

Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта

© А.Т. ХАЙРУЛЛИН¹, М.А. КУТЛУБАЕВ², А.Р. РАХМАТУЛЛИН², Г.Ш. САФУАНОВА²

¹ГБУЗ РБ «Дюртюлинская центральная районная больница», Дюртюли, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Проанализировать связь между лабораторными показателями крови в острейшем периоде геморрагического инсульта и его неблагоприятным исходом в течение 90 дней.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 122 случаев геморрагического инсульта, поступивших в Дюртюлинскую центральную районную больницу с 2015 по 2020 гг. Был проведен сравнительный анализ лабораторных параметров пациентов с различными исходами. Для выявления независимых предикторов летального исхода был использован логистический регрессионный анализ.

Результаты. Летальный исход в течение 90 дней после геморрагического инсульта наблюдался в 16 (13%) случаях. У данной группы пациентов были достоверно ниже показатели количества эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов, протромбиновый индекс, выше — количество лейкоцитов, показатель нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NEU/LYM) и международное нормализованное отношение ($p < 0,05$). Возраст, тяжесть инсульта по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), уровень гемоглобина, показатель NEU/LYM оказались независимыми предикторами летального исхода после геморрагического инсульта по данным мультивариантного анализа.

Заключение. Стандартные лабораторные исследования могут рассматриваться как предикторы негативного исхода геморрагического инсульта.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, лабораторные исследования, гемоглобин, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, воспаление, исходы.

Информация об авторах:

Хайруллин А.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-6702-853X>

Кутлубаев М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Рахматуллин А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>

Сафуанова Г.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>

Автор, ответственный за переписку: Кутлубаев М.А. — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Как цитировать:

Хайруллин А.Т., Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р., Сафуанова Г.Ш. Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3 вып. 2):17–21.

<https://doi.org/10.17116/jnevro202212203217>

Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome in hemorrhagic stroke

© А.Т. KHAYRULLIN¹, М.А. KUTLUBAEV², А.Р. RAKHMATULLIN², G.S. SAFUANOVA²

¹Dyurtyuli Central District Hospital, Dyurtyuli, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Objective. The study was to analyze the relationship laboratory parameters of the blood in acute phase of hemorrhagic stroke and its unfavorable outcomes within 90 days.

Material and methods. We performed retrospective analysis of 122 patients with hemorrhagic stroke from Dyurtyuli district hospital between 2015 and 2020. The laboratory parameters in patients with favorable and unfavorable outcomes were compared. Multivariate analysis was performed to identify the independent predictors of death after hemorrhagic stroke.

Results. Death within 90 days after hemorrhagic stroke was registered in 16 cases (13%). In this group of patients the count of RBC, lymphocytes, prothrombin index, hemoglobin level were lower, count of WBC, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and INR were higher ($p < 0.05$). Patients' age, stroke severity according to NIHSS, hemoglobin level, NLR were the independent predictors of death in patients with hemorrhagic stroke according to multivariate analysis.

Conclusion. Standard laboratory analyses can predict the outcome of hemorrhagic stroke.

Keywords: hemorrhagic stroke, laboratory analyses, hemoglobin, neutrophil-lymphocyte ratio, inflammation, outcomes.

Information about the authors:

Khayrullin A.T. — <https://orcid.org/0000-0002-6702-853X>

Kutlubaev M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Rakhmatullin A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8342-3943>

Safuanova G.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>

Corresponding author: Kutlubaev M.A. — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

To cite this article:

Khayrullin AT, Kutlubaev MA, Rakhmatullin AR, Safuanova GS. Clinical and laboratory predictors of unfavorable outcome in hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3 вып 2):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203217>

Геморрагические инсульты составляют примерно 15–20% от общего числа острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Они отличаются высокой частотой неблагоприятных исходов и представляют серьезную медико-социальную проблему. Значительная смертность у пациентов с геморрагическим инсультом связана с постепенным увеличением размеров гематомы в острейшем периоде, вторичным повреждением ткани и выраженным отеком мозга [1, 2].

Важным механизмом вторичного повреждения головного мозга при геморрагическом инсульте является нейровоспаление. Классические показатели системной воспалительной реакции включают в себя количество лейкоцитов и их субпопуляций в клиническом анализе крови. Однако в настоящее время предложен ряд более чувствительных лабораторных маркеров, в частности различные клеточные отношения: нейтрофильно-лимфоцитарное (NEU/LYM), тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLT/LYM), лимфоцитарно-моноцитарное, а также системный иммуновоспалительный индекс (NEU*PLT/LYM) [3].

Негативное влияние на исход геморрагического инсульта могут оказывать явления гипокоагуляции, анемия, различные дисметаболические нарушения. Однако роль конкретных факторов в развитии неблагоприятного исхода геморрагического инсульта требует уточнения [3].

Определение многих современных лабораторных предикторов исхода геморрагического инсульта требует значительных ресурсов, поэтому с трудом внедряется в повседневную клиническую практику. В то же время стандартные лабораторные показатели клинического, биохимического, коагулологического исследований крови могут отражать различные аспекты патогенеза геморрагического инсульта (нейровоспаление, гипокоагуляция, метаболические расстройства) и использоваться в качестве предикторов его тяжелого течения [4]. Выявление предикторов из числа показателей стандартных лабораторных исследований позволит уже в первые часы после развития геморрагического инсульта без дополнительных финансовых затрат выделить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода и разработать более персонализированные подходы к их лечению.

Цель исследования — проанализировать связь между лабораторными показателями крови в острейшем периоде геморрагического инсульта и его неблагоприятным исходом в течение 90 дней.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ пациентов с нетравматическими внутримозговыми гематомами, которые поступили в Дюртюлинскую центральную районную боль-

ницу Республики Башкортостан в период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. В названную медицинскую организацию маршрутизируются все случаи ОНМК из 2 муниципальных районов с общей численностью населения около 93 000 человек, т.е. по сути данное исследование может рассматриваться как близкое к популяционному. *Критерии не включения:* субарахноидальные кровоизлияния без паренхиматозного компонента, а также кровоизлияния вследствие разрыва артериовенозных мальформаций аномалий и приема антикоагулянтов.

Диагноз инсульта устанавливали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [5]. Диагноз подтверждался методом компьютерной томографии головного мозга. В течение первых минут поступления в стационар пациентам проводился забор крови для клинического, биохимического и коагулологического исследований. Рассчитывались маркеры воспаления — NEU/LYM, PLT/LYM, NEU*PLT/LYM, а также показатель функционального статуса тромбоцитарной системы — отношение среднего объема тромбоцита к количеству тромбоцитов (MPV/PLT) [6].

Дополнительно регистрировались демографические показатели (пол, возраст), тяжесть неврологического дефицита по Шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), степень ограничения функциональных возможностей — по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) [7, 8]. В течение 90 дней после развития геморрагического инсульта проводилось активное наблюдение за пациентом, регистрировались летальные исходы.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (возраст и тяжесть инсульта по NIHSS), среднего значения и 95% доверительного интервала — ДИ (лабораторные показатели) и в виде медианы и межквартильного размаха (mRS). В анализе преимущественно использовались методы непараметрической статистики. Клинические и лабораторные показатели сравнивали с помощью теста Манна—Уитни. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Для выявления независимых предикторов летального исхода геморрагического инсульта был проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Зависимой переменной было развитие летального исхода. Независимые переменные выбирали из числа переменных, значения которых статистически значимо отличались у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом по результатам унивариантного сравнительного анализа. При необходимости проводилась нормализация данных. Если между двумя параме-

трами имелась выраженная корреляционная связь (коллинеарность), в модель включали только один параметр, на усмотрение исследователя.

Результаты

За период с 2015 по 2020 г. в Дюртюлинскую ЦРБ поступили 122 пациента с геморрагическим инсультом, из них 64 мужчины, 58 женщин. Средний возраст составил $65,98 \pm 11,16$ года. В основном в выборке были представлены тяжелые инсульты со средним показателем по шкале NIHSS $15,42 \pm 9,28$ балла, медиана по mRS составила 4 (2). Гематома располагалась в мозжечке в 5 (4,1%) случаях; в ствол — в 4 (3,3%); в правом полушарии — в 51 (41,8%); в левом полушарии — в 62 (50,8%). Из 122 пациентов летальный исход наблюдался в 16 (13%) случаях, 5 случаев — в течение 30 дней и 11 — в период с 31-го по 90-й день с момента ОНМК. Пациенты с летальным исходом в течение 90 дней после геморрагического инсульта были старше, у них отмечался более выраженный неврологический дефицит при поступлении.

Сравнительный анализ лабораторных показателей выявил снижение количества эритроцитов, гемоглобина, лим-

фоцитов, повышение количества лейкоцитов в периферической крови и показателя NEU/LYM ($p < 0,05$) у пациентов с неблагоприятным исходом геморрагического инсульта. NEU*PLT/LYM был в 1,85 раз выше в названной группе пациентов, однако показатель не достиг статистической достоверности.

Оба показателя коагулограммы, определяемые в приемном отделении стационара, достоверно отличались у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами в течение 90 дней после геморрагического инсульта. У последних отмечались явления относительной гипокоагуляции (табл. 1).

Для выявления независимых клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного исхода геморрагического инсульта был проведен логистический регрессионный анализ. В модель были включены такие параметры, как возраст, тяжесть инсульта по NIHSS, уровень гемоглобина, NEU/LYM, протромбиновый индекс (ПТИ). Все показатели, за исключением последнего, оказались достоверными предикторами развития летального исхода (табл. 2). Данная регрессионная модель объясняла 42% вариативности летального исхода после геморрагического инсульта.

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа клинико-демографических и лабораторных показателей у пациентов с различными исходами геморрагического инсульта

Table 1. Results of the comparative analysis of clinical, demographic and laboratory parameters in the patients with different outcomes after hemorrhagic stroke

Показатель	Пациенты с неблагоприятным исходом	Пациенты с благоприятным исходом	<i>p</i>
Клинико-демографические показатели			
возраст, годы	$75 \pm 7,2$	$64,6 \pm 11,04$	0,0001*
тяжесть инсульта по NIHSS, баллы	$21,81 \pm 10,2$	$14,45 \pm 8,7$	0,005*
функциональные возможности по mRS, баллы	5 (1)	4 (1)	0,001*
Клинический анализ крови			
эритроциты, млн/мкл	4,1 (3,8—4,5)	4,5 (4,4—4,7)	0,019*
гемоглобин, г/л	111,4 (73,2—149,6)	129,9 (120,8—139,1)	0,002*
лейкоциты, тыс/мкл	13,6 (7,5—19,6)	9,3 (8—10,7)	0,01*
нейтрофилы, тыс/мкл	8,6 (3,8—13,5)	5,2 (4,3—6,2)	0,127
лимфоциты, тыс/мкл	9,7 (5,6—13,67)	16,7 (14,17—19,21)	0,026*
тромбоциты, тыс/мкл	213 (142—283)	207 (176—238)	0,120
СОЭ, мм/ч	11,13 (4,11—18,14)	16,03 (11,41—20,65)	0,474
Клеточные соотношения			
NEU/LYM	4 (0,9—7,1)	2,9 (1,9—3,9)	0,04*
NEU*PLT/LYM	1036 (87—2161)	559 (409—709)	0,262
PLT/LYM	120 (30—210)	103 (85—120)	0,464
MPV/PLT	0,045 (0,028—0,06)	0,049 (0,04—0,05)	0,09
Биохимический анализ крови			
общий белок, г/л	67,5 (58,8—76,2)	67,7 (65,4—70)	0,248
креатинин, мкмоль/л	89,3 (48,5—130)	82,6 (73,1—92)	0,649
мочевина, ммоль/л	7 (3,5—10,5)	6,8 (5,6—8,0)	0,679
аланинаминотрансфераза, Ед/л	27,3 (10,8—43,8)	24 (18,2—29,9)	0,514
аспартатаминотрансфераза, Ед/л	31 (18,2—29,9)	26,2 (21,5—30,8)	0,746
натрий, ммоль/л	138 (132—143)	140 (139—142)	0,393
калий, ммоль/л	3,9 (3,4—4,4)	3,9 (3,7—4,1)	0,982
Коагулограмма			
ПТИ, %	73 (58,4—89,2)	79,7 (75,2—84,2)	0,022*
МНО	1,5 (1,0—1,9)	1,2 (1,1—1,3)	0,039*

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$); СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ПТИ — протромбиновый индекс; МНО — международное нормализованное отношение.

Note. * — differences are statistically significant ($p < 0,05$); СОЭ — erythrocytes sedimentation rate; ПТИ — prothrombin index; МНО — international normalized ratio.

Таблица 2. Результаты логистического регрессионного анализа

Table 2. Results of the logistic regression analysis

Переменная	Коэффициент бета	Стандартная ошибка	p
Возраст	0,111	0,039	0,05*
Тяжесть инсульта по NIHSS	0,94	0,038	0,014*
Гемоглобин	0,028	0,028	0,023*
NEU/LYM	0,192	0,1	0,05*
ПТИ	0,022	0,022	0,318
Константа	6,528	3,946	0,095

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$); R^2 (показатель Нейджелкерка, определяющий часть дисперсии, объяснимую с помощью логистической регрессии) = 0,423 (42,3%)

Note. * — differences are statistically significant ($p < 0,05$); R^2 (Nagelkerke values provide an indication of the amount of variation in the dependent variable explained by the model) = 0.423 (42.3%)

Обсуждение

Полученные нами данные продемонстрировали, что стандартные лабораторные показатели могут служить достоверными предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с геморрагическим инсультом. У пациентов с летальным исходом в течение 90 дней после геморрагического инсульта отмечались сравнительно более высокие показатели количества лейкоцитов, NEU/LYM и относительно низкое количество лимфоцитов. Данные маркеры, вероятно, отражают интенсивность нейровоспаления, которое играет важную роль во всех фазах развития гематомы: в ее формировании, прогрессировании и регрессе. С первых часов развития геморрагического инсульта нейтрофилы начинают проникать в очаг кровоизлияния, выделяя протеолитические ферменты и медиаторы воспаления, тем самым усиливая свободнорадикальное окисление, повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера и усугубляя отек мозга. Это в свою очередь приводит к увеличению объема гематомы и ухудшению прогноза заболевания. Пик данного процесса приходится на 1—3-е сутки инсульта, после чего количество нейтрофилов быстро снижается [9].

С другой стороны, развитие инсульта сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В результате в крови повышается содержание катехоламинов и глюкокортикостероидов, которые оказывают системный иммуносупрессивный эффект, в том числе за счет функциональной инактивации и апоптоза лимфоцитов в периферической крови [10, 11].

NEU/LYM рассматривается как один из достоверных лабораторных предикторов неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Метаанализ 41 исследования с данными 27 000 пациентов с ОНМК показал, что повышение данного отношения является независимым предиктором летального исхода после ишемического (ОШ=1,12, 95% ДИ 1,07—1,16) и геморрагического (ОШ=1,23, 95% ДИ 1,09—1,39) инсультов. Этот показатель связан с худшим восстановлением неврологического дефицита после ишемического (ОШ=1,29, 95% ДИ 1,16—1,44) и геморрагического (ОШ=1,11, 95% ДИ 1,03—1,20) инсультов, а также с повышенным риском развития геморрагической трансформации (ОШ=1,15, 95% ДИ 1,08—1,23) [9].

По результатам нашего исследования, отношение NEU/LYM было одним из независимых предикторов летального исхода после геморрагического инсульта. Другие показатели клеточных отношений в данной работе не достигли статистической значимости, однако в предыдущих исследо-

ваниях они также продемонстрировали прогностическую значимость. Вероятно, это связано с большей выборкой пациентов в других исследованиях [9, 10].

Низкий уровень гемоглобина может играть негативную роль в течении геморрагического инсульта за счет нарушения транспортной функции крови, как это было показано в случае с травматическими гематомами и субарахноидальными кровоизлияниями [11]. Однако более вероятный механизм, лежащий в основе связи между анемией и ухудшением прогноза геморрагического инсульта, — коагулопатические изменения. У пациентов с анемией наблюдается нарушение процесса радиального транспорта тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. С другой стороны, учитывая, что эритроциты, связываясь с фибрином и тромбоцитами, участвуют в формировании тромба, снижение их количества может приводить к нарушению процессов гемостаза. Предположения о том, что снижение уровня гемоглобина при геморрагическом инсульте может быть связано с истечением крови в гематому, не подтвердилось. В ранее проведенных исследованиях не было выявлено связи между объемом кровоизлияния и степенью анемии [11, 12].

Снижение показателя ПТИ и, как следствие, повышение МНО, было связано с ухудшением прогноза геморрагического инсульта, вероятно, в результате недостаточной свертываемости крови и увеличения объема внутримозговой гематомы в динамике. Однако показатели коагулограммы, по данным логистического регрессионного анализа, не вошли в число независимых предикторов летального исхода геморрагического инсульта.

Заключение

Таким образом, стандартные лабораторные исследования могут играть роль предиктора негативного исхода геморрагического инсульта. Наибольшее внимание заслуживают маркеры воспаления и коагулопатии. Дальнейшие исследования должны уточнить роль лабораторных маркеров в прогнозировании исхода инсульта на больших выборках. При планировании клинических испытаний полученные данные могут использоваться для выделения пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода геморрагического инсульта. В данной группе пациентов целесообразно изучение эффективности гомеостатических препаратов, хирургического лечения, а также новых, например противовоспалительных, средств.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;10(8):4-10. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaia LV. [Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities]. *Zh Nevrol Psikiatr im. S.S. Korsakova*. 2007;107(8):4-10. (In Russ.).
3. Alex Matos Ribeiro J, Fernanda Garcia-Salazar L, Regina Saade-Pacheco C, Shirley Moreira Silva É, Garcia Oliveira S, Flávia Silveira A, Sanchez Garcia-Araújo A, Luiz Russo T. Prognostic molecular markers for motor recovery in acute hemorrhagic stroke: A systematic review. *Clin Chim Acta*. 2021;522:45-60. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.006>
4. Kakhki RD, Dehghanei M, ArefNezhad R, Motedayyen H. The Predicting Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105233. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233>
5. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-553.
6. Dettori P, Paliogiannis P, Pascale RM, Zinellu A, Mangoni AA, Pintus G. Blood Cell Count Indexes of Systemic Inflammation in Carotid Artery Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2021;27(18):2170-2179. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201222155630>
7. RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>
8. Spilker J, Kongable G, Barch C, Braimah J, Brattina P, Daley S, Donnarumma R, Rapp K, Sailor S. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *J Neurosci Nurs*. 1997;29(6):384-392. <https://doi.org/10.1097/01376517-199712000-00008>.
9. Song SY, Zhao XX, Rajah G, Hua C, Kang RJ, Han YP, Ding YC, Meng R. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:1032. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01032>
10. Li Y, Wen D, Cui W, Chen Y, Zhang F, Yuan M, Xiao H, Li H, Ma L, Hu X, You C. The Prognostic Value of the Acute Phase Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol*. 2021;12:628557. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.628557>
11. Roh DJ, Albers DJ, Magid-Bernstein J, Doyle K, Hod E, Eisenberger A, Murthy S, Witsch J, Park S, Agarwal S, Connolly ES, Elkind MSV, Claassen J. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2019;93:372-380. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007820>
12. Acosta JN, Leasure AC, Kuohn LR, Both CP, Petersen NH, Sansing LH, Matouk CC, Testai F, Langefeld CD, Woo D, Kamel H, Murthy SB, Qureshi A, Mayer SA, Sheth KN, Falcone GJ. Admission Hemoglobin Levels Are Associated With Functional Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2021;49(5):828-837. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004891>

Поступила 11.11.2021

Received 11.11.2021

Принята к печати 18.11.2021

Accepted 18.11.2021