 pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală, 13 (19,4%) au decedat într-un interval de 6-60 de zile după intervenția chirurgicală, în medie la $17,85 \pm 4,3$ zile. Circa 3/5 (8 – 61,5%) din decese au fost înregistrate în primele 14 zile și circa 3/4 (10 – 76,9%) din decese - în primele 21 de zile. Circa 72,7% decese au avut loc în staționar și 27,3% decese - în alte locuri. În raport cu numărul total al pacienților din LB1, mortalitatea instraspitalicească a constituit 13,4%, mortalitatea la 14 zile – 11,9%, iar la 21 zile – 14,9%. Cauzele majore ale deceselor au fost tromboembolia pulmonară și edemul cerebral.

Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați în funcție de volumul hematomului a constatat o rată a persoanelor fără dereglări de conștiență statistic semnificativ

mai mică în grupul de pacienți decedați (0% și 25,9%, $p<0,001$), diferența cea mai mare fiind la pacienții cu volumul hematomului între 30-59 cm³ (0% și 29,3%, $p<0,001$) (tabel 4.3).

Așadar, în LB1 tratamentul chirurgical a fost realizat în toate cazurile prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală. Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului și volumul hematomului s-au redus statistic semnificativ în a 3-a zi după intervenția chirurgicală (comparativ cu 1-a zi) și la externare (comparativ atât cu 1-a zi cât și cu a 3-a zi după intervenția chirurgicală).

Complicații postoperatorii locale au fost determinate în 11,9% cazuri, iar complicații postoperatorii generale în 15,4% cazuri. Decese au fost constatate în 19,4% cazuri, circa 3/5 dintre acestea înregistrându-se în primele 14 zile și circa 3/4 în primele 21 de zile după intervenția chirurgicală. Datele de asemenea relevă diverse dereglări ale stării de conștiență semnificativ mai frecvente la pacienții care ulterior au decedat.

Tabel 4.3. Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienți decedați din LB1 în funcție de volumul hematomului

	Indicatori	Volum hematom, cm ³			Total
		30-59	60-89	>90	
Supraviețuitori	Vârsta, ani	57,37±1,2	58,92±3,1	-	57,74±1,2
	Termenul intervenției, ore	165,41±15,6	108,92±17,3	-	151,81±13,0
	Fără dereglări de conștiență, abs. (%)	12 (29,3%)	2 (15,4%)	-	14 (25,9%)
Decedați	Vârsta, ani	59,00±5,1	57,00±1,6	61,50±5,5	58,77±2,8
	Termenul intervenției, ore	103,43±29,5	96,50±33,9	180,00±132,0	113,08±24,8
	Fără dereglări de conștiență, abs. (%)	0***	0	0	0***

Legendă: diferență statistic semnificativă între supraviețuitori și pacienți decedați (***) - $p<0,001$)

Starea neurologică. Evaluarea stării neurologice postoperatorii a constatat o ameliorare semnificativă. Scorul GOS, scală pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută, reprezenta 3,35±0,07 (limite între 3-4) la externare. Ulterior, acest parametru a crescut statistic semnificativ până la 3,65±0,1 (limite între 3-5) la 1 lună după intervenția chirurgicală ($p<0,05$) și până la 4,23±0,08 (limite între 3-5) la 3 luni după intervenția chirurgicală ($p<0,001$). Diferență

statistic semnificativă a fost constatată și între parametrii estimați la 1 lună și la 3 luni după intervenția chirurgicală: $3,65 \pm 0,1$ și $4,23 \pm 0,08$, respectiv; $p < 0,001$ (figura 4.13).

Scorul Rankin modificat, scală de măsurare a independenței funcționale după o maladie neurologică acută, alcătuia $5,65 \pm 1,3$ (limite între 2-70) la externare, $4,78 \pm 1,3$ (limite între 1-75) la 1 lună după intervenția chirurgicală, $4,26 \pm 1,5$ (limite între 1-80) la 3 luni, $2,6 \pm 0,2$ (limite între 0-5) la 6 luni și $2,17 \pm 0,2$ (limite între 0-4) la 12 luni după intervenția chirurgicală.

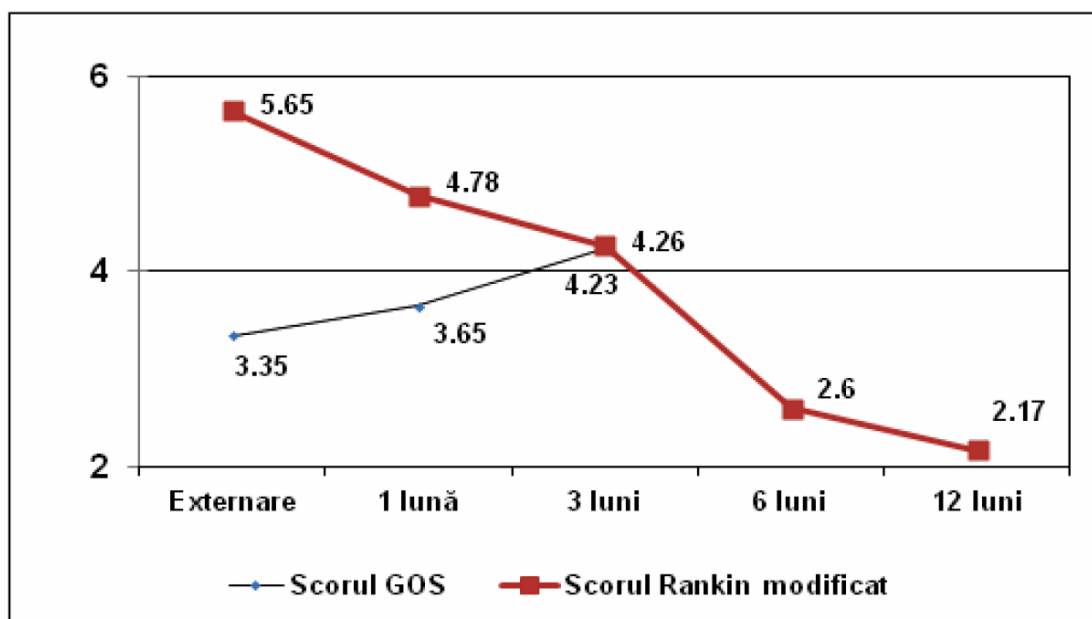


Figura 4.13. Evaluarea în dinamică a stării neurologice postoperatorii (scorul GOS, scorul Rankin modificat) la pacienții din LB1.

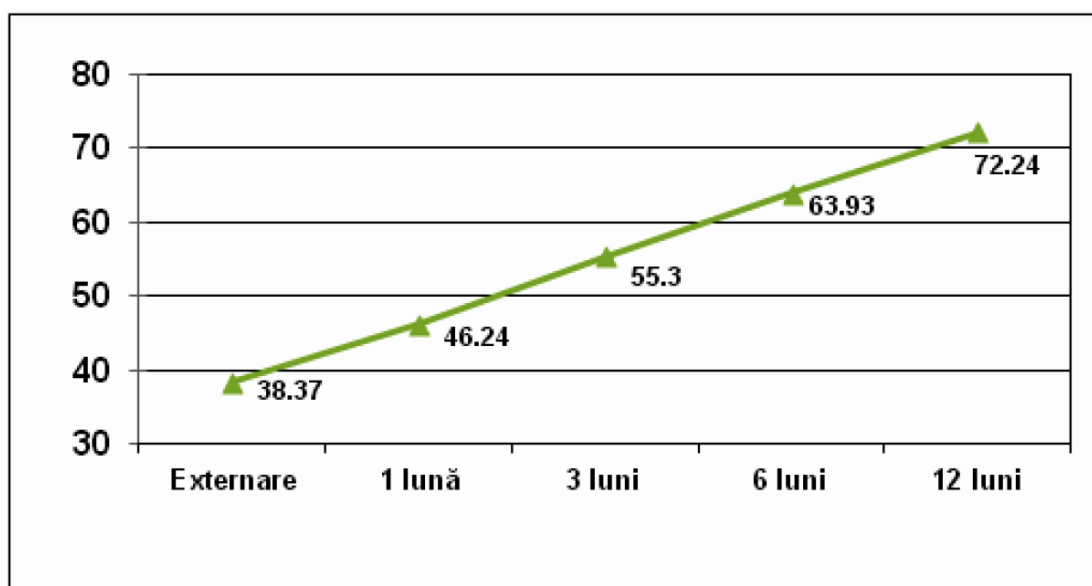


Figura 4.14. Evaluarea în dinamică a stării neurologice postoperatorii (indicele Barthel) la pacienții din LB1.

Scorul Rankin modificat era similar la externare, la 1 lună și 3 luni după intervenția chirurgicală. Diferențe statistice semnificative ale acestui indicator s-au constatat la externare și la 6 luni după intervenția chirurgicală ($5,65 \pm 1,3$ și $2,6 \pm 0,2$, respectiv; $p < 0,05$), la externare și la 12 luni după intervenția chirurgicală ($5,65 \pm 1,3$ și $2,17 \pm 0,2$, respectiv; $p < 0,01$), la 1 lună și la 12 luni după intervenția chirurgicală ($4,78 \pm 1,3$ și $2,17 \pm 0,2$, respectiv; $p < 0,05$).

Indicele Barthel, indicator care evaluează performanța și starea funcțională a pacienților în activitățile cotidiene, constituia $38,37 \pm 1,9$ (limite între 3-75) la externare, $46,24 \pm 2,1$ (limite între 2-80) la 1 lună după intervenția chirurgicală, $55,3 \pm 2,3$ (limite între 1-90) la 3 luni, $63,93 \pm 2,4$ (limite între 35-100) la 6 luni și $72,24 \pm 2,9$ (limite între 50-100) la 12 luni după intervenția chirurgicală (figura 4.14). Diferențele înregistrate au fost statistice semnificative la fiecare etapă următoare de evaluare, comparativ cu etapa precedentă ($p < 0,05$).

Așadar, tratamentul pacienților cu HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală a contribuit la o ameliorare importantă a stării neurologice a pacienților din acest grup:

1. S-a îmbunătățit starea finală, evaluată după scorul GOS, care a crescut statistic semnificativ de la $3,35 \pm 0,07$ la externare până la $3,65 \pm 0,1$ la 1 lună ($p < 0,05$) și până la $4,23 \pm 0,08$ la 3 luni ($p < 0,001$) după intervenția chirurgicală.
2. A crescut independența funcțională evaluată după scorul Rankin modificat, care a atins semnificație statistică la 6 luni ($5,65 \pm 1,3$ vs $2,6 \pm 0,2$; $p < 0,05$) și la 12 luni ($5,65 \pm 1,3$ vs $2,17 \pm 0,2$; $p < 0,01$) după intervenția chirurgicală.
3. A crescut performanța și starea funcțională în activitățile cotidiene evaluate după indicele Barthel, care a crescut statistic semnificativ la fiecare etapă următoare de evaluare comparativ cu fiecare etapă precedentă.

4.3. Estimarea comparativă a metodelor de tratament a hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale

Date social-demografice. Loturile de pacienți cu HICS supratentoriale, incluse în studiu, erau similare în funcție de vârstă, sex și statutul social (tabel 4.4). Vârsta medie reprezenta $57,94 \pm 1,1$ ani (41-89 de ani) în lotul de pacienți tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, $58,99 \pm 1,4$ ani (24-85 de ani) în lotul de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice deschise și $59,33 \pm 1,0$ ani (39-84 de ani) în lotul de pacienți tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate ($p > 0,05$).

Tabel 4.4. Date social-demografice ale celor 3 loturi de pacienți

	<i>LB1</i>	<i>LB2</i>	<i>LM</i>
Vârsta medie (ani)	57,94 ± 1,1	58,99 ± 1,4	59,33 ± 1,0
Barbați	40 (59,7%)	39 (55,7%)	45 (55,6%)
Femei	27 (40,3%)	31 (44,3%)	36 (44,4%)
Angajați	30 (44,8%)	25 (35,7%)	35 (43,2%)
Neangajați	13 (19,4%)	13 (18,6%)	15 (18,5%)
Pensionari, invalizi, veterani	24 (35,8%)	32 (45,7%)	31 (38,2%)

În LB1 erau 40 (59,7%) de bărbați și 27 (40,3%) de femei, în LB2 - 39 (55,7%) de bărbați și 31 (44,3%) de femei, în LM - 45 (55,6%) de bărbați și 36 (44,4%) de femei ($p > 0,05$).

În câmpul muncii erau angajate 30 (44,8%) de persoane din LB1, 25 (35,7%) de persoane din LB2 și 35 (43,2%) de persoane din LM, inclusiv 23 (34,3%), 18 (25,7%) și 32 (39,5%) de persoane, respectiv, practicau munca fizică, iar 7 (10,4%), 7 (10,0%) și 3 (3,7%) persoane, respectiv, practicau munca intelectuală. Nu erau angajate în câmpul muncii 13 (19,4%) persoane din LB1, 13 (18,6%) persoane din LB2 și 15 (18,5%) persoane din LM (tabel 4.4).

Așadar, analiza datelor social-demografice relevă faptul că loturile de pacienți cu HICS supratentoriale incluse în studiu erau similare în funcție de vârstă, sex și statutul social.

De remarcă poate fi faptul că vârsta pacienților înregistrată în acest studiu de 24-89 de ani (cu o medie în cele 3 loturi variind între 57,94±1,1 și 59,33±1,0 ani) este comparabilă cu datele publicate de alți autori [86, 161, 201, 227, 268, 269].

Medii mai mari ale vârstei pacienților cu HICS supratentoriale au fost de asemenea publicate în unele studii realizate în țări dezvoltate economic. Astfel, vârstă medie a pacienților de culoare albă cu HICS în două studii de amploare din Suedia și SUA reprezenta 72-74 de ani [270, 271]. Acest fapt, posibil, este determinat de cauze genetice sau de nivelul prevalenței factorilor de risc printre pacienții cu HIC. De exemplu, rata HTA în lotul pacienților cu HIC din studiul nostru reprezintă 95,9%, indicator similar cu datele altor autori – 93% [201]. Însă, printre pacienții cu HIC din unele țări economic dezvoltate acest indicator era semnificativ mai mic – în Suedia - 37% [271], în China – 55,2% [194]. Mai mult, profilul epidemiologic al HICS s-a schimbat la finele secolului XX de la HICS predominant hipertensivă la un procent mai mare de

HICS cauzată de angiopatia amiloidă cerebrală și de administrarea medicamentelor antitrombotice la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani [1, 10, 62, 63].

Anamnestic. Toți pacienții internați prezentau unul sau mai mulți factori de risc, distribuția acestora fiind relativ similară în cele 3 loturi de studiu. Spre exemplu, hipertensiunea arterială a fost depistată la peste 90% din cazuri în toate cele 3 grupuri. Alți factori de risc, precum obezitatea, consumul excesiv de alcool, tabagismul, prezența diabetului zaharat, dislipidemiilor, cardiopatiilor și afecțiunilor somatice concomitente erau de asemenea prezenți în proporții relativ similare, o combinație a acestora fiind înregistrată la peste 50% pacienți din toate cele 3 loturi. Datele sunt în concordanță cu cele raportate pe plan internațional, fiind cunoscut faptul că Factorii de risc majori precum sexul masculin, vârsta, HTA, consumul excesiv de alcool, fumatul, diabetul zaharat, dieta săracă, obezitatea abdominală și inactivitatea fizică [1, 14] reprezintă peste 80% din riscul global al AVC ischemice și AVC hemoragice intracerebrale la nivel mondial.

Debutul maladiei. Urgența hipertensivă a fost condiția de debut a HICS supratentoriale la peste 2/3 din pacienții fiecărui lot, altor factori de risc sau cauzelor neelucidate revenindu-le mai puțin de 1/3 din cazuri.

Internarea în secția specializată până la 8 ore de la debutul bolii a fost semnificativ mai mare în LB2 (40,0%) comparativ cu LM (4,9%) și LB1 (0%), diferența atingând semnificație statistică între toate cele 3 grupuri (tabel 4.5). De notat că nici unul din pacienții tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1) nu a fost internat în secția specializată în primele 8 ore de la debut. În perioada 8-24 de ore de la debut au fost spitalizați statistic semnificativ mai mulți pacienți din LM, comparativ cu LB2 (30,9% și 14,3%, respectiv; $p < 0,05$).

Tabel 4.5. Timpul internării în secția specializată

	<i>LB1</i>	<i>LB2</i>	<i>LM</i>
Până la 8 ore de la debut	0 (0,0%) *	28 (40,0%) *	4 (4,9%) *
Între 8 - 24 ore de la debut	14 (21,9%)	10 (14,3%) *	25 (30,9%) *
Peste 24 ore de la debut	53 (79,1%) *	32 (45,7%) *	52 (64,2%) *
Perioadă medie de la debut până la intervenția chirurgicală	144,3 \pm 11,57 ore *	85,63 \pm 16,6 ore *	-

Legendă: ** - diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$)

După 24 ore de la debutul maladiei au fost admiși mai frecvent în secția specializată pacienții din LB1 (79,1%), urmați de cei din LM (64,2%) și LB2 (45,7%), diferența atingând semnificație statistică între toate cele 3 loturi.

Valoarea medie a perioadei de la debutul maladiei până la inițierea intervenției chirurgicale a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții din LB1, comparativ cu pacienții din LB2 ($144,3 \pm 11,57$ ore și $85,63 \pm 16,6$ ore, respectiv; $p < 0,01$) (tabel 4.5).

Astfel, valoarea medie a perioadei de la debutul maladiei până la inițierea intervenției chirurgicale în acest studiu a constituit $113,5 \pm 10,4$ ore cu variații semnificative între 1 și 720 ore cauzate de diverși factori precum adresări tardive, locul de trai al pacientului, transportări și evaluări inițiale în cadrul instituțiilor medicale primare și raionale etc. Majoritatea studiilor efectuate în acest domeniu indică o perioadă de la debutul maladiei până la inițierea craniopuncturii sau aspirației stereotactice cu tromboliză locală semnificativ mai mică (de la 7 până la 180 de ore) cu valori medii între 21,1 - 44 ore [194, 268]. Deși tergiversarea intervențiilor chirurgicale în instituția noastră nu a fost deliberată, aceasta oferă o șansă unică de evaluare a rezultatelor în aceste condiții. De remarcat este de asemenea că în pofida unui timp mediu mai îndelungat de la debutul simptomelor până la efectuarea intervenției chirurgicale la pacienții din LB1 comparativ cu cei din LB2 ($144,3 \pm 11,6$ ore vs $85,63 \pm 16,6$ ore, $p < 0,01$), rezultatele studiului au relevat o rată de conectare la respirația dirijată mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică, o rată a complicațiilor postoperatorii locale mai redusă, o perioadă de spitalizare mai scurtă, o recuperare precoce mai frecventă și o mortalitate globală mult mai redusă la pacienții din LB1. Menționat poate fi și faptul că în pofida acestor rezultate net superioare înregistrate pentru pacienții din LB1, nici unul dintre acești pacienți nu a fost internat în secția specializată în primele 8 ore de la debut (versus 40% din pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise). Deși este puțin probabil că rezultatele superioare obținute de pacienții tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale se datorează unei inițieri mai tardive a tratamentului, rezultatele obținute sugerează că metoda poate fi aplicată și la intervale de timp relativ mai îndelungate de la debutul simptomelor, iar stabilirea timpului optim pentru inițierea tratamentului chirurgical necesită noi studii în domeniu. Studiul detaliat al termenilor modificărilor patofiziologice poate de asemenea avea o contribuție esențială în acest scop, în special că majoritatea datelor privind fiziopatologia HIC umane provin din studii de autopsie, preponderent relevând leziunile neuronale cauzate de presiunea hidrostatică a HIC [1]. Cunoașterea stadiilor evolutive, caracteristicilor imagistice, modificărilor patofiziologice și histopatologice ale HIC sunt obligatorii pentru managementul corect [72, 73].

Tabloul clinic. Evaluarea tulburărilor stării de conștiență la internare a constatat o variație a scorului absolut GCS între 8 – 15 pentru toate loturile de pacienți, valoarea medie în cele 3 grupuri având variații minime între $11,19 \pm 0,3$ și $12,57 \pm 0,2$. Scorul HIC pentru stratificarea riscului pacienților a variat la internare între 0 și 3 în toate loturile de pacienți, valoarea medie în cele 3 grupuri având de asemenea variații minime între $1,67 \pm 0,1$ și $2,05 \pm 0,03$ cu o valoare predictivă a mortalității la 30 zile între $29,21 \pm 1,4\%$ și $35,79 \pm 2,4\%$. Stratificarea riscului în cele 3 loturi de pacienți a fost confirmată și prin valorile medii similare ale scorului HIC-GS (variații minime între $6,44 \pm 0,2$ și $7,37 \pm 0,2$), scorului FUNC (variații minime între $6,14 \pm 0,2$ și $6,94 \pm 0,2\%$) și scorului FUNC pentru estimarea predictivă a independenței funcționale la 90 zile (variații minime între $21,23 \pm 2,3\%$ și $29,37 \pm 2,9\%$).

Examenul clinic detaliat nu a relevat diferențe semnificative între simptomatologia neurologică a celor 3 loturi de studiu (figura 4.15).

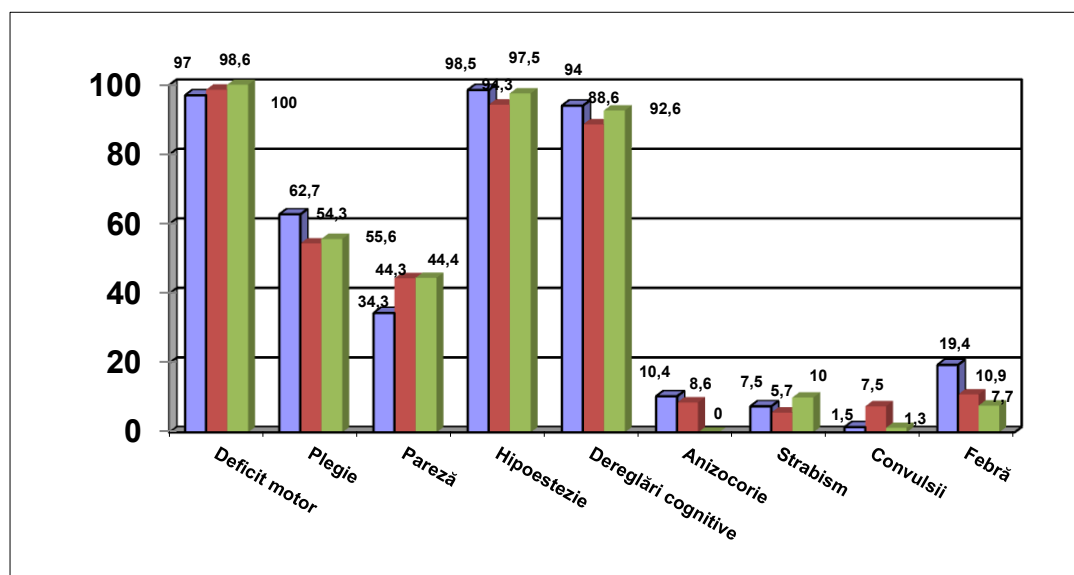


Figura 4.15. Repartizarea pacienților din loturile de studiu (%) în funcție de incidența simptomelor

Spre exemplu, prezența deficitului motor a fost consemnată la peste 97% pacienți din toate cele 3 loturi. Dintre acestea, plegie prezentau 42 (62,7%) de pacienți din LB1, 38 (54,3%) de pacienți din LB2 și 45 (55,6%) de pacienți din LM ($p > 0,05$), iar pareză prezentau 23 (34,3%) de pacienți din LB1, 31 (44,3%) de pacienți din LB2 și 36 (44,4%) de pacienți din LM ($p > 0,05$). Divizarea parezei în funcție de gravitate, de asemenea, nu a constatat diferențe statistice semnificative: pareză profundă prezentau 15 (22,4%) pacienți din LB1, 21 (30,0%) de pacienți din LB2 și 22 (27,2%) de pacienți din LM ($p > 0,05$); pareză moderată prezentau 7 (10,4%) pacienți din LB1, 4 (5,7%) pacienți din LB2 și 9 (11,1%) pacienți din LM ($p > 0,05$) și pareză

ușoară prezentau 1 (1,5%) pacient din LB1, 6 (8,6%) pacienți din LB2 și 5 (6,2%) pacienți din LM ($p > 0,05$).

Alte dereglări neurologice precum diverse grade de hipoestezie, anizocorie, strabism, dereglări cognitive sau convulsii au avut de asemenea o distribuție relativ similară în cele 3 loturi de studiu.

Examenul CT. Localizarea HICS conform rezultatelor examenului CT în cadrul celor 3 loturi de pacienți este prezentată în tabelul 4.6. Localizarea subcorticală a variat între 29,6% - 33,8% ($p > 0,05$), localizarea în ganglionii bazali a variat între 57,4% - 61,8% ($p > 0,05$), iar localizările mixte au variat între 8,6% - 8,9% ($p > 0,05$), diferențele între loturi fiind ne semnificative.

În aproximativ 80% cazuri HICS au fost localizate relativ superficial (≤ 2 cm de la cortex), iar în aproximativ 20% cazuri au fost localizate relativ mai profund (> 2 cm de la cortex), variațiile între loturi fiind de asemenea ne semnificative (între 79,0% - 79,7% pentru cele localizate ≤ 2 cm de la cortex și între 20,3% - 21,0% pentru cele localizate > 2 cm; $p > 0,05$ pentru toate diferențele înregistrate).

Tabel 4.6. Localizarea HICS conform rezultatelor examenului CT

	<i>LB1</i>	<i>LB2</i>	<i>LM</i>
Localizare subcorticală	21 (31,3%)	23 (33,8%)	24 (29,6%)
Localizare în ganglionii bazali	40 (59,8%)	41 (57,4%)	50 (61,8%)
Localizare mixtă	6 (8,9%)	6 (8,8%)	7 (8,6%)
Localizare ≤ 2 cm de la cortex	53 (79,1%)	56 (79,7%)	64 (79,0%)
Localizare > 2 cm de la cortex	14 (20,9%)	14 (20,3%)	17 (21,0%)
Localizare în emisfera dreaptă	35 (52,2%)	41 (58,0%)	46 (57,0%)
Localizare în emisfera stângă	32 (47,8%)	29 (42,0%)	35 (43,0%)
Deplasarea liniei mediane (mm)	6,27 \pm 0,4	7,1 \pm 0,3	4,91 \pm 0,3 **

Legendă: ** - diferență statistic semnificativă între LM față de alte 2 loturi ($p < 0,05$)

Atât emisfera dreaptă (52,2% cazuri în LB1, 58,0% cazuri în LB2 și 57,0% cazuri în LM; $p>0,05$), cât și emisfera stângă (47,8% cazuri în LB1, 42,0% cazuri în LB2 și 43,0% cazuri în LM; $p>0,05$) au fost afectate în aceeași măsură în toate cele 3 loturi de studiu cu variații ale volumului mediu al hematoamelor între $47,95\pm 1,9$ și $64,76\pm 2,5$. Unele complicații asociate sau modificări structurale adiacente precum eruperea ventriculară minimală (19,4% cazuri în LB1, 17,1% cazuri în LB2 și 21,0% cazuri în LM; $p>0,05$) sau edemul adiacent sever (19,4% cazuri în LB1, 17,1% cazuri în LB2 și 16,0% cazuri în LM; $p>0,05$) au avut de asemenea o distribuție relativ similară în loturile de studiu.

Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului a fost însă semnificativ mai mare la loturile de pacienți la care s-a intervenit chirurgical (LB1 și LB2) comparativ cu lotul de pacienți tratat medicamentos (LM). Diferența a atins semnificație statistică atât pentru LB1 față de LM ($6,27\pm 0,4\text{mm}$ vs $4,91\pm 0,3\text{mm}$; $p<0,05$), cât și pentru LB2 față de LM ($7,1\pm 0,3\text{mm}$ vs $4,91\pm 0,3\text{mm}$; $p<0,05$) (tabel 4.6). În acelaș timp, diferența înregistrată între loturile tratate chirurgical a fost nesemnificativă ($6,27\pm 0,4\text{mm}$ vs $7,1\pm 0,3\text{mm}$; $p>0,05$).

Investigațiile imagistice efectuate în cadrul studiului corespunde recomandărilor actuale pe plan internațional. Astfel, majoritatea studiilor indică că CT inițială este recomandată ca procedură imagistică standard pentru diferențierea AVC ischemic de AVC hemoragic. ACT este efectuată imediat în cazul suspectării HIC. În cazul HIC cu localizare atipică se va realiza ACT și IRM. În cazul ACT sau IRM negative și suspiciunii unui anevrism sau malformații arterio-venoase, este efectuată angiografia convențională [3, 4, 8, 26, 54, 67]. În acest studiu, examenul CT a fost efectuat de rutină la toți pacienții atât la internare cât și în dinamică, permițând de asemenea localizarea și caracterizarea HICS, determinarea volumului acestora, precum și evaluarea complicațiilor și modificărilor patofiziologice a structurilor adiacente. Alte investigații imagistice precum ACT, IRM sau angiografia convențională au fost de asemenea efectuate conform indicațiilor.

Tratament. Analiza comparativă a pacienților cu HICS supratentoriale cu tratament chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale și pacienților cu HICS supratentoriale tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise nu a constatat diferențe statistice semnificative în privința aplicării anesteziei generale (98,5% pacienți în LB1 și 100,0% pacienți în LB2, $p>0,05$), aplicării anesteziei locale (1,5% pacienți în LB1 și 0% pacienți în LB2, $p>0,05$), aplicării traheostomiei (1,5% pacienți în LB1 și 6,0% pacienți în LB2, $p>0,05$).

Totodată, rata de conectare la respirația dirijată (18,2% pacienți în LB1 și 48,2% pacienți în LB2, $p<0,001$) și perioada de respirație dirijată ($7\pm 0,8$ zile în LB1 și $12\pm 1,7$ zile în LB2, $p<0,01$) au fost statistice semnificativ mai mari în LB2.

Rezultate. Perioada de spitalizare a pacienților a fost mai mare în LB2, diferența fiind statistic semnificativă atât față de LB1 (17,69±1,8 zile vs 11,91±0,6 zile; p<0,01) cât și față de LM (17,69±1,8 zile vs 11,83±0,6 zile; p<0,01). Perioadele de spitalizare în LB1 și LM au fost relativ similare (11,91±0,6 zile vs 11,83±0,6 zile; p>0,05).

Recuperarea precoce după intervenția chirurgicală sau instituirea tratamentului medicamentos a fost inițiată semnificativ mai frecvent în LB1 comparativ atât cu LB2 (75,8% vs 12,9% pacienți; p<0,001) cât și cu LM (75,8% vs 22,2% pacienți; p<0,001). Diferența între LB2 și LM însă nu a atins semnificație statistică (12,9% vs 22,2% pacienți; p>0,05).

Complicații postoperatorii locale au fost diagnosticate statistic semnificativ mai frecvent în LB2 comparativ cu LB1 (27,8% vs 11,9% pacienți; p<0,05), iar frecvența complicațiilor postoperatorii generale a fost similară în ambele grupuri (15,4% pacienți în LB1 vs 13,3% pacienți LB2; p>0,05).

În scopul reducerii riscului de re-sângerare în instituția noastră au fost de asemenea utilizate mai multe măsuri de precauție: 1) cateterul pentru terapia fibrinolică a fost poziționat adânc în miezul cheagului pentru a evita perturbarea vasului rupt, care este localizat, de obicei, aproape de suprafața hematoului, 2) s-a evitat aspirația puternică în scopul prevenirii re-rupturii vasului lezat. Ca rezultat, re-sângerarea în primele 30 de zile de la intervenția chirurgicală a fost constatată doar în 6,0% cazuri, intervențiile chirurgicale repetate prin metode deschise fiind necesare doar la 3 (4,5%) pacienți din LB1 comparativ cu 7 (10,0%) pacienți din LB2. Indicații pentru aceste intervenții au fost: (1) CT cerebral confirmând prezența sau persistența unui volum $\geq 2/3$ din volumul inițial al hematoului la pacienții cu hematoame de dimensiuni mari sau (2) creșterea volumului hematoului conform datelor CT cerebral de control peste 24 de ore de la inițierea procedurii de puncție cu aspirație, modificările menționate fiind însoțite de lipsa dinamicii pozitive sau de agravarea stării pacientului. În toate cazurile de hemoragii repetate și majorare a volumului hematoului, a fost de asemenea apreciat un fondal hipertensiv rezistent tratamentului medicamentos. Rezultate sunt în conformitate cu rezultate altor studii în domeniu care raportează rate ale resîngerării de 1,5-5,0% pentru tratamentul endoscopic al HICS supratentoriale [86, 221, 227], 9,7% pentru tratamentul prin craniopuncție și fibrinoliză locală [194], 10,4% pentru tratamentul prin aspirație stereotactică cu terapie fibrinolică [52].

Frecvența deceselor a fost mai înaltă în LB2 (50%), urmat de LM (33,3%) și LB1 (19,4%). Diferența înregistrată a fost statistic semnificativă pentru LB2 vs LB1 (p<0,001) și pentru LB2 vs LM (p<0,05), neatingând însă semnificație statistică pentru LB1 vs LM (p>0,05). În raport cu numărul pacienților incluși în fiecare lot, mortalitatea intraspitalicească a constituit

13,4% în LB1, 45,7% în LB2 și 22,2% în LM, diferența atingând semnificație statistică pentru LB1 vs LB2 și pentru LB2 vs LM ($p < 0,05$). Mortalitatea la 14 zile a constituit 11,9% în LB1, 30,0% în LB2 și 17,3% în LM, iar la 21 zile - 14,9% în LB1, 37,1% în LB2 și 22,2% în LM, diferența în ambele cazuri atingând semnificație statistică pentru LB1 vs LB2 ($p < 0,05$).

Perioada medie de la internare până la constatarea decesului a fost relativ similară în toate loturile de studiu ($17,85 \pm 4,3$ zile în LB1, $16,49 \pm 2,1$ zile în LB2 și $30,74 \pm 13,0$ zile în LM, $p > 0,05$), deși o tendință de creștere s-a constatat în LM comparativ cu LB1 și cu LB2, fapt ce poate fi datorat și intervențiilor chirurgicale de urgență în cazul deteriorării clinice rapide la o mare parte dintre pacienții care ulterior au decedat.

Analiza nivelului de conștiență la internare a constatat o rată a dereglărilor de conștiență semnificativ mai mare la pacienții care ulterior au decedat comparativ cu cei care au supraviețuit în toate loturile de studiu, și anume 100% vs 74,1% în LB1 ($p < 0,01$), 94,3% vs 74,3% în LB2 ($p < 0,01$) și 88,9% vs 53,7% în LM ($p < 0,01$).

Volumul hematomului a fost statistic semnificativ mai mare la pacienții decedați, comparativ cu pacienții vii, în toate trei loturi de studiu (tabel 4.7).

Tabel 4.7. Analiza unor parametri la supraviețuitori și pacienții decedați din LB1 în funcție de lotul de studiu

	Indicatori	Volum hematom, cm ³			p
		30-59	60-89	>90	
Supraviețuitori	Vârsta, ani	57,74±1,2	58,60±1,7	57,11±1,0	
	Termenul intervenției, ore	151,81±13,0	111,71±24,1	-	
	Volumul hematomului, ml	47,81±1,9	58,43±2,8	42,35±1,5	1-2**, 1-3* 2-3***
	Lipsa dereglărilor de conștiență, abs. (%)	14 (25,9%)	9 (25,7%)	25 (46,3%)	1-3** 2-3**
Decedați	Vârsta, ani	58,77±2,8	59,37±2,2	63,78±1,7	
	Termenul intervenției, ore	113,08±24,8	59,54±22,4	-	
	Volumul hematomului, ml	61,16±4,9#	71,09±3,8#	59,14±4,1#	2-3*
	Lipsa dereglărilor de conștiență, abs. (%)	0	2 (5,7%)	3 (11,1%)	1-2*, 1-3**

Legendă: diferență statistic semnificativă între loturile de studiu (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)
diferență statistic semnificativă între supraviețuitori și pacienții decedați (# - $p < 0,01$)

Analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a constatat o mortalitate globală relativ mai mare la pacienții cu localizare mixtă a HICS (55,0%), urmată de localizările talamice (37,8%), subcorticale (37,8%) și cele putaminale (26,8%), diferența atingând semnificație statistică pentru localizările mixte față de cele putaminale ($p < 0,05$) (tabel 4.8).

Tabel 4.8. Mortalitatea înregistrată în loturile de studiu în funcție de localizarea hematomului

Lotul de studiu	Localizarea hematomului				<i>p</i>
	Subcorticală % (decese/total)	Talamică % (decese/total)	Putaminală % (decese/total)	Mixtă % (decese/total)	
LB1	4,8% (1 / 21)	23,1% (3 / 13)	18,5% (5 / 27)	66,7% (4 / 6)	1-4** 3-4*
LB2	43,5% (10 / 23)	51,5% (17 / 33)	42,9% (3 / 7)	71,4% (5 / 7)	
LM	41,7% (10 / 24)	28,6% (8 / 28)	31,8% (7 / 22)	28,6% (2 / 7)	
Total	30,9% (21 / 68)	37,8% (28 / 74)	26,8% (15 / 56)	55,0% (11 / 20)	3-4*

Legendă: diferență statistic semnificativă (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$)

De remarcat este însă faptul că variații semnificative ale mortalității pentru diverse localizări ale HICS au fost înregistrate și în funcție de tipul tratamentului administrat. Astfel, HICS subcorticale tratate prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1) au avut o mortalitate de 4,8% (un singur pacient din 21), în timp ce HICS subcorticale tratate prin alte metode au avut o mortalitate de peste 40% ($p < 0,05$). Din contra, HICS cu localizare mixtă tratate medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate (LM) au avut o mortalitate de 28,6%, în timp ce HICS cu localizare mixtă tratate prin alte metode au avut o mortalitate de peste 65% (tabel 4.8). Din cauza numărului relativ redus de HICS cu localizare mixtă incluse în acest studiu (un total de 6-7 pacienți în fiecare group pentru întreaga perioadă 2011-2015), datele necesită confirmare în loturi mai largi de pacienți pentru evaluarea semnificației statistice și elaborarea unui set de recomandări în această privință. Cu toate acestea, mortalitatea înregistrată de 66,7% (4 din 6 pacienți) în LB1, 71,4% (5 din 7 pacienți) în LB2 versus 28,6% (2 din 7 pacienți) în LM sugerează că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, precum și un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară.

O reprezentare grafică a mortalității înregistrate în funcție de tratamentul aplicat pentru diverse localizări ale HICS este de asemenea redată în figura 4.16.

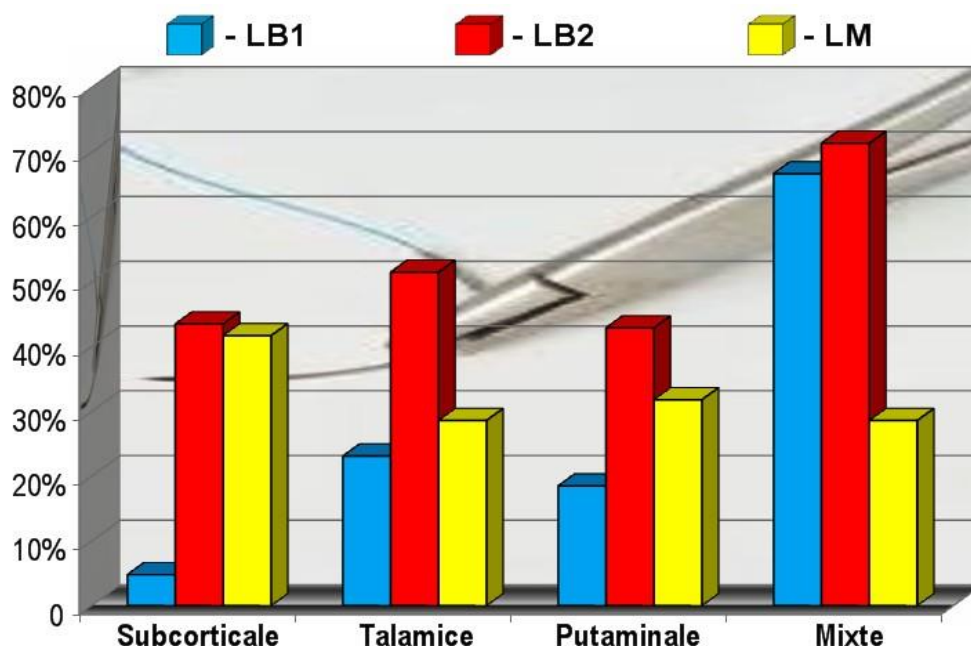


Figura 4.16. Mortalitatea înregistrată în loturile de studiu (LB1, LB2 și LM) în funcție de localizarea hematomului.

Starea neurologică. O analiză comparativă a recuperării funcției neurologice în cele 3 loturi de pacienți a fost efectuată prin evaluarea în dinamică a unor parametri obiectivi precum scorul GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută, scorul Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale după o maladie neurologică acută și indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene.

Valorile medii ale scorului GOS pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută obținute în cadrul celor 3 loturi de pacienți la externare, precum și la intervale succesive de 1 lună și 3 luni sunt prezentate în tabelul 4.9. Deși la externare diferența între loturi s-a dovedit nesemnificativă ($p > 0,05$), aceasta a atins semnificație statistică pentru LB1 față de LB2 la 1 lună după intervenția chirurgicală ($p < 0,01$), reflectând un nivel de recuperare neurologică mai înalt pentru pacienții tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale comparativ cu cei tratați prin metode chirurgicale clasice deschise.

Tabel 4.9. Evaluarea în dinamică a scorului GOS la pacienții din cele 3 loturi de studiu

Lotul de studiu	Externare	1 lună	3 luni
LB1	3,35±0,07	3,65±0,10*	4,23±0,08
LB2	3,23±0,07	3,31±0,08*	4,00±0,10
LM	3,30±0,06	3,46±0,08	4,09±0,10

Legendă: diferență statistic semnificativă între LB1 și LB2 (* - $p < 0,01$)

Valori mai mari ale scorului GOS pentru LB1 au fost înregistrate și la etapa următoare de evaluare (3 luni), deși diferența nu a atins semnificație statistică în cadrul acestui studiu. O reprezentare grafică a dinamicii scorului GOS la diverse etape de evaluare este de asemenea redată în figura 4.17.

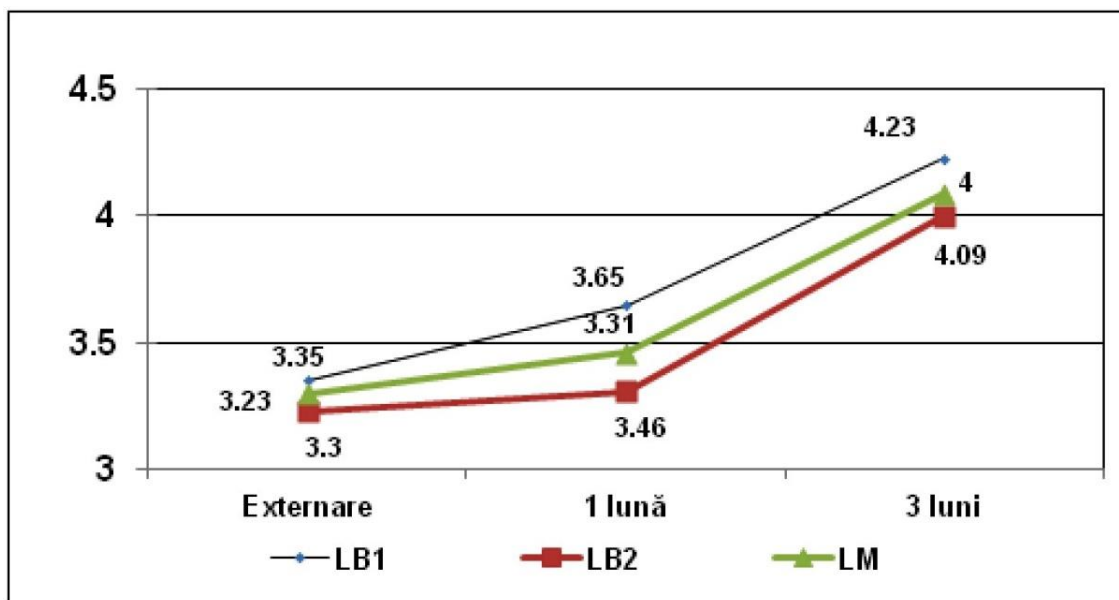


Figura 4.17. Evaluarea în dinamică a scorului GOS la pacienții din cele 3 loturi de studiu.

Valorile medii ale scorului Rankin modificat pentru estimarea independenței funcționale după o maladie neurologică acută obținute în cadrul celor 3 loturi de pacienți la externare, precum și la intervale succesive de 1, 3, 6 și 12 luni sunt prezentate în tabelul 4.10. O reprezentare grafică a dinamicii scorului Rankin modificat la toate etapele de evaluare este de asemenea redată în figura 4.18. Rezultate indică o îmbunătățire semnificativă a independenței funcționale la sfârșitul perioadei de evaluare (12 luni) pentru toate loturile.

Tabel 4.10. Evaluarea în dinamică a scorului Rankin modificat în cele 3 loturi de studiu

Lotul de studiu	Externare	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
LB1	5,65±1,3	4,78±1,3	4,26±1,5	2,60±0,2	2,17±0,2
LB2	4,14±0,1	3,77±0,1	3,31±0,1	2,69±0,2	2,14±0,2
LM	3,81±0,1	4,13±0,6	3,63±0,6	3,41±0,7	2,41±0,2

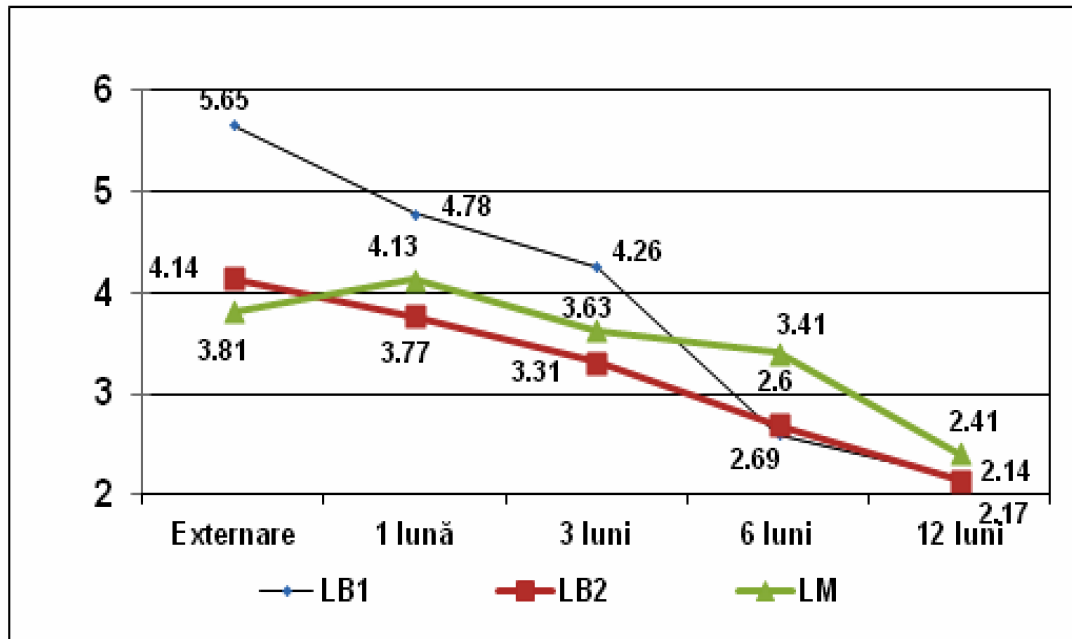


Figura 4.18. Evaluarea în dinamică a stării neurologice postoperatorii (scorul Rankin modificat) la pacienții din loturile de studiu.

Valoarea inițială relativ mai scăzută a acestui indice înregistrată la externare pentru lotul de pacienții tratați medicamentos poate fi datorată și unei independențe funcționale mai reduse percepute de pacienții cu intervenții chirurgicale cerebrale în perioada postoperatorie imediată. Ulterior, însă, ritmul recuperării independenței funcționale a fost relativ mai rapid pentru loturile de pacienții la care s-a intervenit chirurgical, valorile scorului Rankin modificat înregistrate la 6 și la 12 luni fiind deja inversate (mai mici pentru LB1 și LB2 comparativ cu LM). Diferența însă nu a atins semnificație statistică în cadrul acestui studiu la nici una dintre etapele de evaluare ($p > 0,05$). De remarcat poate fi de asemenea faptul că după externare pacienții tratați medicamentos (LM) au înregistrat o creștere inițială a scorului Rankin modificat la următoarea etapă de evaluare (1 lună) reflectând o reducere a independenței funcționale în perioada inițială după externare, în timp ce pacienții tratați chirurgical (LB1 și LB2) au înregistrat o scădere continuă a scorului la toate etapele de evaluare.

Valorile medii ale indicelui Barthel pentru evaluarea performanței și stării funcționale a pacienților în activitățile cotidiene obținute în cadrul celor 3 loturi de pacienți la externare, precum și la intervale succesive de 1, 3, 6 și 12 luni sunt prezentate în tabelul 4.11. O reprezentare grafică a dinamicii indicelui Barthel la toate etapele de evaluare este de asemenea redată în figura 4.19. Rezultate indică o îmbunătățire semnificativă a performanței și stării funcționale a pacienților în decursul perioadei de evaluare pentru toate loturile.

Tabel 4.11. Evaluarea în dinamică a indicelui Barthel la pacienții din cele 3 loturi de studiu

Lotul de studiu	Externare	1 lună	3 luni	6 luni	12 luni
LB1	38,37±1,9	46,24±2,1	55,30±2,3	63,93±2,4	72,24±2,9
LB2	39,00±1,7	45,86±2,0	54,43±2,5	63,62±3,2	71,36±3,5
LM	41,48±1,4	47,20±1,8	55,72±2,1	61,65±2,4	68,26±2,3

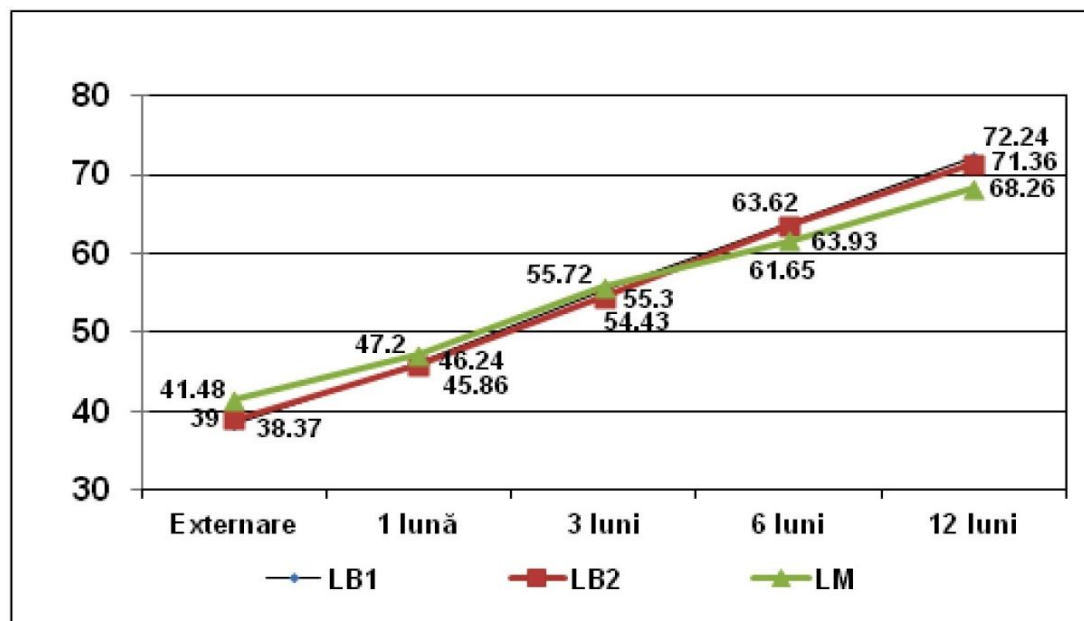


Figura 4.19. Evaluarea în dinamică a performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene (indicele Barthel) la pacienții din loturile de studiu.

O valoare inițială relativ mai mare a acestui indice înregistrată la externare pentru lotul de pacienți tratați medicamentos urmată de o inversare a scorurilor obținute la 6 și 12 luni (valori mai mari pentru LB1 și LB2 comparativ cu LM) pot avea aceeași explicație cu modificările similare ale scorului Rankin modificat, deși diferența nu a atins semnificație statistică la nici una dintre etapele de evaluare ($p > 0,05$).

Deși, în unele studii avantajele chirurgiei minim invazive nu au fost relevate în rezultatele pe termen scurt, un efect semnificativ asupra recuperării funcționale a devenit evident la 6-12 luni după intervenția chirurgicală [232, 234]. Spre exemplu, recuperarea la 1 an după intervenția chirurgicală în grupul pacienților cu HICS lobare sau ganglionare, tratați prin puncție stereotactică minim invazivă cu terapie trombolitică locală, a fost semnificativ mai bună, comparativ cu grupul de pacienți tratați prin craniotomie convențională în funcție de rezultatele scalei GOS ($4,3 \pm 0,4$ și $2,6 \pm 0,3$, respectiv; $p < 0,043$), indicelui Barthel ($79,5 \pm 11,1$ și $62,0 \pm 9,8$, respectiv; $p < 0,011$) și scorului Rankin modificat ($2,2 \pm 0,3$ și $3,9 \pm 0,4$, respectiv; $p < 0,042$) [234].

Ca rezultate comparative, valorile medii ale scorului GOS obținute în studiul nostru la 3 luni după expunere au variat între $4,09 \pm 0,10$ și $4,23 \pm 0,08$, valorile medii ale indicelui Barthel obținute la 12 luni au variat între $68,26 \pm 2,3$ și $72,24 \pm 2,9$, iar valorile medii ale scorului Rankin modificat obținute la 12 luni au variat între $2,41 \pm 0,2$ și $2,14 \pm 0,2$, scorurile cele mai bune fiind înregistrate în lotul de pacienți tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Supraviețuirea cumulativă la 36 de luni de la tratament a fost de 75% în LB1, 63% în LM și 44% în LB2 (figura 4.20), diferența atingând semnificație statistică pentru LB1 vs LB2 ($p < 0,01$) și pentru LM vs LB2 ($p < 0,05$). Conform datelor unor sistematizări recente a literaturii de specialitate, mortalitatea prin HIC reprezintă 25-48% în primele 30 de zile și 50% la 1 an de la debutul afecțiunii [1, 8]. Deși, unii autori au constatat doar o tendință nesemnificativă de reducere a mortalității la 1 an după intervenția chirurgicală în grupul pacienților cu hematoame intracerebrale lobare sau ganglionare tratați prin puncție stereotactică minim invazivă (18,9%) comparativ cu grupul de pacienți tratați prin craniotomie convențională (24,4%, $p > 0,05$) [234], în alte studii rata de mortalitate a fost statistic semnificativ mai mică în grupul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați endoscopic (3,3-5,9%) [62, 227] comparativ cu grupul de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin craniotomie (13,3%) [62].

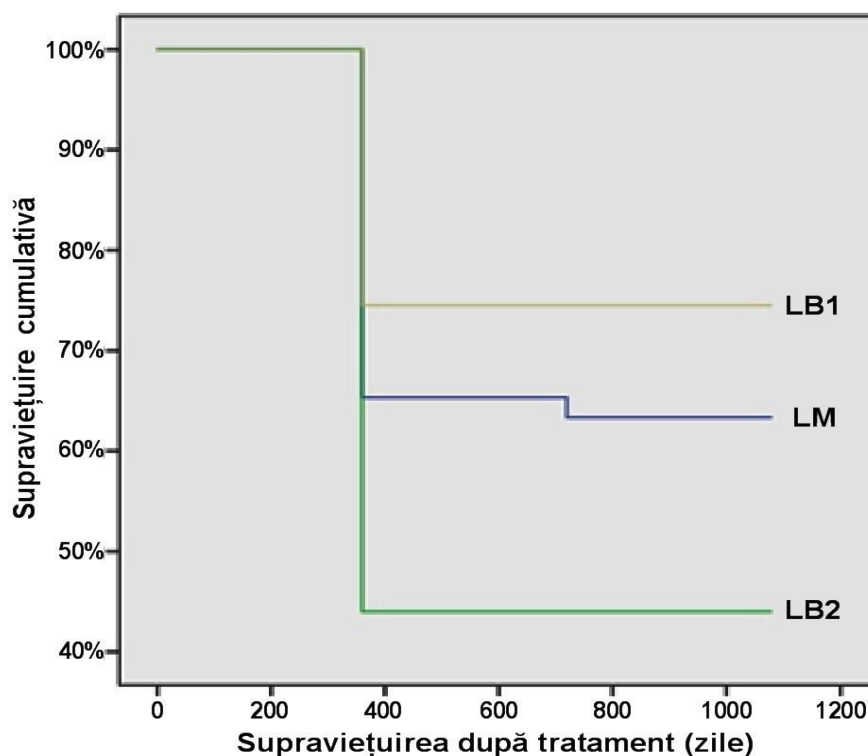


Figura 4.20. Supraviețuirea cumulativă în funcție de metoda de tratament a pacienților cu HICS supratentoriale.

În lotul general din studiul nostru, mortalitatea la 30 de zile de la debutul HIC a constituit 29,4% și la 1 an de la debutul HIC - 34,4%. În 96,7% din toate cazurile, cauza de deces a fost determinată de complicațiile neurologice ale hemoragiei - edemul cerebral, fapt confirmat și de alți autori [201].

În literatura de specialitate au fost raportate rezultate similare: mortalitatea generală la pacienții cu HICS supratentoriale a constituit 33% și era mai mare în lotul de pacienți tratați prin craniotomie convențională (46%) comparativ cu lotul de pacienți tratați prin terapie fibrinolică stereotactică (21%), deși această diferență nu a atins certitudine statistică ($p=0,13$) [269]. Rata mortalității la pacienții cu HICS supratentoriale tratați chirurgical prin craniotomie convențională a fost de 48% comparativ cu 57% în lotul pacienților tratați conservator ($p=0,337$) [201]. Rata mortalității în lotul de pacienți cu HICS talamice tratați conservator a fost semnificativ mai mare decât în lotul de pacienți tratați prin aspirație stereotactică cu tromboliza cheagului (33,3% și 15,6%, $p<0,039$) [35].

Studiul nostru a demonstrat de asemenea o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19.4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise (50.0%) sau medicamentos (33,3%), deși semnificația statistică de 0.05 a fost atinsă doar față de cei tratați prin metode chirurgicale clasice deschise. Rezultatele au fost confirmate și prin o supraviețuire cumulativă la 36 de luni de 75% pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale față de doar 44% pentru pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise și 63% pentru cei tratați medicamentos.

Adițional, rezultatele acestui studiu sugerează că metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizările lobare subcorticale ale HICS, situație în care a fost asociată cu o mortalitate de doar 4,8%, în timp ce HICS lobare subcorticale tratate prin metode chirurgicale clasice deschise au fost asociate cu o mortalitate globală de 43,5%, iar cele tratate medicamentos – cu o mortalitate de 41,7%, diferența fiind semnificativă în ambele cazuri ($p<0,01$). O mortalitate relativ mai scăzută pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale a fost de asemenea înregistrată și pentru localizările talamice (23,1% pentru LB1 vs 51,5% pentru LB2 și 28,6% pentru LM) sau putaminale (18,5% pentru LB1 vs 42,9% pentru LB2 și 31,8% pentru LM), sugerând utilitatea metodei și în aceste cazuri.

Rezultatele sunt în concordanță cu datele publicate pe plan internațional. Spre exemplu, o meta-analiză recentă publicată în 2014, care a evaluat 18 studii randomizate controlate cu 3616 pacienți cu HICS supratentoriale, a constatat rezultate semnificativ mai bune (reducerea

mortalității și dependenței funcționale) după chirurgia minim invazivă, comparativ cu tratamentul medical, pentru grupul general de HICS supratentoriale, subgrupul de HICS profunde și subgrupul de HICS putaminale. Craniotomia, comparativ cu tratamentul medical, nu a avut rezultate semnificativ mai bune în aceste loturi de pacienți [225]. Pentru localizările mixte ale HICS, însă, studiul nostru a relevat o mortalitate mai mică pentru pacienții tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice existente (28,6%) comparativ cu cei tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (66,7%) sau prin metode chirurgicale clasice deschise (71,4%), sugerând că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului. Datele de asemenea relevă un pronostic rezervat pentru localizările mixte ale HICS în cazurile când intervenția chirurgicală pentru decompresie este absolut necesară.

4.4. Sinteza rezultatelor obținute și analiza comparativă cu date din literatura științifică

HIC primară (spontană, non-traumatică) constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, cuprinde diverse condiții, cu cauze fundamental diferite, dar cu rezultate similare slabe atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [1-3].

Incidența HIC la nivel mondial variază de la 10 până la 40 de cazuri la 100.000 de locuitori și crește concomitent cu vârsta [3, 55, 56]. În ultimul deceniu, HICS reprezintă 78-88% din toate HIC [62] și 9-27% din toate AVC la nivel mondial [6]: circa 10-15% din toate AVC din Europa, Statele Unite ale Americii și Australia, circa 20-30% din toate AVC din Asia [3, 7, 8, 11, 23, 59].

Decesele prin HICS în primele 30 de zile de la debut alcătuiesc 30-59% [7, 12, 23, 64-66], fără modificări semnificative în ultimele 2-3 decenii [1, 23]. Jumătate dintre aceste decese au loc în primele 2-3 zile [11, 17, 59, 67]. Supraviețuirea este de doar 38% la 1 an și sub 20% la 10 ani [42]. Rezultatele funcționale sunt la fel de slabe: majoritatea supraviețuitorilor au dizabilități semnificative cognitive și motorii, doar 10% dintre pacienții cu HICS devin funcțional independenți la 1 lună de la debut, 20% - la 3 luni de la debut [2, 7, 23, 68] și circa 20% - la 6 luni de la debut [12, 23, 56, 60, 68].

Așadar, HICS afectează o proporție importantă din populație atât la nivel european cât și mondial. Incidența și mortalitatea sunt semnificative, iar pronosticul este nefavorabil și cu o rată mare de handicap, care crează o sarcină social-economică, financiară și medicală destul de înaltă, necesită îngrijiri foarte costisitoare și de lungă durată, provocând suferințe fizice și psihice importante [8-10, 23, 24].

În general, metodele de gestionare a HICS includ două categorii: management medical și intervenții chirurgicale (evacuarea hematomului prin craniotomie, aspirația hematomului prin endoscopie cu sau fără liza cheagurilor, evacuarea stereotaxică a hematomului cu sau fără liza cheagurilor, puncția și aspirația cu tromboliză locală a hematomului, craniectomia decompresivă sau combinațiile acestora [18, 19, 23, 31, 32, 40, 49, 63, 99, 132, 158, 159, 217, 272-274].

Rolul intervenției neurochirurgicale, comparativ cu tratamentul medicamentos a pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale, este controversat, iar practica continuă să fie aleatorie la decizia chirurgului [25, 26, 37-39, 200]. Rezultatele nesatisfăcătoare ale craniotomiei pentru reducerea mortalității și îmbunătățirii rezultatelor funcționale ale pacienților cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale [132], a condus la dezvoltarea tehnicilor minim invazive, utilizate în ultimele 2-3 decenii pe scară largă în tratamentul pacienților cu HICS supratentoriale [11, 35, 63, 73, 92]. Comparativ cu craniotomia convențională, evacuarea hematomului prin metode minim invazive oferă unele avantaje precum efectuarea procedurii mult mai precoce decât în tratamentul chirurgical standard, reducerea costului procedurii și timpul de operație, posibilitatea efectuării cu anestezie locală, traumatisme tisulare reduse, în special pentru leziunile profunde, etc [47, 59, 199, 216]. În ultimii ani entuziasmul pentru aspirația endoscopică însă a scăzut, în lumina datelor care arată rezultate favorabile cu instilarea agenților fibrinolitici (streptokinază, urokinază, APT recombinant) în nucleul hematomului pentru tromboliza cheagului [156, 192].

În cadrul selectării pacienților cu HICS pentru tratament chirurgical, o importanță deosebită poate fi de asemenea atribuită vârstei pacientului și volumului hemoragiei. De regulă la o vârstă ce depășește 65 de ani și un volum al hematomului mai mare de 80 cm³, neurochirurgii se abțin de la intervenție, motivând această decizie prin riscuri sporite ale operației, inclusiv risc anestezic înalt, deoarece metodele tradiționale de evacuare a hematoamelor intracerebrale presupun o anestezie intubațională generală și o durată a intervenției de peste 1 oră. În plus, la pacienții în vârstă, de regulă, sunt depistate numeroase patologii somatice asociate, unele dintre care reprezintă contraindicații pentru intervenția chirurgicală. Utilizarea metodelor minim invazive de evacuare a hematoamelor intracerebrale permite de a scurta durata intervenției chirurgicale și, respectiv, de a utiliza metode menajante de anestezie generală.

Chirurgia minim invazivă prin anestezie locală, puncția craniului și infuzia unui agent trombolitic devine astfel o opțiune atractivă pentru pacienții care necesită management critic al hematomului [157]. Metoda este utilă, mai ales, pentru țările în curs de dezvoltare cu un număr

mare de pacienți și volum limitat al resurselor medicale. Astfel, mai mulți pacienți cu venituri reduse vor avea posibilitatea de a primi tratament specializat în timp util [199].

Pe de altă parte, reducerea vizualizării și a expunerii directe a sursei de sângerare, incapacitatea tratamentului leziunilor structurale (malformații artero-venoase, aneurisme), potențialul de re-sângerare la administrarea agenților fibrinolitici, riscul crescut de infectare în aplicarea îndelungată a cateterelor, sunt limitările abordării minim invazive [59, 62].

Luând în considerație lipsa unui algoritm standardizat pentru tratamentul chirurgical al HICS supratentoriale, potențialele avantaje ale metodei puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, inclusiv pentru țările cu un potențial economic redus, un studiu comparativ al metodelor de tratament utilizate în Republica Moldova capată o importanță deosebită. În acest scop, în cadrul acestei teze au fost examinați 218 pacienți consecutivi cu HICS supratentoriale internați pentru tratament în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie. După efectuarea investigațiilor necesare, pacienților le-a fost administrat unul din 3 tipuri de tratament: (1) intervenție prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1, 67 pacienți), (2) intervenție prin metode chirurgicale clasice deschise (LB2, 70 pacienți) sau (3) tratament medicamentos standardizat în baza protocoalelor terapeutice existente pentru acest tip de patologie (LM, 81 pacienți). Componenta celor 3 loturi de tratament a fost relativ omogenă, includerea pacienților în fiecare lot fiind aleatorie. -

Factorii de risc majori precum sexul masculin, vârsta, HTA, consumul excesiv de alcool, fumatul, diabetul zaharat, dieta săracă, obezitatea abdominală și inactivitatea fizică [1, 14] reprezintă peste 80% din riscul global al AVC ischemice și AVC hemoragice intracerebrale la nivel mondial. Asocierea altor factori de risc precum creșterea nivelului unor apolipoproteine cresc riscul până la 90% [14, 108, 109, 275-277]. În cadrul acestui studiu, toți pacienții prezentau diverși factori de risc, distribuția acestora fiind relativ omogenă între cele 3 loturi de pacienți. Printre cei mai importanți factori de risc au fost diagnosticați: HTA în 209 (95,9%) cazuri, obezitatea în 68 (31,2%) cazuri, cardiopatia ischemică în 51 (23,4%) cazuri, consumul excesiv de alcool în 50 (22,9%) cazuri, tabagismul în 49 (22,5%) cazuri, diabetul zaharat în 25 (11,5%) cazuri, dislipidemia în 10 (4,6%) cazuri și dereglările de ritm cardiac în 8 (3,7%) cazuri. Diferite combinații ale factorilor de risc enumerați anterior au fost relevate la 147 (67,4%) pacienți.

Diagnosticul HICS se bazează pe prezentarea clinică, investigațiile de laborator și examenul imagistic. Simptomele HIC sunt divizate în generale și focale. Simptomele generale constau în dureri de cap și, în caz de efect de masă semnificativ, dereglări de conștientă și vărsături. Simptomele focale depind de localizarea hematomului [56, 71]. În funcție de gravitate, prezentarea clinica a HIC variază de la deficite neurologice minore până la sindroame de

herniere fatale care rezultă din deteriorarea parenchimului cerebral, creșterea presiunii intracraniene și instabilității cardio-respiratorii [67]. Diverse scoruri și metode au fost concepute pentru o evaluare neurologică mai completă. Scorul GCS a fost conceput pentru a stadializa tulburările stării de conștiență [139-141]. Scorul HIC și FUNC sunt folosite pentru stratificarea riscului pacienților cu HIC la prezentare [8, 67, 143]. Scorul FUNC este un alt instrument de pronostic pentru stratificarea riscului rezultatului funcțional la 90 de zile după AVC [67]. Scorul Rankin este o scală de măsurare a independenței funcționale după o suferință neurologică acută [144, 145]. Indicele Barthel evaluează zece activități de bază în viața de zi cu zi [144, 146]. Scorul GOS este o scală pentru evaluarea stării finale după o afecțiune cerebrală acută [139, 143, 144, 147].

În studiul nostru, scorul absolut GCS a fost între 8 – 15 pentru toate loturile de pacienți, valoarea medie în cele 3 grupuri având variații minime între $11,19 \pm 0,3$ și $12,57 \pm 0,2$. Scorul HIC pentru stratificarea riscului pacienților a variat între 0 și 3, valoarea medie în cele 3 grupuri fiind între $1,67 \pm 0,1$ și $2,05 \pm 0,03$ cu o valoare predictivă a mortalității la 30 zile între $29,21 \pm 1,4\%$ și $35,79 \pm 2,4\%$. Stratificarea riscului a fost confirmată și prin valorile medii similare ale scorului HIC-GS (variații minime între $6,44 \pm 0,2$ și $7,37 \pm 0,2$), scorului FUNC (variații minime între $6,14 \pm 0,2$ și $6,94 \pm 0,2\%$) și scorului FUNC pentru estimarea predictivă a independenței funcționale la 90 zile (variații minime între $21,23 \pm 2,3\%$ și $29,37 \pm 2,9\%$), datele fiind comparabile cu majoritatea altor studii publicate în domeniu.

În funcție de localizare, HIC pot fi clasificate ca lobare (cortical sau subcortical), centrale (caudat, putamenal, globus pallidus, talamus, capsula internă, substanța albă periventriculară profundă), cerebeloase sau în trunchiul cerebral [271]. Un studiu populațional realizat în SUA pe 1038 de pacienți cu HIC indică o proporție a localizărilor cerebrale profunde în 49% cazuri, lobare în 35% cazuri, cerebeloase în 10% cazuri și localizări în trunchiul cerebral în 6% cazuri [270]. Un studiu suedez realizat pe 341 de cazuri de HIC, a diagnosticat hematoame lobare în 51,6% cazuri, hematoame centrale în 35,5% cazuri, hematoame cerebelare în 8,5% cazuri și hematoame în trunchiul cerebral în 4,4% cazuri [271]. Alt studiu, realizat în Taiwan, a diagnosticat 51,5% cazuri de HIC putaminală, 35,3% cazuri de HIC talamică și 13,2% cazuri de HIC subcorticală [227]. În baza investigațiilor imagistice, în lotul general din studiul nostru localizare subcorticală a hematomului a fost constatată la 29,6% pacienți, localizare talamică – la 34,6% pacienți, localizare putaminală – la 27,2% pacienți și localizare mixtă – la 8,6% pacienți.

Volumul hematomului reprezintă de asemenea un factor major în manifestarea și pronosticul HICS. Este cunoscut faptul că HICS cu un volum ≥ 70 ml este subtipul cel mai devastator în AVC, înregistrându-se la aproximativ 10-40% din pacienții admiși cu HIC [198]. În

studiul nostru, valoarea medie a volumului hematomului în lotul general de studiu a constituit $54,1 \pm 1,3$ ml (variațiile în loturile de studiu oscilând între $47,95 \pm 1,9$ și $64,76 \pm 2,5$), iar deplasarea structurilor liniei mediane a constituit $6,07 \pm 0,2$ mm, fiind relativ mai mare la pacienții la care s-a intervenit chirurgical. În acelaș timp, diferența înregistrată între loturile tratate chirurgical a fost ne semnificativă ($6,27 \pm 0,4$ mm vs $7,1 \pm 0,3$ mm; $p > 0,05$). Rezultate similare au fost raportate și de alți autori. În mai multe studii recente, pacienții cu HICS tratați prin metode minim invazive (endoscopic sau aspirație stereotactică cu terapie fibrinolică cu urokinază) aveau un volum mediu inițial al hematomului între 54,6 - 68,9 ml [52, 86, 268].

Un alt factor important care influențează rezultatele tratamentului chirurgical la pacienții cu HICS este considerat termenul intervenției chirurgicale. Intervalul de la debutul HICS până la tratament este divizat în 3 etape: ultra-precoce (sub 7 ore), precoce (de la 7 până la 24 de ore) și amânată (peste 24 de ore) [162]. O rată ridicată de re-sângerare asociată cu chirurgia deschisă foarte timpurie (primele 4 ore de la debutul simptomelor) la pacienții cu HICS a fost raportată în literatura de specialitate, evidențiind potențialul unei influențe negative asupra pacientului [52, 133, 162]. Studii recente aduc tot mai multe dovezi concludente că faza precoce (7-24 de ore) este perioada optimă pentru intervenția chirurgicală în HICS, fiind asociată cu rezultate mai favorabile, un risc mai mic de re-sângerare postoperatorie și o rată mai mică de complicații [162]. Deși majoritatea studiilor indică de asemenea că intervențiile chirurgicale precoce preîntâmpină dezvoltarea probabilă a decompensării și schimbărilor cerebrale ireversibile, dependența dintre termenii intervenției chirurgicale și restabilirea funcțională rămâne insuficient studiată. Astfel, comisia de experți a Societății Americane de Stroke (American Stroke Association) ce editează și actualizează recomandările și principiile de tratament a pacienților cu hemoragii intracerebrale, specifică atât în ediția din 2010 cât și în ediția actualizată din 2015, că timpul optim al intervenției chirurgicale rămâne incert, variind adesea între 4 și 96 ore [2, 4]. Rezultatele altor studii de asemenea rămân inconcludente [21, 41, 201, 202, 207]. Analiza de subgrup în cadrul studiului STICH II indică o tendință a rezultatelor mai favorabile la pacienții operați în primele 21 ore [207]. O meta-analiză recentă a 8 studii bazate pe un total de 2186 pacienți indică rezultate mai favorabile în urma intervențiilor chirurgicale efectuate în primele 8 ore de la debut [41]. Comisia de experți ai Organizației Europene de Stroke (European Stroke Organisation) de asemenea specifică clar în recomandările actualizate în 2014 că nu există dovezi suficiente referitor la timpul optim al intervențiilor chirurgicale la pacienții cu hemoragii intracerebrale, deși intervențiile precoce pot fi benefice la pacienții cu scorul GCS între 9-12 [6]. În aceste condiții timpul intervenției chirurgicale nu a

reprezentat un criteriu de includere sau excludere în prezentul studiu, 43,8% intervenții fiind efectuate în primele 48 ore și 56,2% intervenții fiind efectuate după 48 ore de la debut.

Sunt de asemenea cunoscute cinci stadii evolutive ale hematomului intraparenchimatous care au la bază modificări histopatologice la nivel celular în cursul procesului de degradare și absorbție hemoragică. Aceste stadii pot fi mai mult sau mai puțin evidențiate prin IRM: hiperacută (sub 12 ore), acută (de la 12 ore până la 2 zile), subacută precoce (de la 2 până la 7 zile), subacută tardivă (de la 8 zile până la 1 lună) și cronică (peste 1 lună) [103]. Hemoglobina și derivații săi (methemoglobina, deoxihemoglobina, hemosiderina) au efecte moleculare și fiziologice puternice asupra parenchimului cerebral adiacent. Hemoglobina cu grupul său de fier promovează generarea de radicali liberi care produc leziuni oxidative de lungă durată provocând moartea celulelor învecinate prin apoptoză și necroză. Trombina induce perturbări în bariera hematoencefalică și edem cerebral vasogen, are un rol important în geneza inflamației perihematomaie. Un alt potențial mecanism patogenetic este activarea leucocitelor la locul de prejudiciu în primele câteva zile, atribuită activării endoteliale cu extravazarea mediatorilor inflamatori și dezvoltarea inflamației răspândite [1, 63, 73, 156]. Astfel, deși prejudiciul inițial în HICS este cauzat de ruperea mecanică a țesutului cerebral, modificările rezultate evoluează în timp, iar efectul de masă al hematomului comprimă structurile vitale ale creierului. Prejudiciul secundar este ulterior legat de dezvoltarea edemului perihematomaal [10].

Conform evoluției naturale a HIC, creșterea maximală a hematomului are loc din primele ore și scade până la minimum la aproximativ 9 ore de la debutul HIC [157]. Efectul de masă al hematomului, care distruge structurile cerebrale învecinate și compresează regiunile îndepărtate ale creierului prin modificarea liniei mediane și herniere [1], începe din primele ore, este maxim în perioada de la 4 ore până la ziua 3 - 4 și se reduce ulterior până la minimum la 1 lună de la debutul HIC. Riscul re-sângerării este maxim la 6 ore și se reduce ulterior până la minimum la 1 săptămână de la debutul HIC. Edemul cerebral debutează din primele ore, este maxim de la 5-6 zile până la 2-3 săptămâni și se reduce ulterior până la minimum la 1 lună de la debutul HIC. Riscul de recurență a HIC persistă în primele 6 luni de la debutul afecțiunii [8, 157]. În funcție de fazele critice ale HIC acute, modificările patofiziologice și histopatologice, majoritatea autorilor recomandă în primele 3-6 ore de la debut tratament hemostatic și antihipertensiv, în perioada de la 6 ore până la a 5-a - 6-a zi - tratament prin chirurgia decompresivă (chirurgie deschisă sau microchirurgie), în perioada de la ora 9-10 până la mijlocul săptămânii a 3-a - tratament de susținere, tratament pentru reducerea edemului și ventilație mecanică după indicații. Începând cu ziua a 2-a - 3-a până la 1 lună de la debutul HIC se recomandă măsuri de reabilitare, iar începând cu ziua a 4-a - 5-a de la debutul HIC se recomandă

tratament antihipertensiv de lungă durată [157]. Astfel, fereastra de timp terapeutic precoce (0-6 ore) poate fi utilă în reducerea modificărilor secundare perihematomale ale creierului și îmbunătățirea funcțiilor neurologice, iar fereastra de 6-24 de ore - pentru efectuarea procedurilor chirurgicale. Totodată, este important de menționat, că intervalul între debutul și evacuarea HIC este prelungit de perioada de prezentare a pacientului la spital, perioada de diagnostic, procedurile de randomizare, pregătirea pentru navigarea stereotactică.

Cu toate acestea, perioada patofiziologică pentru efectuarea eficientă a tratamentului prin metode minim invazive rămâne a fi elucidată. Un studiu experimental a constatat o scădere semnificativă a scorului de deficit neurologic, nivelului perihematomal de metaloproteinaze matriciale 9 și permeabilității barierei hematoencefalice în grupul cu HIC tratat prin proceduri minim invazive. Având în vedere modificările fiziopatologice din jurul hematomului, fereastra de timp optimă pentru efectuarea puncției stereotactice minim invazive în scopul evacuării HIC ar putea fi în perioada 6-12 ore de la debutul hemoragiei [226].

Un alt aspect important al tratamentului HICS prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală este legat de modul și rata aspirației pentru a nu cauza sângerări repetate. O evacuare mai rapidă teoretic poate fi asociată cu o ameliorare clinică mai precoce, însă și cu un risc de resângarare mai mare după înlăturarea bruscă a efectului de taponadă a hematomului asupra vasului lezat. Traumatismul asociat craniotomiei deschise de asemenea nu este de neglijat. Gradul de deteriorare neurologică a pacienților incluși în acest studiu (scorul GCS \geq 8) a permis în majoritatea cazurilor o evacuare gradată a hematomului într-o perioadă de timp de la 24 la 72 ore. Rata și geometria resorbției cheagului la acești pacienți de asemenea depinde într-o mare măsură de poziționarea optimă a cateterului. Valoarea medie a cantității de sânge evacuat la pacienții din studiul nostru tratați prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală a constituit $15,32 \pm 0,8$ ml (limite între 6-32 ml) în primele 24 de ore, $16,52 \pm 0,9$ ml (limite între 4-44 ml) în 48 de ore și $13,46 \pm 1,1$ ml (limite între 0-46 ml) în 72 de ore de la intervenția chirurgicală. În mediu au fost evacuați $43,48 \pm 1,9$ ml sânge (limite între 16-86 ml) de la fiecare pacient. Rata medie de evacuare a hematomului a fost de $37,94 \pm 2,4\%$ (limite între 13-79%) în primele 24 de ore, $46,07 \pm 2,2\%$ (limite între 7,4-78%) în 48 de ore și $57,68 \pm 3,9\%$ (limite între 1-96%) în 72 de ore de la intervenția chirurgicală. Alte măsuri de precauție au inclus evitarea aspirației bruște și a manipulațiilor excesive, precum și plasarea cateterului pentru fibrinoliză în central hematomului, vasul lezat aflându-se de obicei la suprafață. Ca rezultat, resângerarea în primele 30 zile a fost înregistrată doar la 6% din pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, iar reintervențiile prin craniotomie deschisă au fost necesare doar în 4,5% cazuri.

În lotul nostru de pacienți tratați prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală valoarea medie a hematomului s-a redus de la $50,4 \pm 1,9$ ml până la $35,11 \pm 1,8$ ml (limite între 8-85 ml) la 24 de ore, până la $21,58 \pm 1,7$ ml (limite între 4-85 ml) la 48 de ore și până la $13,61 \pm 1,8$ ml (limite între 0-85 ml) la 72 de ore de la intervenția chirurgicală. Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului s-a redus de la $6,27 \pm 0,4$ mm până la $5,0 \pm 0,4$ mm (limite între 0-18 mm) în 1-a zi după intervenția chirurgicală, până la $4,0 \pm 0,3$ mm (limite între 0-14 mm) în a 3-a zi după intervenția chirurgicală și până la $2,93 \pm 0,3$ mm (limite între 0-11 mm) la externare.

Rezultate sunt în conformitate cu cele publicate din literatura de specialitate, majoritatea studiilor indicând o cantitate de sânge lichid evacuat între 21 și 35 ml sau aproximativ 1/3 din volumul inițial al hematomului determinat prin scanare CT, un procent mediu al hematomului evacuat între 75-99% (de la 46% până la 99%) în funcție de localizarea HICS supratentoriale și metoda de evacuare minim invazivă a hematomului, o valoare medie a volumului rezidual postoperatoriu al hematomului între 5,1-24,1ml și o reducere a deplasării structurilor liniei mediane a creierului între 28-77% [52, 86, 161, 198, 223, 227, 268]. În studiul MISTIE II reducerea volumului mediu al hematomului în lotul de pacienți cu HICS, tratați prin aspirație chirurgicală și terapie fibrinolică cu APT recombinant, a constituit de la $43,8 \pm 17,2$ ml pre-operator până la $19,6 \pm 14,5$ ml la finele tratamentului [239]. Un alt studiu similar a raportat o reducere a volumului mediu al hematomului în lotul de pacienți cu HICS supratentoriale, tratați prin aspirație stereotactică și terapie fibrinolică de la 69 ml pre-operator până la 19 ± 13 ml la trei zile după procedură [269]. Rata de reducere al volumului hematomului a variat de la 67,8% până la 91,4% [199, 269].

Complicații postoperatorii locale au fost diagnosticate de asemenea mai rar la pacienți tratați prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală comparativ cu cei tratați prin metode clasice deschise (11,9% vs 27,8%, $p < 0,05$), în timp ce frecvența complicațiilor postoperatorii generale a fost similară în ambele grupuri (15,4% în LB1 vs 13,3% în LB2; $p > 0,05$). Rezultatele raportate de alți autori pentru pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin aspirație stereotactică cu terapie fibrinolică indică o rată a complicațiilor postoperatorii de aproximativ 25,0% [52]. Studii recente, de asemenea, sugerează că există avantaje ale metodelor minim invazive (puncție și aspirație stereotaxică cu tromboliză), comparativ cu craniotomia convențională, nu numai în traumatizare și siguranță, dar și în reducerea complicațiilor postoperatorii (infecții pulmonare, hemoragie a tractului digestiv, epilepsie, deces), precum și în tendința spre rezultate funcționale mai bune pe termen scurt și pe termen lung [48, 90, 233].

Diverse scoruri utilizate în literatura de specialitate pentru evaluarea stării neurologice și recuperării funcționale în perioada postoperatorie au fost aplicate și în studiul nostru, relevând

o ameliorare semnificativă în toate loturile de studiu la toate etapele de evaluare, deși o tendință mai mare pozitivă s-a constatat în LB1. Astfel, pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației au înregistrat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută la toate etapele de evaluare, o semnificație statistică fiind atinsă față de pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise la 1 lună după intervenția chirurgicală. Recuperarea deficitului neurologic în LB1 a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la 6 luni și la 12 luni după intervenția chirurgicală, deși o semnificație statistică de 0.05 nu a fost atinsă în cadrul acestui studiu. Rezultate similare, însă statistic semnificative, la pacienții cu HICS supratentoriale au fost raportate de alți autori. Rezultate funcționale bune, conform scorului GOS, au fost mai frecvent înregistrate în lotul pacienților tratați chirurgical prin craniotomie convențională, comparativ cu pacienții tratați conservator (33% vs 9%, $p=0,002$) [201]. Scoruri superioare ale indicelui Barthel au fost raportate pentru pacienții tratați endoscopic ($50,45\pm 28,59$), comparativ cu pacienții tratați prin craniotomie convențională ($16,39\pm 20,93$, $p=0,006$) [62]. Studii catamnestice efectuate la 3 luni postoperator de asemenea indică o rată a pacienților dependenți (scorul Rankin modificat > 2) semnificativ mai mică în grupul de pacienți cu HICS în ganglionii bazali tratați prin craniopuncură și fibrinoliză cu urokinază (40,9%), comparativ cu grupul de pacienți cu HICS în ganglionii bazali tratați conservator (63,0%, $p<0,0001$). Îmbunătățirea funcției neurologice și activităților zilnice (indexul Barthel ≥ 95) de asemenea au fost semnificativ mai bune în grupul cu craniopuncură minim invazivă [194].

Reducerea volumului hematomului contribuie la îmbunătățirea rezultatului neurologic prin mai multe mecanisme. Reducerea dimensiunii cheagului reduce direct efectul de masă local cu reducerea riscului de complicații fatale, scade riscul hipertensiunii intracraniene, reduce edemul perihematomal, minimizează leziunile neuronale secundare printr-o varietate de mecanisme biochimice declanșate de interacțiunea dintre produsele de degradare ale sângelui și parenchimul cerebral viabil. În plus, evacuarea cât mai completă a hematomului reduce și mai mult efectele mecanice și toxice ale HIC asupra țesutului adiacent cu o îmbunătățire a rezultatelor clinice [1, 42, 54, 156, 216, 239]. Astfel, motivul intervenției chirurgicale în HICS supratentoriale, concomitent cu eliminarea efectului de masă, limitarea compresiei mecanice a creierului, reducerea hipertensiunii intracraniene și prevenirea expansiunii hematomului, este, de asemenea, reducerea efectului toxic al componentelor sangvine în scopul promovării recuperării în penumbra ischemică a țesutului cerebral [23, 42, 48, 73, 87, 90].

Puncția și aspirația hematomului au fost aplicate inițial în tratamentul pacienților cu HICS cu volumul hematomului mai mare sau egal cu 40 ml [194, 196]. Multe studii clinice din ultimii ani sugerează că reducerea minim invazivă a cheagului joacă un rol important în limitarea edemului cerebral, reducerea prejudiciilor neuronale și severității deficitelor neurologice după HICS [45, 86, 91, 235].

În afară de aceasta, se pare că există o asocierie puternică între reducerea volumului hematomului și reducerea volumului edemului, cum ar fi de așteptat conform conceptului de "hemotoxicitate" postulat de unii cercetători [90, 91]. Studiile au demonstrat de asemenea că până la 80% din hematoame devin cheag dens în câteva ore după HICS și aspirația minim invazivă cu tratament fibrinolitic ulterior necesită zile pentru evacuare [195]. Aceste fapte au redus mult perioada de punere în aplicare a acestei tehnici în tratamentul pacienților cu HICS masivă (volumul >50 ml).

Începând cu anul 2000, în practica clinică a fost implementată o tehnica de puncție și aspirație a hematomului la pacienții cu HICS, bazată pe CT [52, 194-196]. Puncția și aspirația stereotaxică minim invazivă cu tromboliză în HIC acută eficient elimină hematumul, reduce hidrocefalia, hipertensiunea intracraniană și citotoxicitatea elementelor sangvine. Lichidul pentru lavaj scade nivelul substanțelor citotoxice. În HIC subacută, metoda reduce neurotoxicitatea hemoglobinei și produselor sale de descompunere. Tehnica este caracterizată prin simplitate, nu este limitată de echipament și este mai economică decât alte intervenții. Puncția nu deteriorează semnificativ țesutul creierului și accelerează recuperarea funcției cerebrale, nu necesită deschiderea craniului și utilizarea anesteziei generale, iar incidența infecțiilor este relativ mai redusă [48, 90].

4.5. Beneficiile chirurgiei minim-invazive comparativ cu tratamentul medical la pacienții cu HICS supratentoriale

Un studiu clinic multicentric, randomizat efectuat în China [194, 196] a investigat beneficiile chirurgiei minim-invazive, comparativ cu tratamentul medical, la pacienții cu HICS supratentoriale. Un număr de 377 pacienți cu HICS a ganglionilor bazali cu volumul între 25-40 ml au fost randomizați într-un grup de craniopuncție minim invazivă (195 de pacienți) și într-un grup martor de tratament medicamentos (182 de pacienți). Deși ratele cumulative de mortalitate la 3 luni de tratament au fost aproximativ egale, rata de supraviețuire dependentă a pacienților în grupul de craniopuncție (40,9%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul de tratament medicamentos (63%). Autorii concluzionează, că tehnica minim invazivă de craniopuncție (o procedură modificată de aspirație stereotaxică) poate îmbunătăți semnificativ rezultatele

funcționale la pacienții cu HICS supratentoriale cu un volum mic și localizare în ganglionii bazali. Această tehnică este sigură și practică în tratamentul HICS [48, 194, 196, 197]. O serie de alte studii care implică tehnici minim invazive pentru evacuarea HICS au arătat o tendință de ameliorare a rezultatelor, comparativ cu craniotomia convențională și managementul medical [4, 46]. În multe studii recente, metodele minim invazive s-au dovedit a fi extrem de eficiente cu risc mic de re-sângerare și rezultate mai bune pe termen scurt [4].

În ultimii ani, au fost obținute rezultate favorabile în tratamentul HIC cu instilarea locală de agenți fibrinolitici în nucleul hematomului pentru tromboliza cheagului (streptokinaza, urokinaza, APT recombinant). Studiile clinice de testare a acestei tehnici generează un interes crescut, în special în lumina eșecului evacuării deschise, și prezintă rezultate superioare la gestionarea medicală minim invazivă - procedură simplă, sigură, cu indicatori reduși de mortalitate și re-sângerare [156, 192, 239].

Activatorii naturali ai plasminogenului - streptokinaza și urokinaza - nu au afinitate pentru fibrină și activează semnificativ și sistemic plasminogenul, fapt care limitează utilizarea acestora în HIC din cauza riscului de complicații hemoragice secundare [27]. APT și prourokinaza au aproape 100% afinitate pentru fibrină și acționează numai la suprafața cheagului, fapt care face posibilă utilizarea acestora pentru liza hematoamelor intracraniene chiar și la pacienții cu dereglări ale sistemului de coagulare a sângelui [27].

Administrarea locală a medicamentului în cavitatea hematomului deja în prima zi de fibrinoliză contribuie la distrugerea rapidă a hematiilor și dezorganizarea precoce a fibrinei cu scăderea volumului hematomului. După hemoliză apare reacția precoce și mai intensivă a macrofagelor cu resorbția activă a produselor de dezintegrare a cheagului, care reduce suprafața lezării perifocale a creierului și efectul toxic al produselor de dezintegrare a hematiilor. Eliminarea timpurie a efectului de masă și efectului toxic contribuie la promovarea proceselor de reparație completă. Dezvoltarea precoce și completă a proceselor de reparație a țesuturilor perifocale din jurul hematomului dizolvat și evacuat reduce zona afectată cu formarea cicatricelor hialine în locul cavității chistice extinse [27]. Mai mult, aplicarea în cheag a APT recombinant nu dezvoltă exacerbarea edemului perihematomal în procesul de tromboliză, comparativ cu pacienții tratați doar prin aspirația cheagului [239].

În același timp, tratamentul trombolitic cu acțiune sistemică (intravenos) este contraindicat în HIC. Tratamentul trombolitic pentru AVC ischemic a fost urmat de HIC simptomatică la 3-9% dintre pacienții tratați intravenos cu APT, la 6% dintre pacienții tratați cu o combinație intravenoasă și intraarterială a APT și la 10,9% dintre pacienții tratați cu prourokinază intraarterial într-un studiu clinic controlat. HIC care se dezvoltă după fibrinoliză

are un pronostic rezervat, deoarece hemoragia are tendință de a fi masivă, multifocală și este asociată cu o rată de deces în primele 30 de zile de 60% sau mai mult [59]. În tratamentul fibrinolitic local prin puncție sau aspirație stereotactică există o expunere redusă la preparat și un risc redus de sângerare intraoperatorie. Chiar în cazul HIC asociate anticoagulantelor, beneficiile raportate ale terapiei fibrinolitice locale depășesc riscul re-sângerării [269].

Studiul mortalității și a parametrilor obținuți la internare a consemnat de asemenea o rată a persoanelor fără dereglări de conștiență semnificativ mai mică, precum și un volum al hematomului de asemenea mai mic la pacienții care ulterior au supraviețuit comparativ cu cei care au decedat în toate loturile de studiu (LB1, LB2 și LM), sugerând o relație directă între volumul hematomului, prezența dereglărilor de conștiență și șansa de supraviețuire. Datele sunt în concordanță cu alte studii în domeniu, care relevă că deși aspirația minim invazivă poate fi o metodă promițătoare și pentru pacienții cu HICS masive, un pronostic rezervat și o mortalitate foarte înaltă s-a constatat la pacienții cu volumul hematomului mai mare de 80 ml [195].

Luând în considerație multitudinea factorilor care pot afecta rezultatele tratamentului și lipsa unui algoritm standardizat pentru diverse tipuri de HICS, prezentul studiu a vizat de asemenea evaluarea rezultatelor pentru diverse tipuri de tratament aplicate în Republica Moldova pacienților cu HICS și corelarea acestora cu rezultatele raportate pe plan internațional. Astfel, în afara demonstrării utilității tratamentului HICS prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale și avantajelor acestei metode comparativ cu metodele chirurgicale clasice deschise și cu tratamentul medicamentos, studiul a confirmat aplicabilitatea metodei în cadrul instituțiilor medicale din Republica Moldova precum și concordanța rezultatelor obținute cu cele raportate la nivel internațional.

Puncția și aspirația cu aplicarea fibrinolizei locale pentru înlăturarea hematoamelor intracerebrale prezentată în lucrare de asemenea lărgeste indicațiile intervențiilor chirurgicale pentru HICS din contul apariției posibilității evacuării HIC cu localizări mai profunde, considerate anterior ca o contraindicație pentru tratamentul chirurgical. Acest lucru se atribuie, în primul rând, pacienților cu hematoame talamice și putaminale. Un alt interes deosebit al lucrării îl reprezintă însăși faptul posibilității utilizării puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale pentru înlăturarea HIC în perioade tardive, când deja este finisat stadiul de organizare al hematomului și, conform părerii majorității neurologilor, intervenția chirurgicală nu mai are nici un rost.

Pentru elaborarea unui set de recomandări la nivel național în această privință este necesar de luat în considerație atât experiența și rezultatele obținute pe plan local, cât și recomandările internaționale în domeniu. De asemenea trebuie de ținut cont și de faptul că

tratamentul actual al HICS este individualizat, cu estimarea caracteristicii clinice a pacientului, localizării și dimensiunii hematomului, resurselor disponibile în spital, precum și experienței neurochirurgului în anumite tehnici operatorii [25, 26, 227].

O analiză sistematică, publicată în 2012, a raportat că pacienții cu HICS supratentorială pot beneficia mai mult de la intervențiile chirurgicale minim invazive (chirurgie endoscopică și aspirație stereotactică), comparativ cu alte opțiuni de tratament (craniotomie convențională și tratament medicamentos). Mortalitatea și dependența au fost semnificativ mai mici printre pacienții tratați prin intervenții chirurgicale minim invazive. Studiul a descris și caracteristicile candidaților care vor beneficia, cel mai probabil, de la intervențiile chirurgicale minim invazive: pacienții de ambele sexe cu vârsta în limitele 30-80 de ani și hematoame superficiale, GCS ≥ 9 , volumul hematomului între 25 și 40 de ml, în primele 72 de ore de la debutul simptomelor [62]. O meta-analiză, publicată în același an (2012), a constatat existența rezultatului mai bun la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin intervenție chirurgicală dacă randomizarea a fost efectuată în primele 8 ore de la AVC ($p=0,003$) sau volumul hematomului a fost de 20-50 ml ($p=0,004$), sau scorul GCS a fost între 9 și 12 ($p=0,0009$), sau pacientul avea vârsta de 50-69 de ani ($p=0,01$) [41].

Nu în ultimul rând necesită menționată și evoluția permanentă a tehnologiei medicale cu perfecționarea continuă a metodelor de tratament. Printre strategiile de perspectivă ale tratamentului HIC pot fi enumerate atât abordurile endovasculare (ocluzia intenționată a originii vasului sângerând, tratamentul endovascular al anevrismului) cât și cele bazate pe "cauterizarea stereotaxică extracraniană" prin concentrarea energiei electromagnetice la punctul de sângerare, combinată cu utilizarea a diverși agenți hemostatici [63].

Studiul aprofundat al literaturii de specialitate, experiența personală dobândită atât în cadrul instituțiilor medicale din Republica Moldova cât și în străinătate, precum și rezultatele obținute în cadrul acestui teze de doctorat au permis elaborarea unui algoritm pentru tratamentul pacienților cu HICS supratentoriale, care poate fi utilizat în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical din Republica Moldova (figura 4.21).

Algoritmul propus nu include pacienții cu erupere ventriculară severă și/sau tamponadă a sistemului ventricular. Selectarea tratamentului eficient se efectuează în funcție de volumul și localizarea hematomului, starea neurologică a pacienților, factorii de risc și contraindicațiile absolute pentru intervenția chirurgicală (stare terminală, sepsis etc). Perioada optimă pentru intervenția chirurgicală poate varia de la câteva ore până la câteva zile de la debut în funcție de tabloul clinic, localizarea, volumul și evoluția în dinamică a hematomului.

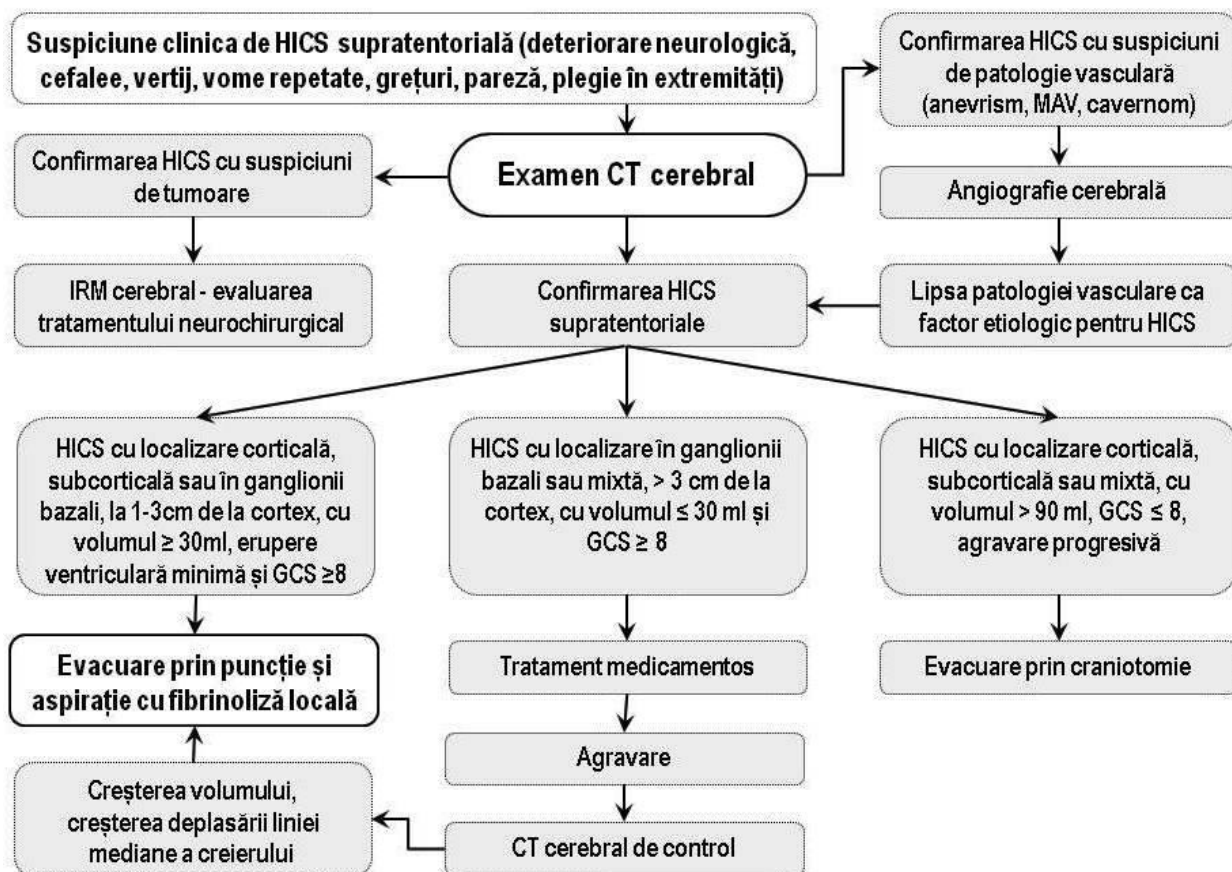


Figura 4.21. Algoritm propus pentru tratamentul HICS supratentoriale.

4.6. Concluzii la capitolul 4

1. Studiul a demonstrat utilitatea tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, precum și numeroase avantaje ale acestei metode comparativ atât cu metodele chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive, cât și comparativ cu tratamentul medicamentos standardizat în baza protocoalelor terapeutice existente.
2. În perioada de spitalizare pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale au avut o rată de conectare la respirația dirijată mult mai scăzută (18,2% vs 48,2%, $p < 0,001$), o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică ($7 \pm 0,8$ zile vs $12 \pm 1,7$ zile, $p < 0,01$), o rată a complicațiilor postoperatorii locale semnificativ mai redusă (11,9% vs 27,8%, $p < 0,05$), precum și o perioadă de spitalizare mai scurtă ($11,91 \pm 0,6$ zile vs $17,69 \pm 1,8$ zile; $p < 0,01$) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive. De asemenea metoda a permis inițierea unei recuperări precoce semnificativ mai frecvent atât față de pacienții tratați prin metodele

chirurgicale clasice (75,8% vs 12,9%; $p < 0,001$) cât și față de cei tratați medicamentos (75,8% vs 22,2%; $p < 0,001$).

3. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic a relevat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare. Recuperarea deficitului neurologic a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la etapele finale ale evaluării (6 și 12 luni).
4. Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19,4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice (50,0%) sau medicamentos (33,3%). Rezultatele au fost confirmate și prin o mortalitate mai scăzută a pacienților tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare, și anume: mortalitate intraspitalicească de 13,4% (versus 45,7% în LB2 și 22,2% în LM), mortalitate la 14 zile de 11,9% (versus 30,0% în LB2 și 17,3% în LM), precum și mortalitate la 21 zile de 14,9% (versus 37,1% în LB2 și 22,2% în LM).
5. Pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale de asemenea au demonstrat o supraviețuire cumulativă la 36 de luni de 75% față de doar 44% pentru pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice și 63% pentru cei tratați medicamentos.
6. Analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a scos în evidență că metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizări subcorticale (lobare) ale HICS, fiind asociată cu o mortalitate de doar 4,8% în aceste situații, în timp ce HICS subcorticale tratate prin metode chirurgicale clasice sau medicamentos au fost asociate cu o mortalitate de peste 40% ($p < 0,05$).
7. Analiza mortalității de asemenea relevă ca HICS cu localizare mixtă au fost asociate cu o mortalitate de 28,6% la pacienții tratați medicamentos și cu o mortalitate de peste 65% la pacienții tratați chirurgical, inclusiv la cei tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. Rezultatele obținute sugerează că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, precum și un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară. Datele necesită de asemenea confirmare în loturi mai largi de pacienți pentru elaborarea unui set de recomandări în această privință.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale:

1. Rezultatele metodelor chirurgicale clasice de tratament a hemoragiei intracerebrale spontane (HICS) reflectate până în prezent în literatură [1, 2] indică la unele dezavantaje, care au redus aplicarea intervențiilor chirurgicale deschise și au contribuit la căutarea unor noi metode minim invazive. Studiul efectuat a demonstrat eficiența tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale [18].
2. În perioada de spitalizare pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale au avut o rată de conectare la respirația dirijată mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică, o rată a complicațiilor postoperatorii locale mai redusă, precum și o perioadă de spitalizare mai scurtă comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive [19].
3. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic a relevat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare, o statistică înaltă fiind atinsă față de pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive la 1 lună după intervenția chirurgicală. Recuperarea deficitului neurologic a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la etapele finale ale evaluării (6 și 12 luni) [19].
4. Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19,4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice (50,0%) sau medicamentos (33,3%). Pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale de asemenea au demonstrat o supraviețuire cumulativă la 36 de luni de 75% față de doar 44% pentru cei tratați prin metode chirurgicale clasice și 63% pentru cei tratați medicamentos [31].
5. Analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a scos în evidență că metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizări subcortice (lobare) ale HICS, fiind asociată cu o mortalitate de doar 4,8% în aceste situații, în timp ce HICS subcortice tratate prin metode chirurgicale clasice sau medicamentos au fost asociate cu o mortalitate de peste 40% [32].

6. Analiza mortalității de asemenea relevă ca HICS cu localizare mixtă au fost asociate cu o mortalitate de 28,6% la pacienții tratați medicamentos și cu o mortalitate de peste 65% la pacienții tratați chirurgical, inclusiv la cei tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. Rezultatele obținute sugerează că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, precum și un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară [40].
7. Pentru un beneficiu maxim al tipului de tratament aplicat, au fost elaborate următoarele criterii de selecție:
 - a. HICS cu localizare corticală, subcorticală, la 1-3cm de la cortex sau în ganglionii bazali, cu volumul minim de 30ml, erupere ventriculară minimă și $GCS \geq 8$ vor fi considerate pentru tratament preferențial prin metoda puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.
 - b. HICS cu localizare corticală, subcorticală sau mixtă, cu volumul peste 90 ml, $GCS \leq 8$ și agravare progresivă vor fi considerate pentru evacuare prin craniotomie
 - c. HICS cu localizare în ganglionii bazali sau mixtă, peste 3 cm de la cortex, cu volumul sub 30 ml și $GCS \geq 8$ vor fi tratate medicamentos.
8. Problema științifică soluționată în teză prin determinarea utilității tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale a permis elaborarea unui algoritm eficient al procesului de tratament al pacienților cu HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical în Republica Moldova [18].

Recomandări practice:

9. Toți pacienții cu manifestări suspecte pentru HICS necesită o evaluare complexă conform algoritmului elaborat indiferent de perioada hematomului. Consultul neurologic specializat este obligatoriu, iar internarea pacienților cu HICS în secțiile specializate de Terapie Intensivă sau Stroke majorează șansele pentru supraviețuire și oferă posibilitatea unei recuperări mai rapide a deficitului neurologic.
10. După externarea din instituțiile specializate, pacienții cu HICS necesită evaluări neurologice în dinamică la perioade de 1, 3, 6 și 12 luni, precum și în cazul agravării simptomatologiei în scopul estimării deficitului neurologic și stării funcționale, precum și profilaxiei unor potențiale recidive prin controlul factorilor de risc și maladiilor asociate.

BIBLIOGRAFIE

1. Steiner T., Petersson J., Al-Shahi Salman R. et al. European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2011, vol. 32, no. 5, p. 409-419.
2. Morgenstern L., Hemphill J., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010, vol. 41, no. 9, p. 2108-2129.
3. Beslac-BumbasIrevic L., Paden V., Jovanovic D. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Period. Biol.* 2012, vol. 114, no. 3, p. 337-345.
4. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015, vol. 46, no. 7, p. 2032-2060.
5. Ovesen C., Christensen A., Krieger D. et al. Time course of early postadmission hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014, vol. 45, no. 4, p. 994-999.
6. Steiner T., Al-Shahi Salman R., Beer R. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World. Stroke. Organizat.* 2014, vol. 9, no. 7, p. 840-855.
7. Kelly M.L., Sulmasy D.P., Weil R.J. Spontaneous intracerebral hemorrhage and the challenge of surgical decision making: a review. *Neurosurg. Focus.* 2013, vol. 34, no. 5, article E1.
8. Aguilar M.I., Brott T.G. Update in intracerebral hemorrhage. *Neurohospitalist.* 2011, vol. 1, no. 3, p. 148-159.
9. Elliott J., Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth. Analg.* 2010, vol. 110, no. 5, p. 1419-1427.
10. Provencio J.J., Da Silva I.R., Manno E.M. Intracerebral hemorrhage: new challenges and steps forward. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2013, vol. 24, no. 3, p. 349-359.
11. Dey M., Stadnik A., Awad I. Spontaneous intracerebral and intraventricular hemorrhage: advances in minimally invasive surgery and thrombolytic evacuation, and lessons learned in recent trials. *Neurosurgery.* 2014, vol. 74, suppl. 1, p. S142-150.
12. Adeoye O., Broderick J. Advances in the management of intracerebral hemorrhage. *Nat. Rev. Neurol.* 2010, vol. 6, no. 11, p. 593-601.

13. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet. Neurol.* 2009, vol. 8, no. 4, p. 355-369.
14. O'Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010, vol. 376, no. 9735, p. 112-123.
15. Zurasky J., Aiyagari V., Zazulia A. et al. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005, vol. 64, no. 4, p. 725-727.
16. Sampron N., Mendia A., Azkarate B. et al. Early mortality in spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage. *Neurocirugia (Astur).* 2010, vol. 21, no. 2, p. 93-98.
17. Aguilar M.I., Freeman W.D. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Semin. Neurol.* 2010, vol. 30, no. 5, p. 555-564.
18. Condrea E., Timirgaz V., Rotaru N., Groppa S. Spontaneous intracerebral supratentorial hemorrhage: general aspects and updates in surgical treatment. *Curierul Medical.* 2016, vol. 59. No. 1, p. 41-52
19. Condrea E., Timirgaz V., Groppa S. et al. Local Fibrinolysis in Spontaneous Supratentorial Hematomas: Comparison with Surgical and Medical Treatment. *Interv Neurol.* 2016, vol. 5, no. 3-4, p.165-173.
20. Sacco S., Marini C., Toni D. et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke.* 2009, vol. 40, no. 2, p. 394-399.
21. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005, vol. 365, no. 9457, p. 387-397.
22. Prasad K., Mendelow A., Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2009, no. 1, CD000200.
23. Thanvi B., Sprigg N., Munshi S. Advances in spontaneous intracerebral haemorrhage. *Int. J. Clin. Pract.* 2012, vol. 66, no. 6, p. 556-564.
24. Camacho E., LoPresti M., Bruce S. et al. The Role of Age in Intracerebral Hemorrhage: An Intricate Relationship. *Austin. J. Cerebrovasc. Dis. Stroke.* 2014, vol. 1, no. 5, p. 1-4.
25. Teleanu D.M., Constantinescu A.I. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage – a review. *Roman. J. Neurol.* 2014, vol. 13, no. 1, p. 12-16.
26. Aguiar G.B. Neurosurgical handling of spontaneous intracerebral hemorrhage a review. *Rev. Chil. Neurocirugia.* 2013, vol. 39, no. 1., p. 38-44.

27. Буров С.А. Хирургическое лечение внутричерепных кровоизлияний методом пункционной аспирации и локального фибринолиза. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2008. 285 с.
28. Дашьян В.Г. Хирургическое лечение геморрагического инсульта. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2008. 277 с.
29. Полякова Л.Н. Метод пункционно-аспирационного удаления гипертензивных внутримозговых гематом в сочетании с локальным фибринолизом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2005. 114 с.
30. Küppers-Tiedt L., Steiner T. Evidence-Based Critical Care of Intracerebral Hemorrhage: An Overview. *Front Neurol Neurosci.* 2015, vol. 37, p. 27-34. doi: 10.1159/000437111.
31. Condrea E. Rolul chirurgiei minim invazive în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2013, no. 2, p. 127-132.
32. Condrea E. Tratamentele conservativ versus tratamentul chirurgical în cazul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2013, no. 2, p.150-155.
33. Shinohara Y., Yanagihara T., Abe K. et al. III. Intracerebral hemorrhage. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2011, vol. 20, no. 4, suppl., p. S74-99.
34. Naval N.S., Nyquist P.A., Carhuapoma J.R. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008, vol. 19, no. 3, p. 415-423.
35. Chen M., Wang Q., Zhu W. et al. Stereotactic aspiration plus subsequent thrombolysis for moderate thalamic hemorrhage. *World. Neurosurg.* 2012, vol. 77, no. 1, p. 122-129.
36. Barkatullah A., Mahmood E., Ahmad R. Role of surgery in the management of primary spontaneous intracerebral haemorrhage in adult patients. *Int. Congress. Series.* 2004, vol. 1259, p. 257-264.
37. Newell D.W. Intracerebral hemorrhage: a changing landscape. *Neurosurg. Focus.* 2013, vol. 34, no. 5, p. 1-2.
38. Gregson B.A., Mendelow A.D. International variations in surgical practice for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003, vol. 34, no. 11, p. 2593-2597.
39. Perez-Nunez A., Lagares A., Pascual B. et al. Surgical treatment for spontaneous intracerebral haemorrhage. Part I: supratentorial haematomas. *Neurocirugia (Astur).* 2008, vol. 19, no. 1, p. 12-24.
40. Condrea E., Timirgazi V. Fibrinoliza locală: revista literaturii și cazuri clinice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2011, no. 1, p. 204-208.

41. Gregson B.A., Broderick J.P., Auer L.M. et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012, vol. 43, no. 6, p. 1496-1504.
42. Zazulia A.R. Intracerebral Hemorrhage, Primary. *Encyclop. Neurol. Sci.* 2014, vol. 2, p. 734-741.
43. Niemela M., Hernesniemi J. The risks of surgery in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhages. *World. Neurosurg.* 2012, vol. 78, no. 6, p. 581-582.
44. Maira G., Doglietto F. Intracerebral hemorrhage: a transition phase toward better prognosis. *World. Neurosurg.* 2012, vol. 78, no. 6, p. 583-585.
45. Fiorella D., Zuckerman S., Khan I. et al. Intracerebral Hemorrhage: a common and devastating disease in need of better treatment. *World. Neurosurg.* 2015, vol. 84, no. 4, p. 1136-1141.
46. Auer L., Deinsberger W., Niederkorn K. et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J. Neurosurg.* 1989, vol. 70, no. 4, p. 530-535.
47. Gomes J., Manno E. New developments in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurol. Clin.* 2013, vol. 31, no. 3, p. 721-735.
48. Wang J.W., Li J.P., Song Y.L. et al. Stereotactic aspiration versus craniotomy for primary intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014, vol. 9, no. 9, article e107614.
49. Wang W.H., Hung Y.C., Hsu S.P. et al. Endoscopic hematoma evacuation in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015, vol. 78, no. 2, p. 101-107.
50. Otero-Rodriguez A., Gonçalves-Estella J., Sanchez-Ledesma M. et al. Evacuation of intracerebral hemorrhages by neuroendoscopy with transparent sheath. *Experimental study. Interdiscip. Neurosurg.: Adv. Tech. Case. Managem.* 2015, vol. 2, p. 40-47.
51. Morioka J., Fujii M., Kato S. et al. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg. Neurol.* 2006, vol. 65, no. 1, p. 67-73.
52. Chen X., Chen W., Ma A. et al. Frameless stereotactic aspiration and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br. J. Neurosurg.* 2011, vol. 25, no. 3, p. 369-375.

53. Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2008, no. 3, p. 70-74.
54. Martínez-Domeño A., Martí-Fàbregas J. Hemorragia cerebral. *Medicine*. 2015, vol. 11, no. 71, p. 4242-4251.
55. Chan C.L., Ting H.W., Huang H.T. The incidence, hospital expenditure, and, 30 day and 1 year mortality rates of spontaneous intracerebral hemorrhage in Taiwan. *J. Clin. Neurosci*. 2014, vol. 21, no. 1, p. 91-94.
56. Domingues R., Rossi C., Cordonnier C. Diagnostic evaluation for nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurol. Clin*. 2015, vol. 33, no. 2, p. 315-328.
57. Constantinescu A., Dănăilă L. Hematomul intracerebral spontan. Ghid de diagnostic și tratament. http://www.usmf.md/Infomedica/documente/Alre%20resurse/Ghiduri%20medicale/hematom_ic_spontan.pdf sau http://l.academicdirect.org/Medicine/Informatics/Evidence_Based/Guidelines/display/?gno=4 (citat 14.02.2014).
58. Elijovich L., Patel P.V., Hemphill J.C. 3rd. Intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. 2008, vol. 28, no. 5, p. 657-667.
59. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007, vol. 38, no. 6, p. 2001-2023.
60. Caceres J.A., Goldstein J.N. Intracranial hemorrhage. *Emerg. Med. Clin. North. Am*. 2012, vol. 30, no. 3, p. 771-794.
61. Chan S., Hemphill J. Critical care management of intracerebral hemorrhage. *Crit. Care. Clin*. 2014, vol. 30, no. 4, p. 699-717.
62. Zhou X., Chen J., Li Q. et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012, vol. 43, no. 11, p. 2923-2930.
63. Blacker D., Musuka T. Management of intracerebral hemorrhage in 2020. *Future. Neurol*. 2011, vol. 6, no. 6, p. 745-756.
64. Zis P., Leivadreas P., Michas D. et al. Predicting 30-day case fatality of primary inoperable intracerebral hemorrhage based on findings at the emergency department. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis*. 2014, vol. 23, no. 7, p. 1928-1933.

65. Abraham M., Romano L., Latini F. et al. Supratentorial correlation of age and haematoma volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol. Arg.* 2014, vol. 6, no. 1, p. 23-28.
66. Ferrete-Araujo A., Egea-Guerrero J., Vilches-Arenas A. et al. Predictors of mortality and poor functional outcome in severe spontaneous intracerebral hemorrhage: A prospective observational study. *Med. Intensiva.* 2015, vol. 39, no. 7, p. 422-432.
67. Magistris F., Bazak S., Martin J. Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Clin. Rev.* 2013, vol. 10, no. 1, p. 15-22.
68. Broderick J., Adams H., Barsan W. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1999, vol. 30, no. 4, p. 905-915.
69. Stein M., Hamann G.F., Misselwitz B. et al. In-Hospital Mortality and Complication Rates in Surgically and Conservatively Treated Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Central Europe: a Population Based Study. *World Neurosurg.* 2015 Dec 28. pii: S1878-8750(15)01688-5. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.075. [Epub ahead of print].
70. Gaab M.R. Intracerebral hemorrhage (ICH) and intraventricular hemorrhage (IVH): improvement of bad prognosis by minimally invasive neurosurgery. *World. Neurosurg.* 2011, vol. 75, no. 2, p. 206-208.
71. Reichart R., Frank S. Intracerebral Hemorrhage, Indication for Surgical Treatment and Surgical Techniques. *Open. Crit. Care. Med. J.* 2011, vol. 4, no. 1., p. 68-71.
72. Huisman T.A. Intracranial hemorrhage: ultrasound, CT and MRI findings. *Eur. Radiol.* 2005, vol. 15, no. 3, p. 434-440.
73. Zhou Y., Wang Y., Wang J. et al. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog. Neurobiol.* 2014, vol. 115, p. 25-44.
74. Hinson H.E., Hanley D.F., Ziai W.C. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010, vol. 10, no. 2, p. 73-82.
75. Mahta A., Katz P.M., Kamel H. et al. Intracerebral hemorrhage with intraventricular extension and no hydrocephalus may not increase mortality or severe disability. *J Clin Neurosci.* 2016 Mar 10. doi: 10.1016/j.jocn.2015.11.028. [Epub ahead of print].
76. Hallevi H., Dar N.S., Barreto A.D., et al. The IVH score: a novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: clinical and research implications. *Crit Care Med.* 2009, vol. 37, no. 3, p. 969-974.

77. Go G., Park H., Lee C. et al. The outcomes of spontaneous intracerebral hemorrhage in young adults - a clinical study. *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.* 2013, vol. 15, no. 3, p. 214-220.
78. Wang C., Wang C., Zhang L. et al. Advances in stroke care and research in 2010. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011, vol. 38, no. 9, p. 562-569.
79. Lian L., Li D., Xue Z. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in CADASIL. *J. Headache. Pain.* 2013, vol. 14, no. 1, article 98.
80. Gaberi C., Groppa S., Zota E. Factorii de risc la persoanele tinere cu infarct cerebral. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2008, no. 3, p. 357-361.
81. Gavriluc M., Luchianciuc R. Fenomenul de condiționare ischemică la pacienți cu accident vascular ischemic și hemoragic (Revista literaturii). *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2013, no. 3, p. 483-488.
82. Crețu A., Groppa S. Genetica accidentului vascular cerebral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2011, no. 1, p. 37-40.
83. Dutca G., Groppa S. Homocisteina – factor de risc în apariția accidentului vascular cerebral acut și corecția ei medicamentoasă. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2008, no. 3, p. 354-356.
84. Zhang Y., Wang X., Schultz C. et al. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: case series and systematic review. *Neurosurgery.* 2012, vol. 70, no. 1, p. 125-130.
85. Dubourg J., Messerer M. State of the art in managing nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Focus.* 2011, vol. 30, no. 6, article E22.
86. Dye J.A., Dusick J.R., Lee D.J. et al. Frontal bur hole through an eyebrow incision for image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2012, vol. 117, no. 4, p. 767-773.
87. Xi G., Strahle J., Hua Y. et al. Progress in translational research on intracerebral hemorrhage: is there an end in sight? *Prog. Neurobiol.* 2014, vol. 115, p. 45-63.
88. Rivera L., Nekoovaght-Tak S., Saylor D. et al. Successful Management of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome-Induced Intracerebral Hemorrhage with Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *J. Neurol. Stroke.* 2014, vol. 1, no. 5, article 00030.
89. Hou X.Y., Gao P.Y. Perihematomal perfusion typing and spot sign of acute intracerebral hemorrhage with multimode computed tomography: a preliminary study. *Chin. Med. Sci. J.* 2014, vol. 29, no. 3, p. 139-143.

90. Zhou H., Zhang Y., Liu L. et al. Minimally invasive stereotactic puncture and thrombolysis therapy improves long-term outcome after acute intracerebral hemorrhage. *J. Neurol.* 2011, vol. 258, no. 4, p. 661-669.
91. LoPresti M., Bruce S., Camacho E. et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2014, vol. 345, no. 1-2, p. 3-7.
92. Li Y., Zhang H., Wang X. et al. Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013, vol. 8, no. 11, article e80599.
93. Cutting S., Castro C., Lee V. et al. Impaired renal function is not associated with increased volume of intracerebral hemorrhage. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2014, vol. 23, no. 1, p. 86-90.
94. Dowlatshahi D., Demchuk A., Flaherty M. et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology.* 2011, vol. 76, no. 14, p. 1238-1244.
95. Barras C., Tress B., Christensen S. et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke.* 2009, vol. 40, no. 4, p. 1325-1331.
96. Du F., Jiang R., Gu M. et al. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 12, article e115777.
97. Al-Khaled M., Eggers J., QugSS2 Study. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment. *J. Stroke. Cerebrovasc Dis.* 2014, vol. 23, no. 2, p. 230-234.
98. Park S.Y., Kong M.H., Kim J.H. et al. Role of 'Spot Sign' on CT Angiography to Predict Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J. Korean. Neurosurg. Soc.* 2010, vol. 48, no. 5, p. 399-405.
99. Kim H.T., Lee J.M., Koh E.J. et al. Surgery versus Conservative Treatment for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage in Spot Sign Positive Patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015, vol. 58, no. 4, p. 309-315.
100. Gavriiliuc M. Computerized tomography angiography contrast extravasation ("spot sign") in primary acute intracerebral hemorrhage. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2014, no. 4, p. 348-353.
101. Hill M.D., Muir K.W. INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage? *Stroke.* 2013, vol. 44, no. 10, p. 2951-2952.

102. Arima H., Huang Y., Wang J. et al. Earlier blood pressure-lowering and greater attenuation of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT pilot phase. *Stroke*. 2012, vol. 43, no. 8, p. 2236-2238.
103. Kidwell C., Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet. Neurol.* 2008, vol. 7, no. 3, p. 256-267.
104. Specogna A.V., Patten S.B., Turin T.C. et al. The reliability and sensitivity of the National Institutes of Health Stroke Scale for spontaneous intracerebral hemorrhage in an uncontrolled setting. *PLoS One*. 2013, vol. 8, no. 12, article e84702.
105. Urday S., Beslow L.A., Dai F. et al. Rate of Perihematomal Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2016 Jan 7. [Epub ahead of print].
106. Fallenius M., Raj R., Reinikainen M. et al. Association Between High Arterial Oxygen Tension and Long-Term Survival After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2016, vol. 44, no. 1, p. 180-187.
107. Brüning T., Awwad S., Al-Khaled M. Do Early Seizures Indicate Survival of Patients with Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage? *Cerebrovasc Dis*. 2015, vol. 41, no. 1-2, p. 68-73.
108. Carpenter A.M., Singh I.P., Gandhi C.D. et al. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2016, vol. 12, no. 1, p. 40-49
109. Moulin S., Cordonnier C. Prognosis and Outcome of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015, vol. 37, p. 182-92. doi: 10.1159/000437122.
110. Jones E.M., Boehme A.K., Aysenne A. et al. Prolonged Emergency Department Length of Stay as a Predictor of Adverse Outcomes in Patients with Intracranial Hemorrhage. *J Crit Care Med*. 2015 Jan 1;2015(2015). pii: 526319.
111. Volbers B., Willfarth W., Kuramatsu J.B. et al. Impact of Perihemorrhagic Edema on Short-Term Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].
112. Lee S.H., Park K.J., Kang S.H. et al. Prognostic Factors of Clinical Outcomes in Patients with Spontaneous Thalamic Hemorrhage. *Med Sci Monit*. 2015, vol. 21, p. 2638-2646.
113. Kumar A., Kumar P., Misra S. et al. Biomarkers to enhance accuracy and precision of prediction of short-term and long-term outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage: a study protocol for a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2015, vol. 12, no. 15, p. 136.

114. Maas M.B., Berman M.D., Guth J.C. et al. Neurochecks as a Biomarker of the Temporal Profile and Clinical Impact of Neurologic Changes after Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015, vol. 24, no. 9, p. 2026-2031.
115. Stein M., Misselwitz B., Hamann G.F. et al. In-hospital mortality after pre-treatment with antiplatelet agents or oral anticoagulants and hematoma evacuation of intracerebral hematomas. *J Clin Neurosci.* 2015 Dec 11. pii: S0967-5868(15)00576-7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.05.069. [Epub ahead of print].
116. Saxena A., Anderson C.S., Wang X. et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke.* 2016, pii: STROKEAHA.115.011627. [Epub ahead of print].
117. Ziai W.C., Siddiqui A.A., Ullman N. et al. Early Therapy Intensity Level (TIL) Predicts Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015, vol. 23, no. 2, p. 188-197.
118. Ji R., Shen H., Pan Y. et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care.* 2013, vol. 17, no. 6, p. R275. doi: 10.1186/cc13130.
119. Cheung R.T., Zou L.Y. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003, vol. 34, no. 7, p. 1717-1722.
120. Prodan C.I., Stoner J.A., Dale G.L. Lower Coated-Platelet Levels Are Associated With Increased Mortality After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2015, vol.46 , no. 7, p. 1819-1825.
121. Yao X., Xu Y., Siwila-Sackman E. et al. The HEP Score: A Nomogram-Derived Hematoma Expansion Prediction Scale. *Neurocrit Care.* 2015, vol. 23, no. 2, p. 179-187.
122. Fu X., Wong K.S., Wei J.W. et al. Factors associated with severity on admission and in-hospital mortality after primary intracerebral hemorrhage in China. *Int J Stroke.* 2013, vol. 8, no. 2, p. 73-79.
123. Diringer M.N., Edwards D.F. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2001, vol. 29, no. 3, p. 635-640.
124. Phan T.G., Koh M., Vierkant R.A. et al. Hydrocephalus is a determinant of early mortality in putaminal hemorrhage. *Stroke.* 2000, vol. 31, no. 9, p. 2157-2162.

125. Hårdemark HG1, Wesslén N, Persson L. Influence of clinical factors, CT findings and early management on outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 1999, vol. 9, no. 1, p. 10-21.
126. Zhang Z.L., Liu Y.G., Huang Q.B. et al. Nuclear factor- κ B activation in perihematomal brain tissue correlates with outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2015, vol. 15, no. 12, p. 53. doi: 10.1186/s12974-015-0277-9.
127. Zubkov A.Y., Mandrekar J.N., Claassen D.O. et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 2008, vol. 65, no. 10, p. 1320-1325.
128. Flibotte J.J., Hagan N, O'Donnell J. et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2004, vol. 63, no. 6, p. 1059-1064.
129. Yasaka M., Minematsu K., Naritomi H. et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2003, vol. 89, no. 2, p. 278-283.
130. Hinduja A., Dibu J., Achi E. et al. Nosocomial infections in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Am J Crit Care.* 2015, vol. 24, no. 3, p. 227-231.
131. Lord A.S., Langefeld C.D., Sekar P. et al. Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2014, vol. 45, no. 12, p. 3535-3542.
132. Pouratian N., Kassell N., Dumont A. Update on management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Focus.* 2003, vol. 15, no. 4, article E2.
133. Yilmaz C., Kabatas S., Gulsen S. et al. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: Does surgery benefit comatose patients? *Ann. Indian. Acad. Neurol.* 2010, vol. 13, no. 3, p. 184-187.
134. Jaffe J., AlKhawam L., Du H. et al. Outcome predictors and spectrum of treatment eligibility with prospective protocolized management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009, vol. 64, no. 3, p. 436-445.
135. Umeano O., Phillips-Bute B., Hailey C. et al. Gender and age interact to affect early outcome after intracerebral hemorrhage. *PLoS One.* 2013, vol. 8, no. 11, article e81664.
136. Kwon W.K., Park D.H., Park K.J. et al. Prognostic factors of clinical outcome after neuronavigation-assisted hematoma drainage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2014, vol. 123, p. 83-89.
137. Specogna A.V., Turin T.C., Patten S.B. et al. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 5, article e96743.

138. Al Mousawi Z.N., Al Tameemi K.M., Haji G.F. Predictors of Outcome for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Iraqi Stroke Patients. *Iraq. Postgrad. Med. J.* 2012, vol. 11, no. 4, p. 503-509.
139. Jennett B. Development of Glasgow Coma and Outcome Scales. *Nepal. J. Neurosci.* 2005, vol. 2, p. 24-28.
140. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974, vol. 2, no. 7872, p. 81-84.
141. Wijdicks E.F. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev. Neurol. Dis.* 2006, vol. 3, no. 3, p. 109-117.
142. Ruiz-Sandoval J., Chiquete E., Romero-Vargas S. et al. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke.* 2007, vol. 38, no. 5, p. 1641-1644.
143. Rashid H., Amin R., Rahman A. et al. Correlation between intracerebral hemorrhage score and surgical outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Bangladesh. Med. Res. Counc. Bull.* 2013, vol. 39, no. 1, p. 1-5.
144. Kasner S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet. Neurol.* 2006, vol. 5, no. 7, p. 603-612.
145. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988, vol. 19, no. 5, p. 604-607.
146. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index. *Md. State. Med. J.* 1965, vol. 14, p. 61-65.
147. Anderson S.I., Housley A.M., Jones P.A. et al. Glasgow Outcome Scale: an inter-rater reliability study. *Brain. Inj.* 1993, vol. 7, no. 4, p. 309-317.
148. Chaudhary N., Pandey A.S., Merchak K. et al. Perihematoma Cerebral Tissue Iron Quantification on MRI Following Intracerebral Hemorrhage in Two Human Subjects: Proof of Principle. *Acta Neurochir Suppl.* 2016, vol. 121, p. 179-183.
149. van Veluw S.J., Jolink W.M., Hendrikse J. et al. Cortical microinfarcts on 7 T MRI in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015, vol. 35, no. 7, p. 1222.
150. Alobeidi F., Aviv R.I. Emergency Imaging of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci.* 2015, vol. 37, no. 13, p. 13-26
151. Wu B., Yao X., Lei C. et al. Enlarged perivascular spaces and small diffusion-weighted lesions in intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2015, vol. 85, no.23, p. 2045-2052.

152. Fewel M.E., Thompson B.G. Jr, Hoff J.T. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus*. 2003, vol. 15, no. 4, p. E1.
153. Maeda A., Aguiar L., Martins C. et al. Hematoma volumes of spontaneous intracerebral hemorrhage: the ellipse (ABC/2) method yielded volumes smaller than those measured using the planimetric method. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2013, vol. 71, no. 8, p. 540-544.
154. Bekelis K., Desai A., Zhao W. et al. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. *J. Neurosurg*. 2012, vol. 117, no. 4, p. 761-766.
155. Cordonnier C., Klijn C., van Beijnum J. et al. Radiological investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and trinational survey. *Stroke*. 2010, vol. 41, no. 4, p. 685-690.
156. Naval N.S., Nyquist P.A., Carhuapoma J.R. Advances in the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit. Care. Clin*. 2006, vol. 22, no. 4, p. 607-617.
157. Delcourt C., Anderson C. Acute intracerebral haemorrhage: grounds for optimism in management. *J. Clin. Neurosci*. 2012, vol. 19, no. 12, p. 1622-1626.
158. Heuts S.G., Bruce S.S., Zacharia B.E. et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis. *Neurosurg. Focus*. 2013, vol. 34, no. 5, article E4.
159. Zan X., Li H., Liu W. et al. Endoscopic surgery versus conservative treatment for the moderate-volume hematoma in spontaneous basal ganglia hemorrhage (ECMOH): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2012, vol. 12, article 34.
160. Chen C.C., Chung H.C., Liu C.L. et al. A newly developed endoscopic sheath for the removal of large putaminal hematomas. *J. Clin. Neurosci*. 2009, vol. 16, no. 10, p. 1338-1341.
161. Nagasaka T., Tsugeno M., Ikeda H. et al. Early recovery and better evacuation rate in neuroendoscopic surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage using a multifunctional cannula: preliminary study in comparison with craniotomy. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis*. 2011, vol. 20, no. 3, p. 208-213.
162. Wang Y., Wu J., Mao Y. et al. The optimal time-window for surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: result of prospective randomized controlled trial of 500 cases. *Acta. Neurochir. Suppl*. 2008, vol. 105, p. 141-145.
163. Ciobanu G., Groppa S. Out-of hospital and in hospital stroke care. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2012, no. 3, p. 253-263.

164. Naidech A.M. Diagnosis and Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015, vol. 21, no. 5 (Neurocritical Care), p. 1288-1298.
165. Le Roux P., Pollack C.V. Jr, Milan M. et al. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2014 Aug;121 Suppl:1-20. doi: 10.3171/2014.8.paradigm.
166. Aguilar M.I., Hart R.G., Kase C.S. et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007, vol. 82, no. 1, p. 82-92.
167. Killory B.D., Kilbourn K.J., Ollenschleger M. A Novel Use of Direct Platelet Application During Surgery for Clopidogrel-Associated Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015, vol. 84, no. 6, p. 2078.e1-4.
168. Kauffmann S., Chabanne R., Coste A. et al. Favorable outcome of rivaroxaban-associated intracerebral hemorrhage reversed by 4-factor prothrombin complex concentrate: impact on thrombin generation. *A A Case Rep*. 2015, vol. 4, no. 11, p. 151-154.
169. Kreitzer N., Adeoye O. Intracerebral Hemorrhage In Anticoagulated Patients: Evidence-Based Emergency Department Management. *Emerg Med Pract*. 2015, vol. 17, no. 12, p. 23-4.
170. Dibu J.R., Weimer J.M., Ahrens C. et al. The Role of FEIBA in Reversing Novel Oral Anticoagulants in Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].
171. Flaherty M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. 2010, vol. 30, no. 5, p. 565-572.
172. Mayer S.A., Davis S.M., Skolnick B.E. et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke*. 2009, vol. 40, no. 3, p. 833-840.
173. Engel-Haber E., Horev A., Chablani P. et al. Aspirin Response Test role in platelet transfusion following intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015, vol. 137, p. 12-14.
174. Ducruet A.F., Hickman Z.L., Zacharia B.E. et al. Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*. 2010, vol. 32, no. 7, p. 706-710.
175. Lattanzi S., Cagnetti C., Provinciali L. et al. Blood Pressure Variability and Clinical Outcome in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis*. 2015, vol. 24, no. 7, p. 1493-1499.

176. Manning L., Hirakawa Y., Arima H. et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet. Neurol.* 2014, vol. 13, no. 4, p. 364-373.
177. Qureshi A.I., Palesch Y.Y. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit. Care.* 2011, vol. 15, no. 3, p. 559-576.
178. Anderson C., Heeley E., Huang Y. et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2013, vol. 368, no. 25, p. 2355-2365.
179. Sato S., Arima H., Heeley E. et al. Off-Hour Admission and Outcomes in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage in the INTERACT2 Trial. *Cerebrovasc Dis.* 2015, vol. 40, no. 3-4, p. 114-120.
180. Wang X., Arima H., Yang J. et al. Mannitol and Outcome in Intracerebral Hemorrhage: Propensity Score and Multivariable Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2 Results. *Stroke.* 2015, vol. 46, no. 10, p. 2762-2767.
181. Zheng J., Lin S., Li H. et al. Perioperative antihypertensive treatment in patients of spontaneous intracerebral hemorrhage (PATICH): a clinical trial protocol. *Contemp. Clin. Trials.* 2014, vol. 39, no. 1, p. 9-13.
182. Li Z., Zhao X., Wang Y. et al. Association between seizures and outcomes among intracerebral hemorrhage patients: the China National Stroke Registry. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2015, vol. 24, no. 2, p. 455-464.
183. Ignatenco A., Chiosa V., Groppa S. Monitoringul video EEG în unitatea de terapie intensivă neurologică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2011, no. 1, p. 91-92.
184. Timirgaz V., Vaculin N. Profilaxia trombozei venelor profunde și tromboemboliei arterelor pulmonare la pacienții neurochirurgicali. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2008, no. 5, p. 294-297.
185. Tapia-Pérez J., Gehring S., Zilke R. et al. Effect of increased glucose levels on short-term outcome in hypertensive spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2014, vol. 118, p. 37-43.
186. Alvis-Miranda H., Alcalá-Cerra G., Moscote-Salazar L. Glycemia in spontaneous intracerebral hemorrhage: clinical implications. *Rom. Neurosurg.* 2014, vol. 21, no. 3, p. 313-324.

187. Grigor V., Groppa S. Neurocitoprotecția cu insulină la pacienții cu accidente cerebrale vasculare ischemice și hiperglicemie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2007, no. 1, p. 147-150.
188. Kellner C.P., Connolly E.S. Neuroprotective strategies for intracerebral hemorrhage: trials and translation. *Stroke*. 2010, vol. 41, no. 10, suppl., p. S99-102.
189. Yang J., Liu M., Zhou J. et al. Edoxaban for acute intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2011, vol. 2, CD007755.
190. Lyden P., Shuaib A., Lees K. et al. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke*. 2007, vol. 38, no. 8, p. 2262-2269.
191. Newell D., Shah M., Wilcox R. et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis. *J. Neurosurg.* 2011, vol. 115, no. 3, p. 592-601.
192. Chang Y.H., Hwang S.K. Frameless stereotactic aspiration for spontaneous intracerebral hemorrhage and subsequent fibrinolysis using urokinase. *J. Cerebrovasc. Endovasc. Neurosurg.* 2014, vol. 16, no. 1, p. 5-10.
193. Akhigbe T., Okafor U., Ndoro S. et al. Stereotactic-guided evacuation of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *World. Neurosurg.* 2015, vol. 84, no. 2, p. 451-460.
194. Wang W., Jiang B., Liu H. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int. J. Stroke*. 2009, vol. 4, no. 1, p. 11-16.
195. Li G., Qin X., Pen G. et al. Effect of minimally invasive aspiration in treatment of massive intracerebral hemorrhage. *Acta. Neurochir. Suppl.* 2011, vol. 111, p. 381-382.
196. Wang W., Jiang B., Liu H. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int. J. Stroke*. 2009, vol. 4, no. 1, p. 11-16.
197. Wang T., Guan Y., Du J. et al. Factors affecting the evacuation rate of intracerebral hemorrhage in basal ganglia treated by minimally invasive craniopuncture. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015, vol. 134, p. 104-109.
198. Xiao B., Wu F., Zhang H. et al. A randomized study of urgent computed tomography-based hematoma puncture and aspiration in the emergency department and subsequent evacuation using craniectomy versus craniectomy only. *J. Neurosurg.* 2012, vol. 117, no. 3, p. 566-573.

199. Yang Z., Hong B., Jia Z. et al. Treatment of supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage using image-guided minimally invasive surgery: Initial experiences of a flat detector CT-based puncture planning and navigation system in the angiographic suite. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2014, vol. 35, no. 11, p. 2170-2175.
200. Zheng J., Li H., Guo R. et al. Minimally invasive surgery treatment for the patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (MISTICH): protocol of a multi-center randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2014, vol. 14, article 206.
201. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg. Neurol.* 2006, vol. 66, no. 5, p. 492-502.
202. Zuccarello M., Brott T., Derex L. et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke.* 1999, vol. 30, no. 9, p. 1833-1839.
203. Fernandes H., Gregson B., Siddique S. et al. Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke.* 2000, vol. 31, no. 10, p. 2511-2516.
204. Roth C., Kastner S., Salehi M. et al. Comparison of spontaneous intracerebral hemorrhage treatment in Germany between 1999 and 2009: results of a survey. *Stroke.* 2012, vol. 43, no. 12, p. 3212-3217.
205. Potts M.B., Riina H.A. Refining the role for evacuation of spontaneous intracerebral hematomas: results of STICH II. *World. Neurosurg.* 2014, vol. 82, no. 5, p. 549-550.
206. Mendelow A.D., Gregson B.A., Mitchell P.M. et al. Surgical trial in lobar intracerebral haemorrhage (STICH II) protocol. *Trials.* 2011, vol. 12, article 124.
207. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013, vol. 382, no. 9890, p. 397-408.
208. Kirkman M., Mahattanakul W., Gregson B. et al. The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in Newcastle. *Br. J. Neurosurg.* 2008, vol. 22, no. 6, p. 739-746.
209. Adeoye O., Ringer A., Hornung R. et al. Trends in surgical management and mortality of intracerebral hemorrhage in the United States before and after the STICH trial. *Neurocrit. Care.* 2010, vol. 13, no. 1, p. 82-86.

210. Gregson B.A., Murray G.D., Mitchell P.M. ET AL. Update on the Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage (STICH II): statistical analysis plan. *Trials*. 2012, vol. 13, article 222.
211. Kenyon G., Gregson B., Mendelow A. et al. What does it take to deliver an international neurosurgical trial? Experiences from STICH II. *Br. J. Neurosurg.* 2013 [Epub ahead of print].
212. Mendelow A.D., Gregson B.A., Rowan E.N. et al. Surgery for cerebral haemorrhage-STICH II trial - Authors' reply. *Lancet*. 2013, vol. 382, no. 9902, p. 1402.
213. Carvi y Nievas M.N. Why, when, and how spontaneous intracerebral hematomas should be operated. *Med Sci Monit*. 2005, vol. 11, no. 1, p. 24-31.
214. Godoy D.A., Piñero G.R., Koller P. et al. Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage. *World J Crit Care Med*. 2015, vol. 4, no. 3, p. 213-229.
215. Fung C., Murek M., Z'Graggen W. et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012, vol. 43, no. 12, p. 3207-3211.
216. Ritsma B., Kassam A., Dowlatshahi D. et al. Minimally Invasive Subcortical Parafascicular Transsulcal Access for Clot Evacuation (Mi SPACE) for Intracerebral Hemorrhage. *Case. Rep. Neurol. Med*. 2014, vol. 2014, article 102307.
217. Zheng F. Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: More Needs to Be Done. *World Neurosurg*. 2015 Dec 24. pii: S1878-8750(15)01746-5. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.042. [Epub ahead of print].
218. Przybyłowski C.J., Ding D., Starke R.M. et al. Endoport-assisted surgery for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2015, vol. 22, no. 11, p. 1727-1732.
219. Ding D., Przybyłowski C.J., Starke R.M. et al. A minimally invasive anterior skull base approach for evacuation of a basal ganglia hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2015, vol. 22, no. 22, p. 1816-1819.
220. Tan L.A., Lopes D.K., Munoz L.F. et al. Minimally invasive evacuation of intraventricular hemorrhage with the Apollo vibration/suction device. *J Clin Neurosci*. 2016, pii: S0967-5868(15)00608-6. doi: 10.1016/j.jocn.2015.08.037 [Epub ahead of print].
221. Cho D.Y., Chen C.C., Chang C.S. et al. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg. Neurol*. 2006, vol. 65, no. 6, p. 547-556.

222. Anik I., Secer H., Anik Y. et al. Meta-analyses of intracerebral hematoma treatment. *Turk. Neurosurg.* 2011, vol. 21, no. 1, p. 6-14.
223. Miller C., Vespa P., Saver J. et al. Image-guided endoscopic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Surg. Neurol.* 2008, vol. 69, no. 5, p. 441-446.
224. Cho D.Y., Chen C.C., Lee H.C. et al. Glasgow Coma Scale and hematoma volume as criteria for treatment of putaminal and thalamic intracerebral hemorrhage. *Surg. Neurol.* 2008, vol. 70, no. 6, p. 628-633.
225. Yang C.D., Chen Y.W., Wu H.C. Meta-analysis of randomized studies of surgery for supratentorial intracerebral hemorrhage. *Formosan. J. Surg.* 2014, vol. 47, p. 90-98.
226. Wu G., Shi J., Wang F. et al. Effects of minimally invasive procedures for evacuation of intracerebral hematoma in early stages on MMP-9 and BBB permeability in rabbits. *BMC Neurol.* 2014, vol. 14, article 85.
227. Kuo L.T., Chen C.M., Li C.H. et al. Early endoscope-assisted hematoma evacuation in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: case selection, surgical technique, and long-term results. *Neurosurg. Focus.* 2011, vol. 30, no. 4, article E9.
228. Cho D.Y., Chen C.C., Lee W.Y. et al. A new Modified Intracerebral Hemorrhage score for treatment decisions in basal ganglia hemorrhage - a randomized trial. *Crit. Care. Med.* 2008, vol. 36, no. 7, p. 2151-2156.
229. Montes J.M., Wong J.H., Fayad P.B. et al. Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma: protocol and preliminary experience. *Stroke.* 2000, vol. 31, no. 4, p. 834-840.
230. Barlas O., Karadereler S., Bahar S. et al. Image-guided keyhole evacuation of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Minim. Invasive. Neurosurg.* 2009, vol. 52, no. 2, p. 62-68.
231. Hossain M., Ahmed S., Ansary A. et al. Surgical Outcome Of Spontaneous Intracerebral Haematoma Through Keyhole Craniectomy. *Faridpur. Med. Coll. J.* 2010, vol. 5, no. 2, p. 60-62.
232. Kim Y.Z., Kim K.H. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J. Korean. Neurosurg. Soc.* 2009, vol. 46, no. 2, p. 109-115.
233. Sun H., Liu H., Li D. et al. An effective treatment for cerebral hemorrhage: minimally invasive craniopuncture combined with urokinase infusion therapy. *Neurol. Res.* 2010, vol. 32, no. 4, p. 371-377.

234. Zhou H., Zhang Y., Liu L. et al. A prospective controlled study: minimally invasive stereotactic puncture therapy versus conventional craniotomy in the treatment of acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2011, vol. 11, article 76.
235. Teernstra O., Evers S., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial. *Stroke.* 2003, vol. 34, no. 4, p. 968-974.
236. Jardan M., Zapuhlîh G. Monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie – Prima experiență în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2009, no. 3, p. 135-140.
237. Abdu E., Hanley D., Newell D. Minimally invasive treatment for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Focus.* 2012, vol. 32, no. 4, article E3.
238. Monteith S., Kassell N., Goren O. et al. Transcranial MR-guided focused ultrasound sonothrombolysis in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Focus.* 2013, vol. 34, no. 5, article E14.
239. Mould W., Carhuapoma J., Muschelli J. et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke.* 2013, vol. 44, no. 3, p. 627-634.
240. Rusu O., Gavriliuc M., Gherman D. et al. Supravegherea, profilaxia, asistența medicală de urgență, planificată și de recuperare a bolilor sistemului nervos (standard). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2006, no. 14, p. 11-15.
241. Connolly S., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011, vol. 364, no. 9, p. 806-817.
242. Marquardt G., Wolff R., Seifert V. Multiple target aspiration technique for subacute stereotactic aspiration of hematomas within the basal ganglia. *Surg Neurol.* 2003, vol. 60, no. 1, p. 8-14.
243. Mureșanu P. Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate. București: Editura medicală, 1989. 573 p.
244. Hemphill J.C. 3rd, Bonovich D.C., Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001, vol. 32, no. 4, p. 891-897.
245. Di Napoli M, Godoy D.A., Clinical grading scales in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007, vol. 38, no. 11, p. e133-135.
246. Hayes S.B., Benveniste R.J., Morcos J.J. et al. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg. Focus.* 2013, vol. 34, no. 5, article E3.

247. Condrea E., Safta R., Timirgaz V. et al. Local Fibrinolysis for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. 15th World Congress of Neurosurgery, september 8-13, 2013 Seoul, Korea. FA 2900.
248. Rajwani K.M., Nor A.M. BET 1: Targeted blood pressure management in the hyperacute and acute stages following spontaneous intracerebral haemorrhage. *Emerg Med J.* 2016, vol. 33, no. 2, p. 159-162.
249. Sato S., Carcel C., Anderson C.S. Blood Pressure Management After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol.* 2015, vol. 17, no. 12, p. 49.
250. Rincon F., Mayer S.A., Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care.* 2008, vol. 12, no. 6, p. :237. doi: 10.1186/cc7092. Epub.
251. Hixson J.D. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol.* 2010, vol. 12, no. 5, p. 434-442. .
252. Rathore C., Paterson R. Stopping antiepileptic drugs in patients with epilepsy in remission: why, when and how? *Neurol India.* 2014, vol. 62, no. 1, p. 3-8. .
253. Passero S., Rocchi R., Rossi S. et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia.* 2002, vol. 43, no. 10, p. 1175–1180
254. Vespa P.M., O'Phelan K., Shah M. et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology.* 2003, vol. 60, no. 9, p. 1441–1446.
255. Lodder J., van Raak L., Hilton A. et al. Diazepam to improve acute stroke outcome: Results of the early GABA-ergic activation study in stroke trial. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2006, vol. 21, no. 1-2, p. 120–127.
256. Messé S.R., Sansing L.H., Cucchiara BL. et al. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care.* 2009. vol. 11, no. 1, p. 38–44.
257. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, et al Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009. vol. 40, no. 12, p. 3810–3815.
258. Hu X., Fang Y., Li H. et al. Protocol for seizure prophylaxis following intracerebral hemorrhage study (SPICH): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of short-term sodium valproate prophylaxis in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014. vol. 9, no. 6, p. 814-817.

259. Agapii E., Perjesco L., Pascal O. et al. Aplicațiile fenomenului transferului funcțional în programele de kinetoterapie pentru reeducarea controlului postural la pacienții post AVC. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2008, no. 5, p. 119-124.
260. Buciațchii C., Băbălău AM., Pascal O. Actualități în problema diagnosticului și recuperării sindromului de neglijare hemispațială la bolnavii cu accident vascular cerebral. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2013, no. 2, p. 31-34.
261. Băbălău AM., Buciațchii C., Pascal O. Particularitățile clinice și de recuperare ale sindromului de neglijare hemispațială în asociere cu hemianopsie omonimă la pacienții cu AVC: Revista literaturii și prezentare de caz clinic. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2013, no. 3, p. 587-591.
262. Cojocari D., Agapii L., Pascal O. Elaborarea principiilor metodice pentru structurizarea tehnicilor de biofeedback la persoanele după accident vascular cerebral în baza studiului stabilografic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2013, no. 2, p. 66-69.
263. Pascal O. Particularitățile controlului voluntar al posturii la pacienții cu hemipareză post-AVC. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2008, no. 3, p. 382-387.
264. Agapii E., Perjesco L., Pascal O. et al. Aspecte teoretico-metodice privind transferul funcțional în kinetoterapie pentru recuperarea controlului postural la pacienți după accident vascular cerebral. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2006, no. 4, p. 75-78.
265. Cojocari D., Agapii E., Pascal O. Modelul metodologic de onsușire de către persoanele care au suportat avc a acțiunilor psihomotoare, prin tehnici de biofeedback stabilografic. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2011, no. 1, p. 237-241.
266. Pascal O. Dezvoltarea asistenței de reabilitare neurologică în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2009, no. 3, p. 8-11.
267. Zapuhlíh G., Ivanov M., Galearschi V. et al. Ultrasound integrated neuronavigation – a standard tool for planning and guidance in the neurosurgery. Curierul Medical. 2014, no. 2, p. 3-6.
268. Vespa P., McArthur D., Miller C. et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. Neurocrit. Care. 2005, vol. 2, no. 3, p. 274-281.

269. Rohde V., Uzma N., Rohde I. et al. Fibrinolytic therapy versus craniotomy for anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009, vol. 111, no. 6, p. 518-522.
270. Flaherty M., Woo D., Haverbusch M. et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2005, vol. 36, no. 5, p. 934-937.
271. Nilsson O., Lindgren A., Stahl N. et al. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000, vol. 69, no. 5, p. 601-607.
272. Mendelow A.D. Surgical Craniotomy for Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci.* 2015, vol. 37, p. 148-154. doi: 10.1159/000437119. .
273. Kim J.H., Cho T.G., Moon J.G. et al. Stereotactic Hematoma Removal of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage through Parietal Approach. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015, vol. 58, no. 4, p. 373-378.
274. Murthy S.B., Moradiya Y., Hanley D.F. et al. Palliative Care Utilization in Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage in the United States. *Crit Care Med.* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
275. Samarasekera N., Smith C., Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012, vol. 83, no. 3, p. 275-281.
276. Oide T., Takahashi H., Yutani C. et al. Relationship between lobar intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological study of 64 Japanese patients. *Amyloid.* 2003, vol. 10, no. 3, p. 136-143.
277. Ritter M.A., Droste D.W., Hegedüs K. et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. vol. 64, no. 7, p. 1233-1237.

ANEXE

Anexa 1. Brevete de invenție





REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 795

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Cateter ghidat**

Titulari: **TIMIRGAZ Valerii, MD; CONDREA Eugeniu, MD**

Data depozit: 2014.01.16

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General


CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 824

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

**Titlul: Dispozitiv pentru determinarea abordului
craniotomic**

Titulari: TIMIRGAZ Valerii, MD; CONDREA Eugeniu, MD

Data depozit: 2013.11.06

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte
integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4/11.2011

Se acordă domnului (nei)

Timirgoz Valeriu, Condrea Eugen, Bodiș Adrian
Arion Marian, Parfianu Valeriu

Pentru inovația cu titlul:

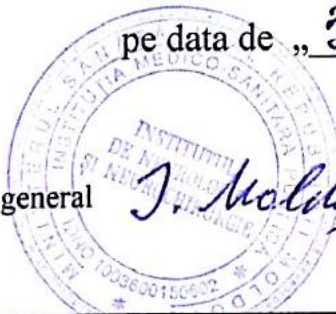
Planificarea preparatorie prin modelare 3D
în cadrul puncției hematoamelor
intracerebrale corticalizate

Inovația a fost înregistrată
pe data de „30” noiembrie 20 11

Director general

J. Moldovanu

Ion Moldovanu





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
IMSP INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5/11.2011

Se acordă domnului (nei)

Timirgax Valeriu, Condrea Eugeniu
Bodiu Adrian, Parfaniș Valeriu

Pentru inovația cu titlul:

Punctia aspirativa hematoamelor intracerebrale
spontane corticalizate cu aplicarea
fibrinolizei locale

Inovația a fost înregistrată
pe data de „30” noiembrie 2011

Director general

J. Moldovanu

Ion Moldovanu

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, Condrea Eugeniu, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

CONDREA Eugeniu

CV AL AUTORULUI

Eugeniu Condrea

Medic specialist neurochirurg, Cercetător științific
Laboratorul Neurochirurgie, Anestezie și Reanimare
IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Str. Korolenco 2, MD 2028, or. Chișinău, Republica Moldova
Tel: +(373) 69 165 556
E-mail: Condrea.Eugeniu@gmail.com

Activitate profesională

- 2010 – prezent** - Medic specialist neurochirurg, Cercetător științific, Laboratorul Neurochirurgie Anestezie și Reanimare a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova
- 2006 – 2010** - Șef secție, Neurochirurgie Pediatrică, IMSP Spitalul Clinic Municipal Pentru Copii "V. Ignatenco", Chișinău, Republica Moldova
- 2005 – 2006** - Medic specialist neurochirurg, secția Neurochirurgie Pediatrică, IMSP Spitalul Clinic Municipal Pentru Copii "V. Ignatenco", Chișinău, Republica Moldova
- 2004** - Medic specialist neurochirurg, Secția Neurochirurgie N1, Centrul Național Științifico-practic de Medicină de Urgență, Chișinău, Moldova

Specializări și calificări

- **2016** - Stagiul clinic de specializare în Neurochirurgie (09.2016 – 03.2017), The OWL University (Hochschule Ostwestfalen-Lippe), Lemgo, Germania
- **2013** - Stagiul clinic de specializare în Neurochirurgie, Institutul de Neurologie, Universitatea Marmara (Institute of Neurological Science, Marmara University), Istanbul, Turcia
- **2010** - Stagiul clinic de specializare în Neurochirurgie, Universitatea din Viena (The Medical University of Vienna, Vienna General Hospital Vienna / AKH), Viena, Austria
- **2010** - Stagiul clinic de specializare în Neurochirurgie, Centrul Național Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie, Minsk, Belarus
- **2002** - Stagiul clinic de specializare în Neurochirurgie (02.2012 – 08.2012), Universitatea Johann Wolfgang Goethe, Frankfurt am Main (*Goethe-Universität Frankfurt am Main*), Frankfurt pe Main, Germania

Studii și formare profesională

- 1999 – 2004** - Medic Rezident Neurochirurg, Catedra de Neurochirurgie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova. Diploma de absolvire seria AL N001152
- 1998 – 1999** - Medic Rezident, Catedra de Terapie Generală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.
- 1992 – 1998** - Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova. Diploma de absolvire seria AS N002064
- 1982 - 1992** - Liceul teoretic Român-Francez "Gheorghe Asachi", Chișinău, Moldova.

Domenii de activitate științifică

Tratamentul chirurgical al ictusului hemoragic; corijarea chirurgicală a ictusului ischemic; operații reconstructive al vaselor extracraniene; utilizarea laserului în neurochirurgie; biopsia stereotactică a tumorilor intracerebrale

Brevete de invenții

- Brevet de invenție Nr. 795 din 16.01.2014. Eliberat în temeiul legii nr. 50 / 2008 privind protecția invențiilor.
Titlul: **Cateter ghidat**. Titulari: Timirgaz Valeriu, Condrea Eugeniu
- Brevet de invenție Nr. 824 din 06.11.2013. Eliberat în temeiul legii nr. 50 / 2008 privind protecția invențiilor.
Titlul: **Dispozitiv pentru determinarea abordului craniotomic**. Titulari: Timirgaz Valeriu, Condrea Eugeniu

Certificate de inovator

- Planificarea preoperatorie prin modelare 3D în cadrul puncției hematoamelor intracerebrale corticalizate. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Marian A., Parpauț V. Certificat de inovator nr. 4 din 30.11.2011.
- Puncția aspirația hematoamelor intracerebrale spontane corticalizate cu aplicarea fibrinolizei locale. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V. Certificat de inovator nr 5 din 30.11.2011.
- Precondiționarea ischemică precoce în endarterectomiile carotidiene. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V. Certificat de inovator nr 6 din 30.11.2011.
- Postcondiționarea ischemică în Endarterectomiile Carotidiene. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V., Gavriiliuc M. Certificat de inovator nr 7 din 30.11.2011.

Implementări științifice

- Biopsia stereotactică a tumorilor cerebrale de localizare profundă în cadrul Leksell. **Condrea E.** Act de implementare Nr 5 din 22.03.2012.
- Puncția aspirația hematoamelor talamice cu ajutorul sistemului de neuronavigare Sonowand. **Condrea E.** Act de implementare Nr.6 din 22.03.2012
- Planificarea preoperatorie prin modelare 3D în cadrul puncției hematoamelor intracerebrale corticalizate. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Marian A., Parpauț V. Act de implementare Nr.8 din 30.11.2011
- Puncția aspirația hematoamelor intracerebrale spontane corticalizate cu aplicarea fibrinolizei locale. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V. Act de implementare Nr.9 din 30.11.2011
- Precondiționarea ischemică precoce în endarterectomiile carotidiene. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V. Act de implementare Nr.10 din 30.11.2011
- Postcondiționarea ischemică în endarterectomiile carotidiene. Autorii: Bodiu Au., Timirgaz V., Bodiu A., **Condrea E.**, Parpauț V., Gavriiliuc M. Act de implementare Nr.11 din 30.11.2011

Proiecte științifice desfășurate

- **Abordarea multidisciplinară a maladiilor neurooncologice în baza diversității morfologice și agresivității biologice prin aplicarea tehnicilor chirurgicale minimal invazive** (cifrul proiectului 15.817.04.49A).
Conducător de proiect: Timirgaz Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.
Perioada desfășurării - în desfășurare
- **Cercetarea fenomenului de recuperare, inițiat prin corijarea neurochirurgicală a circuitului sanguin magistral, la bolnavul cu AVC ischemic constituit** (cifrul proiectului 11.817.09.24A).
Conducător de proiect: Timirgaz Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.
Perioada desfășurării 2011-2014
- **Implementarea tehnologiilor laser în chirurgia tumorilor cerebrale** (cifrul proiectului 13.824.19.182T).
Conducător de proiect: Timirgaz Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.
Perioada desfășurării 2013
- **Implementarea tehnologiilor mini-invazive performante în tratamentul microchirurgical al maladiilor degenerative ale coloanei vertebrale** (cifrul proiectului 11.824.09.149T).
Conducător de proiect: Bodiu Aureliu, doctor în științe medicale.
Perioada desfășurării 2011-2012
- **Tratamentul microneurochirurgical al pacienților cu patologie vasculară cerebrală** (cifrul proiectului 06.420.051F).
Conducător de proiect: Zapuhlîh Grigore, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.
Perioada desfășurării 2006-2010

Lista principalelor publicații

1. **Condrea E**, Timirgaz V, Groppa S, Codreanu I, Rotaru N. Local fibrinolysis in spontaneous supratentorial hematomas: comparison with surgical and medical treatment. *Interventional Neurology*. 2016, vol. 5, no. 3-4, p.165-173. (ISSN: 1664-9737).
2. Rotaru N, Crivcheanshii M, Punga J, **Condrea E**, Codreanu I. Hypoglossal neurinoma of the carotid space segment. *International Journal of Medical & Clinical Imaging*. 2016, no. 1, p, 1-2. (http://www.scitcentral.com/article.php?journal=42&article=93&article_title=Hypoglossal%20Neurinoma%20Of%20The%20Carotid%20Space%20Segment#tabs2)
3. **Condrea E**, Lisii D, Timirgaz V, Codreanu I, Rotaru N. Latent spinal epidural abscess revealed 4 months after esophageal perforation. *The Spine Journal*. 2014 vol. 14, no.12, p. 3054-3055 (ISSN: 1529-9430).
4. **Condrea E**, Timirgaz V, Rotaru N, Groppa S. Spontaneous intracerebral supratentorial hemorrhage: general aspects and updates in surgical treatment. *Curierul Medical*. 2016, vol. 59, no. 1, p. 41-52 (ISSN 1857-0666)

5. Timirgaz V, **Condrea E**, Cauia A, Safta R. Ablația chirurgicală a gliomelor cerebrale cu utilizarea tehnologiei Laser. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 2015, vol. 47, no. 2, p. 251-254 (ISSN 1857-0011)
6. **Condrea E**. Minimally Invasive surgery of spontaneous intracerebral hemorrhage using local fibrinolysis. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013, vol. 48, suppliment nr. 3, p. 61 (ISSN 0041-6940)
7. Sibgatulina D, Safta R, Timirgaz V, Gherman I, **Condrea E**. Современные направления в диагностике и лечении осложненной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга (Aspecte contemporane în diagnosticul și tratamentul traumatismului vertebromedular mielic cervical). *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 38, no. 2, p. 171-178 (ISSN 1857-0011)
8. **Condrea E**. Tratamentul conservativ versus tratamentul chirurgical în cazul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 38, no. 2, p.150-155 (ISSN 1857-0011)
9. **Condrea E**, Timirgaz V, Safta R. Transsphenoidal surgery in complex treatment of pituitary adenomas. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013, vol. 48, suppliment nr. 3, p. 170-173 (ISSN 0041-6940)
10. **Condrea E**. Rolul chirurgiei minim invazive în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 38, no. 2, p. 127-132 (ISSN 1857-0011)
11. Safta R, Sibgatullina D, **Condrea E**. Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in adults. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013;48, suppliment nr. 3, p. 165-169 (ISSN 0041-6940)
12. **Condrea E**, Timirgaz V. Opțiuni în tratamentul chirurgical al ictusului ischemic cerebral. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, vol. 29, no. 1, p. 199-204 (ISSN 1857-0011)
13. **Condrea E**, Timirgaz V. Fibrinoliza locală: Revista literaturii și cazuri clinice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, vol. 29, no. 1, p. 204-208 (ISSN 1857-0011)
14. **Condrea E**. Abordul trans-sfenoidal în tratamentul complex al adenomului pituitar (Transsphenoidal surgery in complex treatment of pituitary adenoma). *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, vol. 11, no. 4, p. 152-156 (ISSN 1857-1719)
15. **Condrea E**. Cefaleea ca manifestare clinică a adenoamelor hipofizare. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, vol. 11, no. 4, p. 146-152 (ISSN 1857-1719)
16. Cerempei L, Cojocar V, Covalschi T, Badan L, Mătrăgună N, **Condrea E**. Caz clinic de hipertensiune arterială secundară malignă. *Buletin de Perinatologie*. 2009, vol. 43, no.3, p. 193-199 (ISSN 1810-5289)
17. Condrea S, **Condrea E**. Aspectele clinico computer tomografice ale adenoamelor hipofizare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2007, vol. 14, no. 5, p. 249-252 (ISSN 1857-0011)

Capitole carte

1. Natalia Rotaru, Valerii Pripa, Janna Punga, **Eugeniu Condrea**, Victoria Seu, Otilia Frumusachi, Maxim Crivcheanshii, Ion Codreanu, Hongming Zhuang, Abass Alavi. Nuclear Medicine Imaging for Evaluation of Low Back Pain. *Neuroimaging*. 2016. SM Online Publishers LLC, Dover, DE, USA

Abstracte publicate și prezentări științifice

1. Safta R, **Condrea E**, Sibgatullina D, Safta R, Timirgaz V. *Minimally invasive surgery of spontaneous intracerebral hemorrhage using local fibrinolysis*, Abstract book of 5th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies, p. 145 (P0953), September 8-12, 2015, Rome, Italy
2. **Condrea E**, Safta R, Timirgaz V. *Spontaneous intracerebral hemorrhage. Selection criteria for minimally invasive surgical treatment using local fibrinolysis*. Abstract book of 10th Asian Congress of Neurological Surgeons, EP-152, 9-12 September 2014, Astana, Kazakhstan
3. Safta R, Sibgatullina D, **Condrea E**, Timirgaz V, Zapuhlih G. *Transsphenoidal surgery in complex treatment of pituitary adenomas*. Abstract book of 10th Asian Congress of Neurological Surgeons, EP-032, 9-12 September 2014, Astana, Kazakhstan
4. Safta R, Sibgatullina D, **Condrea E**, Timirgaz V. *Surgical treatment options for pituitary macroadenomas: endonasal transsphenoidal and supraorbital eyebrow approaches*. Abstract book of 10th Asian Congress of Neurological Surgeons, EP-031, 9-12 September 2014, Astana, Kazakhstan
5. **Condrea E**, Safta R, Timirgaz V, Sibgatullina D, Bodi A. *Local fibrinolysis for spontaneous intracerebral hemorrhage*. Abstract book of 15th World Congress of Neurosurgery, FA 2900, September 8-13, 2013, Seoul, Korea
6. Sibgatullina D, Safta R, **Condrea E**. *Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in adults*. Abstract book of 15th World Congress of Neurosurgery, FA 2899, September 8-13, Seoul, Korea
7. Safta R, Sibgatullina D, **Condrea E**. *Endoscopic management of colloid cyst of the third ventricle*. Abstract book of 15th World Congress of Neurosurgery, FA 2898, September 8-13, 2013 Seoul, Korea
8. Safta R, Sibgatullina D, **Condrea E**. *Transsphenoidal surgery in complex treatment of pituitary adenomas*. Abstract book of 8th Black Sea Neurosurgical Congress, p. 71, November 8-10, 2013, Tbilisi, Georgia
9. **Condrea E**. *Hematumul spontan intracerebral. Opțiuni de tratament neurochirurgicale*. Seminarul zonal cu genericul "Actualități în neurologie și neurochirurgie. Asistența medicală specializată la etapa prespitalicească", 25 octombrie 2013, Comrat, Republica Moldova
10. **Condrea E**, Timirgaz V. *Fibrinoliza în neurochirurgie: domenii de aplicare*. Prezentare în cadrul manifestării științifice naționale MOLDMEDIZINE and MOLDDENT, 2013, Chișinău, Republica Moldova
11. Sibgatullina D, **Condrea E**, Timirgaz V, Safta R. *Transsphenoidal surgery in complex treatment of pituitary adenomas*. Abstract book of the "Evidence Based Multidisciplinary Neurooncology Symposium", p. 63, 2013, Istanbul, Turkey

12. Dumbravanu V, Sibgatullina D, Safta R, Timirgaz V, **Condrea E**. *Advanced methods in the diagnosis and treatment of cervical compression due to vertebral hemangioma*. Abstract book of the "Evidence Based Multidisciplinary Neurooncology Symposium", p. 64, 2013, Istanbul, Turkey
13. **Condrea E**. *Hemoragia intracerebrală spontană. Aspecte contemporane în tratamentul chirurgical*. Prezentare în cadrul manifestării științifice Iași-Chișinău, 2013, Chișinău, Republica Moldova
14. **Condrea E**. *Hematoame intracerebrale spontane. Aspecte contemporane de diagnostic*. Prezentare în cadrul manifestării științifice naționale MOLDMEDIZINE and MOLDDENT, 2012, Chișinău, Republica Moldova
15. Timirgaz V, **Condrea E**, Safta R, Sibgatullina D, Bodiou A. *Local fibrinolysis of spontaneous intracerebral hemorrhage*. Abstract Book of 5th International Cerebro-vascular and Skull Base Workshop and 3rd Kyiv Skull Base Workshop, p. 58, 2012, Kiev, Ucraina
16. Safta R, Sibgatullina D, Bodiou A, Timirgaz V, **Condrea E**, Zapuhlii G. *Endoscopic management of colloid cyst of the third ventricle*. Abstract Book of 9th Asian Congress of Neurological Surgeons. p. 310, 2012, Istanbul, Turkey
17. Safta R, Zapuhlii G, Timirgaz V, Bodiou A, **Condrea E**, Sibgatullina D. *Endoscopic treatment of hydrocephalus secondary to intracranial tumors*. Abstract Book of 9th Asian Congress of Neurological Surgeons. p. 198, 2012, Istanbul, Turkey
18. **Condrea E**, Timirgaz V. *Fibrinoliza locala în cadrul tratamentului hemoragiilor intracerebrale spontane supratentoriale*. Materialele Conferinței științifico-practice consacrată aniversării a 140 ani de la fondarea Spitalului Clinic Municipal Bălți "Actualități în acordarea asistenței medicale", p. 39-41, 2012, Bălți, Republica Moldova
19. **Condrea E**, Timirgaz V. *Opțiunile tratamentului chirurgical al ictusului ischemic*. Prezentare în cadrul manifestării științifice Iași-Chișinău, 2011, Chișinău, Republica Moldova
20. **Condrea E**. *Cefaleea ca manifestare clinică primară în adenoma hipofizar*. Prezentare în cadrul manifestării științifice naționale MOLDMEDIZINE and MOLDDENT, 2010, Chișinău, Republica Moldova
21. Zapuhlii G, **Condrea E**. *Our policy in pituitary adenoma surgery. Transcranial versus transsphenoidal approach*. Materialele Cursului internațional de instruire neurochirurgicală, 06.2010, Kiev, Ucraina.
22. Safta R, **Condrea E**, Moraru V, Zapuhlii G, Gumeniuc A. *The endoscopic inspection method in surgical treatment of late subdural hematomas*. Materialele Conferinței Internaționale ICRAN. 28 iunie 2010, Sanct Petersburg, Rusia

Manifestări științifice internaționale

- 5th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies, September 8-12, 2015, Rome, Italy
- 10th Asian Congress of Neurological Surgeons, 9-12 September 2014, Astana, Kazakhstan
- 15th World Congress of Neurosurgery, 8-13 September 2013, Seoul, Korea
- Evidence Based Multidisciplinary Neurooncology Symposium", 1-3 November 2013, Istanbul, Turkey

- 8th Black Sea Neurosurgical Congress, November 8-10, 2013, Tbilisi, Georgia
- 9th Asian Congress of Neurological Surgeons. 2-5 September 2012, Istanbul, Turkey
- 5th International Cerebrovascular and Skull Base Workshop and 3rd Kyiv Skull Base Workshop, 6-8 September 2012, Kiev, Ukraine
- Conferința Internațională consacrată gamma-tehnologiilor în neurochirurgie, 29.11.2011 – 02.12.2011, Istanbul, Turcia
- Conferința internațională cu genericul „Carpathian Skull Base Conference”, 22-26 februarie 2011, Iaremcea, Ucraina
- Seminar de radiochirurgie stereotactică a proceselor expansive, 16-18 noiembrie 2011, Moscova, Rusia
- Conferința Internațională ICRAN, 28 iunie 2010, Sanct Petersburg, Rusia
- International workshop on skull base surgery, 13-14 June 2010, Kiev, Ukraine