

## PACIENTŲ, PATYRUSIŲ SPONTANINĘ INTRASMEGENINĘ KRAUJOSRUVĄ, PERIFERINIO KRAUJO LEUKOCITŲ SAŠAJA SU LIGOS BAIGTIMI

**Benas Kakta<sup>1</sup>, Lolita Grygalytė<sup>1</sup>, Tomas Tamošaitis<sup>2</sup>, Neringa Balčiūnienė<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurochirurgijos klinika,  
Neurochirurgijos intensyvios terapijos skyrius

**Raktažodžiai:** intrasmegeginė kraujosruva, leukocitozė, neutrofilai, neutrofilų ir limfocitų santykis.

### Santrauka

Tikslas. Įvertinti pacientų, patyrusių spontanine intrasmegeginę kraujosruvą (ISK), periferinio kraujo leukocitų ir jų populiacijų ryšį su ligos baigtimi.

Metodika. Atlikta retrospektyvinė 74 pacientų, gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Neurochirurgijos intensyvios terapijos skyriuje (NITS) 2018-2019 m. dėl patirtos spontaninės ISK, ligos istorijų analizė. Analizuoti tiriamųjų demografiniai rodikliai, periferinio kraujo leukocitai ir jų populiacijos, Glasgow komų skalės (GKS) įverčiai, ISK tūriai bei ligos baigtis.

Rezultatai. Mirusių pacientų leukocitų, neutrofilų skaičius bei neutrofilų ir limfocitų santykis (NLS) buvo didesni, nei išgyvenusių ( $p < 0,05$ ). Atlikus tiesinę regresiją nustatyta, kad didesnis NLS siejasi su didesniu ISK tūriu ( $\beta = 1,887$ , koreg.  $R^2 = 0,051$ ,  $p = 0,03$ ), tuo tarpu su mažesniu GKS įverčiu susijęs didesnis bendras leukocitų skaičius ( $\beta = -0,298$ , koreg.  $R^2 = 0,062$ ,  $p = 0,018$ ) ir absoliutus neutrofilų skaičius ( $\beta = -0,308$ , koreg.  $R^2 = 0,064$ ,  $p = 0,017$ ). Atlikus logistinę regresiją nustatyta, kad su didesne mirties tikimybe susijęs didesnis bendras leukocitų (GS=1,156,  $p = 0,031$ ), absoliutus neutrofilų skaičius (GS=1,167,  $p = 0,024$ ) ir NLS (GS=1,091,  $p = 0,028$ ).

Išvados. Didesnis periferinio kraujo leukocitų skaičius susijęs su mažesniu GKS įverčiu ir didesne mirties tikimybe. Didesnis neutrofilų skaičius siejasi su mažesniu GKS įverčiu ir didesne mirties tikimybe, o didesnis NLS susijęs su didesniu ISK tūriu ir didesne mirties tikimybe.

### Įvadas

Spontanine intrasmegeginė kraujosruva – tai su trauma nesusijęs kraujavimas į smegenų parenchimą, kuris sudaro apie 10-20 proc. insulto atvejų ir yra siejamas su dideliu komplikacijų skaičiumi, mirštamumu ir bloga baigtimi [1,2]. Literatūros duomenimis, mirštamumas siekia iki 55 proc. visų atvejų ir pusė šių mirčių įvyksta per pirmąsias 48 val. nuo simptomų pasireiškimo [2,3]. Kraujosruvos tūrio didėjimas, kraujavimas į skilvelius kartu su hidrocefalija, smegenų edema ir hiperglikemija yra pagrindinės spontaninės intrasmegeginės kraujosruvos komplikacijos, lemiančios didesnę ankstyvą mirštamumą ir neigiamą ligos dinamiką [2,4]. Nepaisant diagnostikos ir gydymo tobulėjimo, mirštamumas patyrusių spontanine intrasmegeginę kraujosruvą išlieka didelis, tad ši patologija plačiai tyrinėjama, bandant geriau suvokti jos patofiziologiją ir veiksnius, kurie turi įtakos pacientų ligos baigčiai.

Spontanine intrasmegeginė kraujosruva sukelia pirminius ir antrinius smegenų pažeidimus. Pirminiai pažeidimai įvyksta dėl kraujosruvos plėtimosi ir intrakranijinio slėgio padidėjimo. Antrinio pažeidimo patofiziologijoje labai svarbus veiksnys yra uždegiminio proceso vystymasis [5,6]. Įvykus spontaninei ISK, pažeidimo vietą infiltruoja kraujo komponentai - eritrocitai, leukocitai, makrofagai, plazmos proteinai. Šios ląstelės skatina uždegiminių mediatorių išlaisvinimą, proteazių, mikroglijos ląstelių ir astrocitų aktyvaciją, kurie sukelia antrinę pažeidimą [6]. Atlikti tyrimai parodė, kad periferinio kraujo leukocitų ir jų atskirų populiacijų (ypač neutrofilų ir monocitų) skaičiaus didėjimas gali būti siejamas su kraujosruvos tūrio didėjimu, padidėjusiu mirštamumu ir blogesnėmis baigtimis [5,7]. Šie duomenys galėtų padėti atverti naujas terapijos galimybes pacientams, patyrusiems ISK.

**Tyrimo tikslas** - įvertinti pacientų, patyrusių spontanine intrasmegeginę kraujosruvą, periferinių kraujo ląstelių – leu-

kocitų ir jų populiacijų (neutrofilų, limfocitų, monocitų) skaičiaus ryšį su ligos baigtimi.

### Tyrimo objektas ir metodai

Atliktas retrospektyvinis tyrimas. Analizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Neurochirurgijos intensyvios terapijos skyriuje (NITS) dėl spontaninės intrasmegeginės kraujosruvos 2018 m. sausio – 2019 m. gruodžio mėn. gydytų pacientų ligos istorijų duomenys ir kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdai. Tyrimui atlikti gautas Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-118.

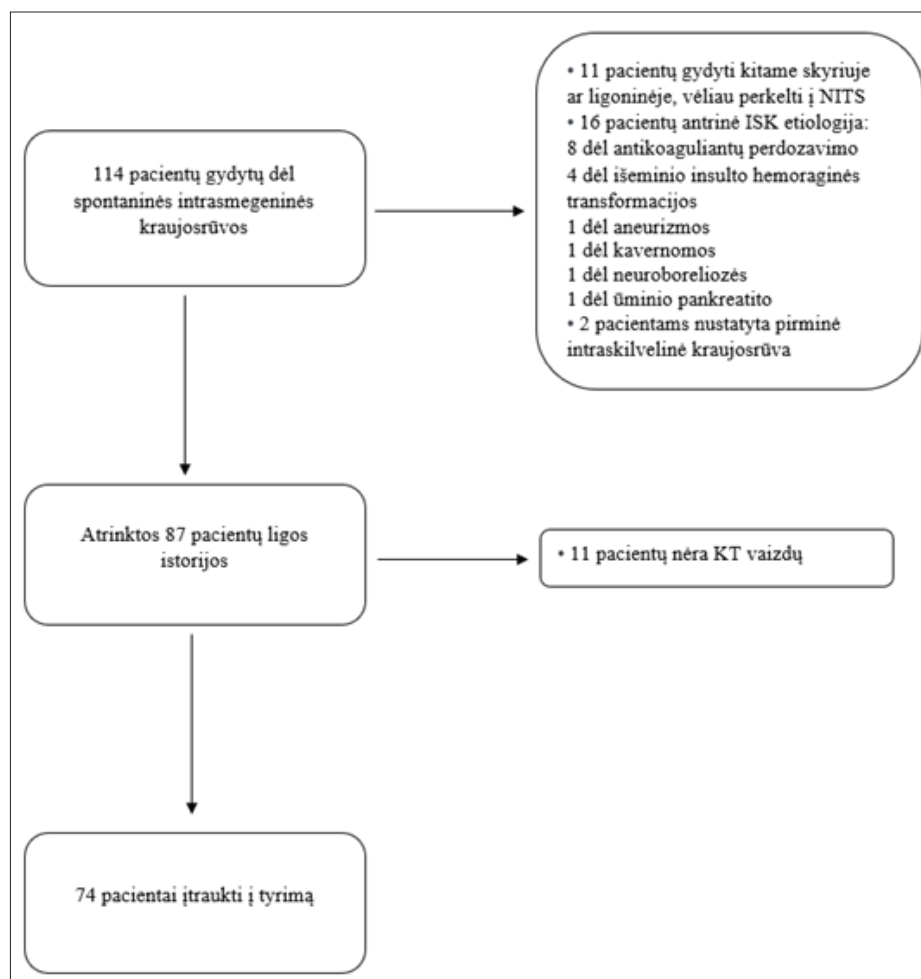
Į tyrimą iš viso įtraukti 74 pacientai, imties sudarymo schema pavaizduota 1 paveiksle.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 1) pacientai, stacionarizuoti į LSMUL KK NITS dėl pirminės spontaninės intrasmegeginės kraujosruvos, išskyrus izoliuotą intraskilvelinę kraujosruvą; 2) amžius >18 metų; 3) galima analizuoti pacientų kompiuterinės tomografijos vaizdus.

Analizuoti pacientų demografiniai duomenys, bendrų kraujo tyrimų (bendras leukocitų skaičius, absoliutūs neutrofilų, limfocitų ir monocitų ląstelių skaičiai), atliktų tik pacientui patekus į gydymo įstaigą, rezultatai, Glasgow komos skalės (GKS) įver-

čiai SPS ir stacionarizavus į NITS, kompiuterinės tomografijos vaizdai (kraujosruvos lokalizacija ir tūris). ISK tūris mililitrais apskaičiuotas pagal ABC/2 metodiką, kur matmuo A yra didžiausias hematomo skersmuo, matmuo B – skersmuo, statmenas didžiausiam skersmeniui, o matmuo C yra KT pjūvių skaičius, kuriuose matoma hematoma, padalintas iš pjūvio storio [8].

Gautieji duomenys ir tyrimo rezultatai apdoroti SPSS Statistics 25.0 programine įranga. Kiekybinių požymių reikšmės grupėse buvo lyginamos taikant Mann-Whitney kriterijų. Vertinant nepriklausomų kintamųjų įtaką, priklausomų kintamųjų kitimui atlikta tiesinė regresijos analizė. Siekiant nustatyti nepriklausomų kintamųjų įtaką priklausomam kintamajam, atlikta dvinarė logistinė regresija. Rezultatai aprašyti pateikiant vidurkius ir standartinius nuokrypius arba medianas ir pirmąjį bei trečiąjį kvartilius (Q1-Q3). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .



1 pav. Imties sudarymo schema

### Rezultatai

Išanalizuotos 74 pacientų ligos istorijos. Iš jų 49 (66,2%) vyrai ir 25 (33,8%) moterys. Vidutinis tiriamųjų amžius  $66,31 \pm 12,45$  metų. Detalesni tiriamosios imties duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Išanalizavus pradinių kraujo tyrimų periferinio kraujo ląstelių skaičiaus (leukocitų, neutrofilų, limfocitų, monocitų, neutrofilų ir limfocitų santykio (NLS), limfocitų ir monocitų santykio (LMS)) vidurkius ir palyginus juos tarp mirusių ir išgyvenusių pacientų, nusta-

tyta, kad mirusių pacientų periferinio kraujo tyrime buvo stebimi statistiškai reikšmingai didesni leukocitų kiekiai (vidurkis 11,48(±4,61),  $p=0,024$ ), neutrofilų kiekiai (vidurkis 9,19(±4,41),  $p=0,019$ ) ir NLS (vidurkis 10,02(±7,47),  $p=0,044$ ). Kitų ląstelių skaičius ar santykiai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (2 lentelė).

**1 lentelė.** Tiriamosios imties charakteristikos.

Kintamieji nurodyti kaip skaičius ir procentinė imties dalis, kurių sudaro kintamasis –  $n(\%)$ , arba kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu –  $V(\pm SN)$ . ISK – intrasmegeginė kraujosruva. IVK – intraventrikulinė kraujosruva. GKS – Glasgow komų skalė. SPS – skubios pagalbos skyrius. NITS – neurochirurgijos intensyvios terapijos skyrius.

Imties charakteristikos (n=74)	
Amžius	66,31(±12,45)
Vyrai	49(66,2)
Moterys	25(33,8)
ISK lokalizacija:	
Skiltinė paviršinė	2(2,7)
Skiltinė gilioji	28(37,8)
Pamato branduolių (ganglijų)	33(44,6)
Kamieno	4(5,4)
Smegenėlių	7(9,5)
ISK tūris, ml	48,76(+/-47,95)
Yra ISK prasiveržimas į skilvelių sistemą	47(63,5)
GKS balai:	
SPS	10,14(±3,99)
NITS, atvykus	8,66(±4,32)
Mirė NITS	22 (29,7)

Atlikus tiesinę regresiją nustatyta, kad didesnis NLS reikšmingai susijęs su didesniu ISK tūriu ( $p=0,03$ ), tuo tarpu kiti pradinio bendro kraujo tyrimo duomenys įtakos ISK tūriui neturėjo. NLS įtaka ISK tūriui pateikta 2 paveiksle, kiti rodikliai aprašyti 3 lentelėje.

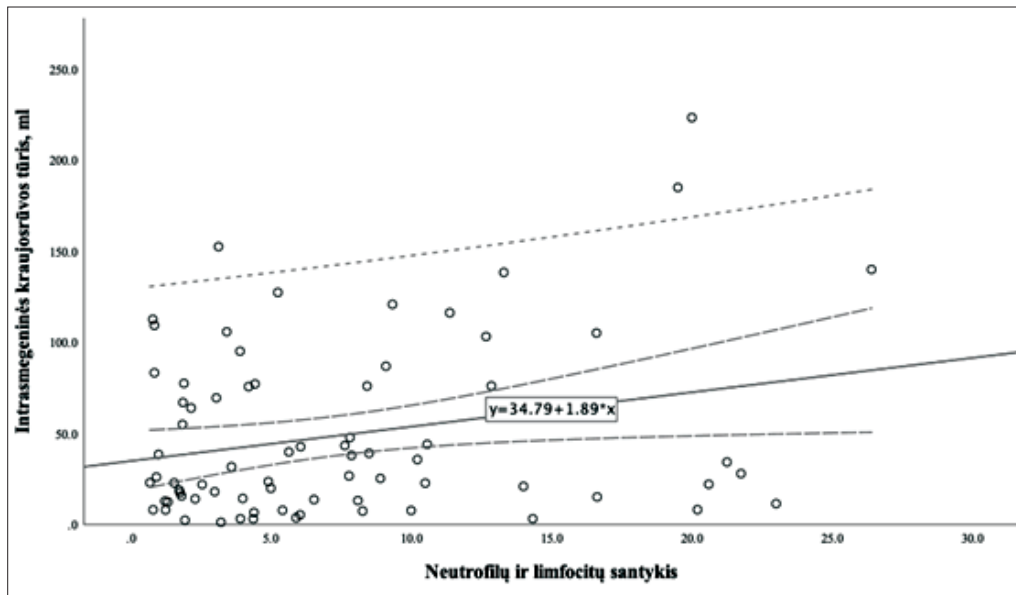
Atlikus tiesinę regresiją nustatyta, kad didesni bendras leukocitų skaičius, neutrofilų skaičius ir ISK tūris siejasi su mažesniu GKS įverčiu NITS. Kiti kintamieji statistiškai reikšmingos įtakos GKS įverčiams neturėjo (4 lentelė).

Atlikus vienfaktorinę logistinės regresijos analizę nustatyta, kad su blogesne pacientų ligos baigtimi yra susiję: didesnis ISK tūris, mažesnis GKS įvertis, kraujosruvos prasiveržimas į skilvelių sistemą, didesnis bendras leukocitų skaičius, didesnis neutrofilų ir NLS skaičius ( $p<0,05$ ), (5 lentelė).

**2 lentelė.** Išgyvenusių ir mirusių nuo ISK pacientų periferinio kraujo ląstelių charakteristikos.

Ląstelių skaičius nurodytas kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu  $V(\pm SN)$ . NLS – neutrofilų ir limfocitų santykis. LMS – limfocitų ir monocitų santykis.

Periferinio kraujo ląstelės	Ląstelių skaičius, $n \cdot 10^9$		p reikšmė
	išgyvenę	mirę	
Leukocitai	9,21(±3,50)	11,48(±4,61)	<b>0,024</b>
Neutrofilai	6,88(±3,48)	9,19(±4,41)	<b>0,019</b>
Limfocitai	1,65(±0,95)	1,44(±0,87)	0,361
Monocitai	0,68(±0,34)	0,78(±0,50)	0,41
NLS	6,30(±5,64)	10,02(±7,47)	<b>0,044</b>
LMS	2,77(±1,76)	2,50(±1,89)	0,559



**2 pav.** Neutrofilų ir limfocitų santykio įtaka intrasmegeginės kraujosruvos tūriui (apskaičiuojamas pagal formulę: ISK tūris =  $34,79 + 1,89 \cdot \text{NLS}$ )

## Diskusija

Daugėja įrodymų, kad uždegimas yra svarbus antrinės pažaidos po spontaninės ISK komponentas [9,10]. Uždegiminės ląstelės infiltruoja

### 3 lentelė. Periferinių kraujo ląstelių įtaka ISK tūriui.

Koeficientai  $\beta$  parodo, kiek mililitrų padidėja hematomos tūris, kintamajam padidėjus vienu vienetu. *PI* – pasikliautinis intervalas. Koreguotas *R2* atspindi, kokią dalį kitimo galima paaiškinti konkrečiu kintamuoju. *NLS* – neutrofilų ir limfocitų santykis. *LMS* – limfocitų ir monocitų santykis.

Kintamieji	Regresijos charakteristikos			
	koeficientas $\beta$	<i>p</i>	95% PI	koreguotas <i>R</i> <sup>2</sup>
Bendras leukocitų skaičius	2,147	0,130	-0,64-4,94	0,018
Neutrofilų skaičius	2,239	0,121	-0,6-5,08	0,020
Limfocitų skaičius	-2,168	0,723	-14,29-9,96	-0,012
Monocitų skaičius	2,876	0,842	-25,7-31,45	-0,013
NLS	1,887	<b>0,030</b>	0,19-3,58	0,051
LMS	0,578	0,855	-5,71-6,86	-0,013

### 4 lentelė. ISK tūrio ir periferinio kraujo ląstelių įtaka GKS įverčiui NITS.

Koeficientai  $\beta$  parodo, kiek pakinta GKS įvertis, kintamajam padidėjus vienu vienetu. *PI* – pasikliautinis intervalas. Koreguotas *R2* atspindi, kokią dalį kitimo galima paaiškinti konkrečiu kintamuoju. *GKS* – Glasgow komų skalė. *ISK* – intrasmegeginė kraujosruva. *NLS* – neutrofilų ir limfocitų santykis. *LMS* – limfocitų ir monocitų santykis.

Kintamieji	Regresijos charakteristikos			
	Koeficientas $\beta$	<i>p</i>	95% PI	Koreguotas <i>R</i> <sup>2</sup>
ISK tūris	-0,035	<b>0,001</b>	-0,05-(-0,02)	0,141
Bendras leukocitų skaičius	-0,298	<b>0,018</b>	-0,54--0,05	0,062
Neutrofilų skaičius	-0,308	<b>0,017</b>	-0,56--0,06	0,064
Limfocitų skaičius	-0,024	0,966	-1,12-1,07	-0,014
Monocitų skaičius	-1,190	0,357	-3,75-1,37	-0,002
NLS	-0,137	0,081	-0,29-0,02	0,028
LMS	-0,021	0,941	-0,59-0,55	-0,014

### 5 lentelė. Kintamieji ir jų galimybių santykių (GS) vertės, prognozuojant paciento ligos baigtį.

*PI* – pasikliautinis intervalas. *ISK* – intrasmegeginė kraujosruva. *GKS* – Glasgow komų skalė. *SPS* – skubios pagalbos skyrius. *NITS* – neurochirurgijos intensyvios terapijos skyrius. *IVK* – intraventrikulinė kraujosruva. *NLS* – neutrofilų ir limfocitų santykis. *LMS* – limfocitų ir monocitų santykis.

Kintamieji	Prognostinė vertė		
	GS	95% PI	<i>p</i>
ISK tūris	1,019	1,01-1,03	<b>0,002</b>
GKS vertinimas SPS	0,741	0,64-0,86	<b>0,0001</b>
GKS vertinimas NITS	0,604	0,48-0,77	<b>0,00003</b>
Prasiveržimas į skilvelių sistemą	3,569	1,06-12,01	<b>0,040</b>
Bendras leukocitų skaičius	1,156	1,01-1,32	<b>0,031</b>
Neutrofilų skaičius	1,167	1,02-1,33	<b>0,024</b>
Limfocitų skaičius	0,761	0,43-1,36	0,358
Monocitų skaičius	1,830	0,54-6,23	0,334
NLS	1,091	1,01-1,18	<b>0,028</b>
LMS	0,916	0,68-1,23	0,554

pažeidimo vietą ir skatina citokinų, chemokinų, laisvųjų radikalų ir kitų potencialiai toksinių medžiagų išlaisvinimą. Uždegiminis atsakas sustiprina spontaninės intrasmegeginės kraujosruvos sukeltą smegenų pažaidą, todėl žalojami audiniai, vystosi hematoencefalinio barjero pakitimai ir masyvi smegenų ląstelių žūtis [9]. Mūsų tyrimas įvertino, kad mirusių pacientų leukocitų, neutrofilų ir neutrofilų-limfocitų santykio reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės. Šiems mūsų rezultatams antrina Y. Kim ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuris nustatė, kad neišgyvenusių pacientų tyrimuose buvo stebima didesnė leukocitozė [7]. Pastarajame tyrime nebuvo tirtos atskiros leukocitų populiacijos, tačiau F. Zhang ir bendraautorių atliktas tyrimas jas įvertino ir nustatė, kad statistiškai reikšmingai didesnės pradinės leukocitų, neutrofilų ir neutrofilų-limfocitų santykio reikšmės buvo stebimos neišgyvenusiems pacientams [11]. Apibendrinant kitų autorių ir mūsų gautus rezultatus, galime daryti išvadą, kad leukocitai, neutrofilai ir NLS, dalyvaudami antrinėje pažaidoje, gali sukelti didesnę smegenų sužalojimą, todėl didesnės jų reikšmės būdingos pacientams, kurių ligos baigtis nepalanki.

Didelės apimties pirminė kraujosruva, kraujosruvos lokalizacija ir kraujosruvos tūrio didėjimas yra vieni svarbiausių veiksnių, siejami su prastesne ligos baigtimi. Kraujosruvos tūris dinamikoje padidėja apie 30 proc. pacientų, patyrusių ISK. Yra duomenų, kad kraujosruvos tūriui padidėjus 10 proc., mirties tikimybė išauga 5 proc., o tūriui padidėjus vienu mililitru, tikimybė, kad pacientas po gydymo bus visiškai priklausomas, padidėja 7 procentais. Literatūroje aprašomi keli galimi kraujosruvos plėtimosi mechanizmai, kurie apima besitęsiantį kraujavimą iš vienos plyšusios kraujagyslės bei antrinių gretimų kraujagyslių suplonėjimą ir plyšimą dėl pirminės kraujosruvos spaudimo [12,13]. Pradinis kraujosruvos tūris ir lokalizacija yra nemodifikuojami rizikos veiksniai, tačiau kraujosruvos tūrio didėjimo galima potencialiai išvengti [14]. Esant galimybei sumažinti letalios baigties tikimybę, svarbu atpažinti galimus hematomos tūrio didėjimo rizikos veiksnius. Šiame tyrime nustatėme, kad ISK tūrio kitimui reikšmingą įtaką turėjo neutrofilų-limfocitų santykis. Preklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad leukocitai ir jų pagrindiniai komponentai - neutrofilai ir limfocitai dalyvauja uždegiminiame procese, kuris vystosi įvykus spontaninei ISK, taip



prisidėdami prie antrinės pažaidos ir galimų komplikacijų, įskaitant kraujosruvos tūrio kitimą [6,15]. Y. Sun ir bendraautorai savo tyrime siekė nustatyti NLS sąsają su kraujosruvos tūriu ir nustatė, kad tyrimuose nustatytas didesnis NLS turėjo įtakos didesniam kraujosruvos tūriui, kas atitinka mūsų gautus rezultatus [16].

Nepaisant tobulėjančio gydymo, dažnai pacientų neurologinė būklė suprastėja per keletą dienų po spontaninės ISK. Vienos priežasties nėra, manoma, kad prastėjančiai neurologinėi būklei įtaką gali daryti didelis pradinis kraujosruvos tūris, intrakranijinė hipertenzija dėl smegenų edemos ar kraujosruvos plėtimosi, obstrukcinė hidrocefalija ar antrinis metabolinis pažeidimas [17,18]. Savo tyrimu nustatėme, kad mažesnis tiriamųjų GKS įvertis buvo susijęs su didesniu ISK tūriu. Literatūros duomenimis, didesnės, difuzinės kraujosruvos, stebimos stacionarizavimo metu, yra susijusios su neurologinės būklės prastėjimu, todėl svarbu nuolat vertinti paciento neurologinę būklę ir imtis tinkamos gydymo taktikos [3,18]. Mūsų tyrimas parodė, kad mažesnis GKS buvo susijęs su didesnėmis leukocitų ir neutrofilų reikšmėmis. Panašius rezultatus nustatė R. Behrouz ir bendraautorai - pacientai, kurių tyrimuose buvo stebima leukocitozė, įvertinti žemesniu GKS įverčiu [19]. Padidėjęs leukocitų ir jų populiacijų skaičius analizuojamas ir preklinikuose tyrimuose. N. Khatibi ir kt. eksperimentiniu tyrimu su pelėmis įrodė, kad sumažinus kraujo neutrofilų kiekį, sumažėja antrinė smegenų pažaida [20]. Šių tyrimų rezultatai ir mūsų radiniai iliustruoja, kad dėl vykstančio uždegimo ir antrinės pažaidos padidėjęs leukocitų ir neutrofilų skaičius bei aktyvumas gali būti siejamas su sunkesne ISK eiga ir prastėjančia paciento sąmone [7].

Atliktame tyrime nustatėme, kad su prasta pacientų ligos baigtimi reikšmingai susiję yra ISK tūris, GKS įverčiai, kraujosruvos prasiveržimas į skilvelių sistemą, taikytas operacinis gydymas, pradinis bendras leukocitų skaičius, neutrofilų skaičius ir NLS. Pastaruoju metu daugėja tyrimų, kuriuose daugiausiai dėmesio sulaukia ne bendras leukocitų skaičius, bet būtent neutrofilų skaičius ir jų santykis su limfocitais. NLS yra patikimas sudėtinis žymuo, atspindintis specifinį ir nespecifinį imuninį atsaką, tad tyrimuose jis gali iliustruoti ūminį uždegimą po ISK. Visuose tyrimuose nustatoma, kad neutrofilai ir NLS prognozuoja ligos baigtį, neurologinį deficitą ar net padidina jau naudojamų skalių prognostinę vertę [21–25]. Mūsų tyrimu taip pat pabrėžiama būtent neutrofilų ir jų santykio su limfocitais, kaip geriausio imuninio atsako žymens ISK atveju, sąsaja su blogesne ligos baigtimi. NLS ir jo koreliacija su spontaninės intrasmegeginės kraujosruvos gydymo baigtimi analizuojama F. Wang ir bendraautorų atliktame tyrime. Jis parodė, kad neišgyvenusių pacientų NLS buvo didesnis ir galėjo būti naudojamas kaip predik-

cinis veiksnys 30 dienų mirštamumui po spontaninės ISK nustatyti, kas atitinka mūsų gautus rezultatus [26]. Atkreipiant dėmesį į šiuo metu esamas ribotas terapines galimybes, didėjantis skaičius tyrimų, pabrėžiančių imuninio atsako vaidmenį, teikia vilčių ateityje sulaukti efektyvaus imunomoduliacinio gydymo [27].

### Išvados

1. Didesnis pradinis bendras leukocitų skaičius periferiniame kraujyje susijęs su mažesniu Glasgow komų skalės įvertinimu ir didesne mirties tikimybe, patyrus spontaninę intrasmegeginę kraujosruvą.

2. Didesnis absoliutus neutrofilų skaičius susijęs su mažesniu Glasgow komų skalės įvertinimu, tuo tarpu didesnis neutrofilų ir limfocitų santykis siejasi su didesniu intrasmegeginės kraujosruvos tūriu. Didesnis neutrofilų skaičius bei neutrofilų ir limfocitų santykis nepriklausomai siejasi su didesne mirties tikimybe.

### Literatūra

- Garg R, Biller J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage. *F1000Research* 2019;8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16357.1>
- Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2012;11(1):101-18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70264-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70264-2)
- de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Critical Care* 2016;20(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1432-0>
- Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2016;42(3-4):155-69. <https://doi.org/10.1159/000445170>
- Adeoye O, Walsh K, Woo JG, Haverbusch M, Bsn RN, Moomaw CJ, et al. Peripheral monocyte count is associated with case-fatality after intracerebral hemorrhage. 2013; <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.006>
- Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. *Progress in Neurobiology*. 2010;92:463-77. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.08.001>
- Kim Y, Han MH, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Ryu J il. Increased short-term mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and its association with admission glucose levels and leukocytosis. *World Neurosurgery* 2017;98:503-11. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.087>
- Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral

- hemorrhage volumes. 1996;27(8):1304-5.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1304>
9. Zhou Y, Wang Y, Wang J, Anne Stetler R, Yang Q-W. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Progress in Neurobiology*. 2014;115.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.003>
  10. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *The Lancet Neurology* 2012;11:720-31.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70104-7)
  11. Zhang F, Ren Y, Fu W, Wang Y, Qian J, Tao C, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and blood glucose level at admission in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Scientific Reports* 2019;9(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52214-5>
  12. Schlunk F, Greenberg SM. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion. *Translational Stroke Research* 2015;6(4).  
<https://doi.org/10.1007/s12975-015-0410-1>
  13. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2013;35(3).  
<https://doi.org/10.1159/000346599>
  14. Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, Cai X, Ayres AM, Battey TWK, et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurology* 2014;71(2).  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5433>
  15. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016;47(6).  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013627>
  16. Sun Y, You S, Zhong C, Huang Z, Hu L, Zhang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the hematoma volume and stroke severity in acute intracerebral hemorrhage patients. *The American Journal of Emergency Medicine* 2017;35(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.037>
  17. Sun W, Peacock A, Becker J, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, James ML. Correlation of leukocytosis with early neurological deterioration following supratentorial intracerebral hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012;19(8).  
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.11.020>
  18. Specogna A v., Turin TC, Patten SB, Hill MD. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(5).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096743>
  19. Behrouz R, Hafeez S, Miller CM. Admission leukocytosis in intracerebral hemorrhage: associated factors and prognostic implications. *Neurocritical Care* 2015;23(3).  
<https://doi.org/10.1007/s12028-015-0128-7>
  20. Khatibi NH, Lee LK, Zhou Y, Chen W, Rolland W, Fathali N, et al. Neutrophil depletion diminishes monocyte infiltration and improves functional outcome after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* 2011;111(September 2007):1-7.
  21. Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences* 2018;387(September 2017):98-102.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.01.038>
  22. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017;8(34):57489-94.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.15423>
  23. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, di Napoli M, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review. *Translational Stroke Research* 2019;10(2):137-45.  
<https://doi.org/10.1007/s12975-018-0649-4>
  24. Wang F, Hu S, Ding Y, Ju X, Wang L, Lu Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and 30-day mortality in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25(1):182-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.013>
  25. Zhang F, Ren Y, Shi Y, Fu W, Tao C, Li X, et al. Predictive ability of admission neutrophil to lymphocyte ratio on short-term outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Medicine* 2019;98(25):e16120.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016120>
  26. Wang F, Hu S, Ding Y, Ju X, Wang L, Lu Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and 30-day mortality in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(1).  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.013>
  27. Shao A, Zhu Z, Li L, Zhang S, Zhang J. Emerging therapeutic targets associated with the immune system in patients with intracerebral haemorrhage (ICH): from mechanisms to translation. *EBioMedicine* 2019;45(253):615-23.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.012>

#### PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES INFLUENCE TO OUTCOMES OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

**B. Kakta, L. Grygalyté, T. Tamošaitis, N. Balčiūnienė**

Keywords: intracerebral hemorrhage, peripheral lymphocyte count, neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

##### Summary

Introduction. Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is associated with high mortality and few treatment options. The aim of this study is to evaluate peripheral lymphocyte and its populations' effects on outcomes of patients treated in neurosurgery intensive care unit after spontaneous ICH.

**Methods.** We performed a single center retrospective study of 114 patients' case records that were treated in Hospital of Lithuanian university of health sciences Kaunas clinics neurosurgery intensive care unit after spontaneous ICH from December 2018 to December 2019. The data from 74 patients who met the inclusion criteria were used for further analysis. Demographic and clinical variables, such as Glasgow coma scale (GCS), ICH volume and characteristics, peripheral blood leukocyte, neutrophil, lymphocyte and monocyte counts were analyzed to determine possible connections to ICH outcome.

**Results.** Leukocyte, neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) were lower in survived patients ( $p < 0,05$ ). Linear regression analysis revealed that higher NLR is associated with greater ICH volume ( $\beta = 1,887$ , adj.  $R^2 = 0,051$ ,  $p = 0,03$ ), therefore higher leukocyte count ( $\beta = -0,298$ , adj.  $R^2 = 0,062$ ,  $p = 0,018$ ) and higher neutrophil count ( $\beta = -0,308$ , adj.  $R^2 = 0,064$ ,  $p = 0,017$ ) are

associated with lower GCS score. Binary logistic regression analysis revealed that leukocyte count (OR=1,156,  $p = 0,031$ ), neutrophil count (OR=1,167,  $p = 0,024$ ) and NLR (OR=1,091,  $p = 0,028$ ) are independently associated with higher death as an outcome probability.

**Conclusion.** Higher peripheral leukocyte count and neutrophil count are both independently associated with lower GCS score and higher death probability after spontaneous ICH. Higher NLR is associated with greater hematoma volume and death probability after spontaneous ICH.

Correspondence to: balciunieneneringa@gmail.com

Gauta 2021-04-18

### **KVIEČIAME PRENUMERUOTI „SVEIKATOS MOKSLŲ“ ŽURNALĄ 2021 METAIS!**

Žurnalas „Sveikatos mokslai“ (Index Copernicus, EBSCO host (Academic Search Complete), Gale (Academic OneFile), ProQuest (Ulrich's, Summon), Australia (ERA) 2012 Journal List (ERA ID 34962) skirtas visų specialybių gydytojams, slaugytojams ir kitiems specialistams, spausdina mokslinius straipsnius lietuvių, anglų kalbomis. Reikalavimai straipsniams atitinka mokslo leidiniams keliamus reikalavimus. **Žurnalas spaudos kioskuose neparduodamas. Žurnalą, kuris leidžiamas kartą per du mėnesius, galima užsiprenumeruoti visuose Lietuvos pašto skyriuose ir internetu:**

**www.prenumeruok.lt**

**Prenumeratos kaina nesikeičia: visiems metams – 36 EUR, šešiams mėnesiams – 18 EUR, keturiems mėnesiams – 12 EUR, dviem mėnesiams – 6 EUR. Prenumeratos kodas: 5348.**

Žurnalo autoriams straipsnių spausdinimas ir jų internetinė sklaida mokama.

Redakcija