

УДК 616.381-005.1-005.4-036.82-074

DOI: 10.22141/2224-0713.7.93.2017.116546

Медведкова С.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Прогностическое значение уровня IIА типа секретлируемой фосфолипазы А2 в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта

Резюме. *Цель:* оценить прогностическое значение сывороточной концентрации IIА типа секретлируемой фосфолипазы А2 в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ). **Материалы и методы.** Проведено комплексное клинично-инструментально-лабораторное исследование 78 больных (средний возраст — $58,3 \pm 0,9$ года) в раннем восстановительном периоде МИПИ с использованием National Institute of Health Stroke Scale, индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, компьютерной томографии головного мозга. Уровень IIА типа секретлируемой фосфолипазы А2 (secreted phospholipase А2 (sPLA2) type IIА) в сыворотке крови определяли на 10-е сутки заболевания. Рассчитывался относительный риск развития острых цереброваскулярных событий (транзиторной ишемической атаки/повторного мозгового ишемического инсульта). **Результаты.** Частота транзиторной ишемической атаки/повторного мозгового ишемического инсульта в группе больных МИПИ с уровнем sPLA2 (type IIА) > 7500 нг/мл на 10-е сутки заболевания (23 человека) составила 17,4 %, что превышало таковую в группе больных МИПИ с уровнем sPLA2 (type IIА) ≤ 7500 нг/мл на 10-е сутки заболевания (55 человек) в 4,8 раза (RR 95% CI 0,94–24,3). **Выводы.** Разработана математическая модель для определения риска острых цереброваскулярных событий в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта, которая учитывает сывороточные концентрации sPLA2 (type IIА) и липопротеидов низкой плотности на 10-е сутки заболевания (точность прогнозирования 93,6 %).

Ключевые слова: ишемический полушарный инсульт; липопротеинассоциированная фосфолипаза А2; прогноз

Введение

Одним из приоритетных направлений современной неврологии является совершенствование диагностики, профилактики и лечения мозговых инсультов (МИ) [1, 2]. В мире ежегодно регистрируется более 16 млн МИ, поэтому проблема является глобальной и не только медицинской, но и социально-экономической [3, 4].

В разных странах наблюдаются следующие тенденции: так, в странах с высоким уровнем жизни за последние десять лет происходит снижение заболеваемости МИ, а в странах с низким и средним уровня-

ми — наоборот, рост, что свидетельствует о социально-экономических причинах, влияющих на эти показатели [5, 6]. Инсульт ежегодно уносит около 6 млн жизней на планете и составляет 10 % смертности, если имеющаяся тенденция не изменится, то, по прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 году эта цифра увеличится до 8 млн [7, 8]. В ближайшие десять лет также прогнозируется увеличение случаев инсульта до 23 млн в год, и на планете будет уже более 75 млн человек, перенесших МИ. Это обусловлено многими причинами, в том числе увеличением продолжительности жизни людей, а также ростом

заболеваний, являющихся этиопатогенетическими факторами развития мозговых катастроф [9–12].

Для Украины проблема МИ очень важна, так как показатели заболеваемости, распространенности и смертности, к сожалению, превышают европейские. Ежегодно в Украине регистрируется до 100 тыс. МИ, и их частота в восточных регионах превышает аналогичные показатели в западных. Смертность от МИ в Украине в 2015 году составила 78,9 случая на 100 тыс. населения [13]. Соотношение геморрагических и ишемических инсультов составляет в среднем 1 : 4, поэтому мозговые ишемические инсульты являются предметом изучения большинства авторов [11, 12]. Кроме смертности МИ приводят к высокой инвалидизации пациентов: известно, что всего 8–10 % возвращаются к трудовой деятельности, остальные остаются инвалидами, и небольшая часть из них требует постороннего ухода. В связи с этим очень актуальным является совершенствование и развитие нейрореабилитационных мероприятий для постинсультных больных, способных уменьшить степень инвалидизации пациентов, а в некоторых случаях — и помочь им вернуться к трудовой деятельности [11, 14].

Реабилитация должна начинаться уже в остром периоде заболевания, но быть более активной — в раннем восстановительном периоде. Уже доказано, что наиболее эффективна реабилитация, которая проводится в специализированных реабилитационных отделениях, имеющих подготовленный профессиональный персонал и необходимое оборудование [14, 15]. В г. Запорожье такое отделение работает с 1979 года в структуре ангионеврологического центра на базе 6-й городской клинической больницы (главный врач — Познанская Н.К.), который является клинической базой кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой — профессор Козелкин А.А.). За это время пролечено более 19 тысяч постинсультных больных, разработаны схемы комплексной реабилитации, разрабатываются новые лечебно-реабилитационные комплексы под руководством сотрудников кафедры нервных болезней совместно с врачами отделения. Показатели работы отделения — одни из лучших в Запорожском регионе и в Украине [16].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают вопросы прогнозирования восстановительных процессов у больных, перенесших МИ [17, 18]. Конечно, на эти показатели влияют многие факторы, прежде всего тяжесть перенесенного инсульта и степень выраженности неврологического дефицита, период заболевания, психосоматический и когнитивный статус пациента. Этим вопросам посвящено большинство работ [19, 20], однако до настоящего времени остаются малоизученными вопросы прогнозирования не только функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ), но и риска развития острых цереброваскулярных событий с использованием гуморальных маркеров, что влияет на структуру реабилитационных комплексов и их активность [21, 22]. Одним из таких маркеров выступает ПА

тип секретируемой фосфолипазы А2, значимость которой доказана для прогнозирования острых сосудистых событий [23–26], что позволяет предполагать ее информативность у больных, перенесших МИПИ в ранний восстановительный период заболевания.

В связи с этим **целью** нашей работы явилась оценка диагностического значения сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста 1 для прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода заболевания.

Материалы и методы

Для достижения цели проведено комплексное клиничко-инструментально-лабораторное исследование 78 пациентов (52 мужчины и 17 женщин, средний возраст — $58,3 \pm 0,9$ года) с левополушарным (60,0 %) и правополушарным (40,0 %) мозговым ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде заболевания.

В исследование включались больные с подтвержденным по данным клинического и компьютерно-томографического исследования МИПИ, которые были госпитализированы в отделение острых нарушений мозгового кровообращения коммунального учреждения «6-я городская клиническая больница» г. Запорожье в первые 24 часа после дебюта заболевания и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Из исследования исключали пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, геморрагической трансформацией инфаркта мозга, сочетанным инсультом, наличием 2 и более очагов поражения, соматической патологией в стадии декомпенсации и онкологической патологией.

У пациентов оценивали уровень неврологического дефицита по National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), степень функциональной зависимости по индексу Бартел (Barthel Index) и уровень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale — mRS) на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания. Нейровизуализацию проводили с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия). На 10-е сутки после дебюта МИПИ проводили определение сывороточной концентрации секретируемой фосфолипазы А2 (secreted phospholipase А2 (sPLA2) type ПА) (пг/мл) методом иммуноферментного анализа в лаборатории иммуноферментных исследований отдела молекулярной фармакологии и функциональной биохимии Учебного медико-лабораторного центра (УМЛЦ) Запорожского государственного медицинского университета (начальник УМЛЦ — профессор А.В. Абрамов). Также пациентам проводилось комплексное биохимическое исследование. В период наблюдения, длительность которого составила 6 месяцев, все пациенты прошли 2 курса комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий в отделении нейрореабилитации, а также принимали препараты для вторичной профилактики острых цереброкровообращательных событий согласно современным стандартам. В качестве относительно неблагоприятных вариантов

функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ рассматривали значения ≥ 5 баллов по NIHSS, < 100 баллов по индексу Бартел и ≥ 3 балла по мШР на 180-е сутки заболевания. Учитывались случаи острых цереброваскулярных событий (ОЦВС) — транзиторной ишемической атаки (ТИА) и повторного мозгового ишемического инсульта (ПМИИ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серийный номер AXXR712D833214FAN5). Описательная статистика представлена в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для разработки критериев прогнозирования использовали бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Клинико-параклиническая характеристика исследованных больных представлена в табл. 1.

Относительно неблагоприятные варианты функционального исхода раннего восстановительного периода МИПИ в форме значений по mRS ≥ 3 балла, индексу Бартел < 100 баллов и NIHSS ≥ 4 баллов на 180-е сутки заболевания были зарегистрированы соответственно у 19 (24,3 %), 15 (19,2 %) и 18 (23,1 %) пациентов.

Острые цереброваскулярные события были зарегистрированы у 6 пациентов (7,7 %), при этом у 1 (1,3 %) — транзиторная ишемическая атака, у 5 (6,4 %) — повторный МИПИ, в т.ч. у 1 — с летальным исходом.

Определено, что сывороточная концентрация sPLA2 (type IIa) наиболее информативна для прогнозирования ОЦВС (AUC = 0,67), и уровень данного показателя > 7500 пг/мл является предиктором ТИА/ПМИИ

в раннем восстановительном периоде МИПИ (чувствительность — 66,7 %, специфичность — 73,6 %).

Частота ОЦВС в группе больных МИПИ с уровнем sPLA2 (type IIa) > 7500 пг/мл на 10-е сутки заболевания (23 человека) составила 17,4 %, что превышало частоту ОЦВС в группе больных МИПИ с уровнем sPLA2 (type IIa) ≤ 7500 пг/мл на 10-е сутки заболевания (55 человек) в 4,8 раза (RR 95% CI 0,94–24,3).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых доказана взаимосвязь повышения sPLA2 с острыми сосудистыми событиями [23–26].

Нами также разработана математическая модель для оценки риска ОЦВС в раннем восстановительном периоде МИПИ:

$\beta = 0,00007$ (сывороточный уровень sPLA2 (type IIa) на 10-е сутки МИПИ, пг/мл) — 0,27 (сывороточная концентрация липопротеидов низкой плотности, г/л) — 1,76.

Значение $\beta > -2,72$ выступает предиктором ОЦВС в раннем восстановительном периоде МИПИ (чувствительность — 83,3 %, специфичность — 59,7 %, точность прогнозирования — 93,6 %, AUC = 0,72).

Таким образом, проведенное исследование позволило определить значение sPLA2 (type IIa) с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности для прогнозирования риска ОЦВС в раннем восстановительном периоде МИПИ. Анализ полученной модели свидетельствует о том, что с увеличением риска ОЦВС в раннем восстановительном периоде МИПИ ассоциировано повышение сывороточного уровня sPLA2 (type IIa) на фоне снижения уровня липопротеидов низкой плотности.

Таблица 1. Клинико-параклиническая характеристика исследованных больных

Показатель, единица измерения	Значение (Me [Q1; Q3])
NIHSS, 10-е сутки, баллы	5,0 [3,25; 8,0]
Modified Rankin Scale, 10-е сутки, баллы	3,0 [2,0; 3,0]
Barthel Index, 10-е сутки, баллы	70,0 [56,25; 85,0]
NIHSS, 30-е сутки, баллы	3,5 [2,0; 6,0]
Modified Rankin Scale, 30-е сутки, баллы	2,0 [1,0; 3,0]
Barthel Index, 30-е сутки, баллы	95,0 [80,0; 100,0]
NIHSS, 90-е сутки, баллы	3,0 [1,0; 4,25]
Modified Rankin Scale, 90-е сутки, баллы	2,0 [1,0; 2,0]
Barthel Index, 90-е сутки, баллы	100,0 [95,0; 100,0]
NIHSS, 180-е сутки, баллы	2,0 [0,0; 3,0]
Modified Rankin Scale, 180-е сутки, баллы	1,0 [0,0; 2,0]
Barthel Index, 180-е сутки, баллы	100,0 [100,0; 100,0]
Глюкоза, ммоль/л	4,65 [4,3; 5,45]
Креатинин, мкмоль/л	0,096 [0,088; 0,106]
Холестерин, ммоль/л	6,58 [5,77; 7,15]
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,47 [3,65; 4,95]
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,13 [1,07; 1,3]
Триглицериды, ммоль/л	1,83 [1,35; 2,4]
sPLA2 (type IIa), пг/мл	2188 [1042,8; 10000]

Разработанные критерии прогнозирования, по нашему мнению, являются основанием для оптимизации мероприятий вторичной профилактики мозговых катастроф у больных в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Выводы

1. Сывороточная концентрация ПА типа секретрируемой фосфолипазы А2 > 7500 пг/мл ассоциирована с повышением риска острых цереброваскулярных событий в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта в 4,8 раза (RR 95% CI 0,94–24,3).

2. Разработана математическая модель для определения риска острых цереброваскулярных событий в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта, которая учитывает сывороточные концентрации ПА типа секретрируемой фосфолипазы А2 и липопротеидов низкой плотности на 10-е сутки заболевания (точность прогнозирования — 93,6 %).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Feigin V.L., Norrving B., George M.G., Foltz J.L., Roth G.A., Mensah G.A. Prevention of stroke: A strategic global imperative // *Nat. Rev. Neurol.* — 2016. — 12(9). — P. 501-512.
2. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet Neurol.* — 2016. — 15(9). — P. 913-924.
3. Maredza M., Bertram M.Y., Tollman S.M. Disease burden of stroke in rural South Africa: An estimate of incidence, mortality and disability adjusted life years // *BMC Neurol.* — 2015. — 15(1). — P. 1-12.
4. Tse T., Carey L., Cadilhac D., Koh G.C.-H., Baum C. Application of the World Stroke Organization health system indicators and performance in Australia, Singapore, and the USA // *Int. J. Stroke.* — 2016. — 11(10). — P. 852-859.
5. Мищенко Т.С. Борьба с инсультом: состояние медицинской помощи в Украине и в мире // *Международный неврологический журнал.* — 2014. — № 7(69). — С. 2-7.
6. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* — 2014. — 383(9913). — P. 245-254.
7. Danesi M.A., Okubadejo N.U., Ojini F.I., Ojo O.O. Incidence and 30-day case fatality rate of first-ever stroke in urban Nigeria: The prospective community based Epidemiology of Stroke in Lagos (EPISIL) phase II results // *J. Neurol. Sci.* — 2013. — 331(1). — P. 43-47.
8. Truelsen T., Krarup L.H., Iversen H.K. Causes of death data in the Global Burden of Disease: Estimates for ischemic and hemorrhagic stroke // *Neuroepidemiology.* — 2015. — 45(3). — P. 152-160.
9. Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Barker-Collo S. 30-year trends in stroke rates and outcome in Auckland, New Zealand (1981–2012): A multi-ethnic population-based series of studies // *PLoS ONE.* — 2015. — 10(8). — e0134609.
10. Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. Global stroke statistics // *Int. J. Stroke.* — 2014. — 9(1). — P. 6-18.

11. Cadilhac D.A., Kim J., Lannin N.A. National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: A systematic review // *Int. J. Stroke.* — 2016. — 11(1). — P. 28-40.

12. Lindsay P., Furie K.L., Davis S.M., Donnan G.A., Norrving B. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan // *Int. J. Stroke.* — 2014. — 9(suppl. A100). — P. 4-13.

13. Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // *Укр. вісн. психоневрол.* — 2017. — Т. 25, вып. 1(90). — С. 22-24.

14. Дамулин И.В. Оптимизация реабилитационных стратегий у больных с сенсомоторными нарушениями при разноразном поражении центральной нервной системы / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева, О.А. Шавловская // *Российский медицинский журнал.* — 2013. — № 3. — С. 18-23.

15. Екушева Е.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции / Е.В. Екушева, И.В. Дамулин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2013. — № 12(2). — С. 35-41.

16. Козелкин А.А. Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами / А.А. Козелкин, С.А. Медведкова, А.В. Ревенько, А.А. Кузнецов // *Український неврологічний журнал.* — 2008. — № 2. — С. 141-148.

17. Мищенко Т.С. Осложнения восстановительного периода ишемического инсульта // *Основные направления фармакотерапии в неврологии: XV Междун. науч.-практ. конф.* — К., 2013. — С. 10-14.

18. Ткаченко О.В. Ишемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / О.В. Ткаченко, І.О. Цюха. — Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2012. — 112 с.

19. Janes F., Gigli G.L., D'Anna L. Stroke incidence and 30-day and six-month case fatality rates in Udine, Italy: A population-based prospective study // *Int. J. Stroke.* — 2013. — 8(suppl. A100). — P. 100-105.

20. Feigin V.L., Krishnamurthi R., Bhattacharjee R. New strategy to reduce the global burden of stroke // *Stroke.* — 2015. — 46(9). — P. 1740-1747.

21. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудьвус; под ред. проф., д.м.н. В.С. Камышикова. — Минск: БелМАПО, 2013. — 512 с.

22. Некоторые молекулярные механизмы развития ишемического инсульта / Х.А. Расулова // *Международный медицинский журнал.* — 2013. — № 3. — С. 22-29.

23. Gong H.P., Du Y.M., Zhong L.N. et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis // *Lipids Health Dis.* — 2011. — 19. — P. 10-13.

24. Клиническое значение липид-ассоциированной фосфолипазы А2 / С.В. Миклишанская, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук // *Кардиология.* — 2013. — Т. 53, № 3. — С. 59-70

25. Реалии и перспективы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий: анализ мнений врачей / К.В. Протасов, О.В. Федоришина // *Кардиология.* — 2013. — Т. 53, № 10. — С. 30-36.

26. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: взаимосвязь с развитием ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертензией / Полупанов А.Г., Ломтева Ю.Н., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А., Джумагулова А.С. // *Кардиология.* — 2014. — Т. 54, № 6. — С. 29-34.

Получено 01.10.2017 ■

Медведкова С.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Прогностичне значення рівня ІІА типу секретуємої фосфоліпази А2 в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту

Резюме. Мета. Оцінити прогностичне значення сироваткової концентрації ІІА типу секретуємої фосфоліпази А2 в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту (МІПІ). **Матеріали та методи.** Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне дослідження 78 хворих (середній вік — $57,2 \pm 1,2$ року) в ранньому відновному періоді МІПІ з використанням шкали інсульту Національного інституту здоров'я США, індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання, комп'ютерної томографії головного мозку. Рівень ІІА типу секретуємої фосфоліпази А2 (secreted phospholipase A2 (sPLA2) type IIA) в сироватці крові визначали на 10-ту добу захворювання. Розраховувався показник відносного ризику гострих цереброваскулярних подій (транзиторного ішемічного нападу/повторного мозкового ішемічного ін-

сульту). **Результати.** Частота транзиторного ішемічного нападу/повторного мозкового ішемічного інсульту в групі хворих на МІПІ з рівнем sPLA2 (type IIA) > 7500 пг/мл на 10-ту добу захворювання (23 пацієнта) становила 17,4 %, що перевищувало таку в групі хворих на МІПІ з рівнем sPLA2 (type IIA) ≤ 7500 пг/мл на 10-ту добу захворювання (55 пацієнтів) в 4,8 рази (RR 95% CI 0,94–24,3). **Висновки.** Розроблено математичну модель для визначення ризику гострих цереброваскулярних подій в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту, що враховує сироваткові рівні sPLA2 (type IIA) та ліпопротеїдів низької щільності на 10-ту добу захворювання (точність прогнозування — 93,6 %).

Ключові слова: ішемічний півкульовий інсульт; ІІА тип секретуємої фосфоліпази А2; прогноз

S.O. Medvedkova

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Prognostic value of group IIA secretory phospholipase A2 level in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke

Abstract. Background. The purpose of our study was to estimate the prognostic value of serum concentration of group IIA secretory phospholipase A2 (sPLA2) in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS). **Materials and methods.** Comprehensive clinical and clinical-instrumental-laboratory investigation was carried out among 78 patients (the average age was 58.3 ± 0.9 years) in early recovery period of CIHS using National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, Modified Rankin Scale on the 10th, 30th, 90th and 180th days of disease, computed tomography of the brain. The level of group IIA secretory phospholipase A2 in the blood serum was defined on the 10th day of disease. The relative risk for the development cerebrovascular events (transient ischemic attack/recurrent cerebral ischemic stroke) was defined. **Results.** The incidence of transient ischemic

attack/recurrent cerebral ischemic stroke in the group of patients with CIHS and the level of sPLA2 group IIA > 7500 pg/ml on the 10th day of disease (23 people) was 17.4 %. It was 4.8 times higher (95% confidence interval 0.94–24.3) than in the group of patients with CIHS and the level of sPLA2 group IIA ≤ 7500 pg/ml on the 10th day of disease (55 people). **Conclusions.** The mathematical model was developed to determine the risk of acute cerebrovascular events in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke considering the serum concentrations of sPLA2 group IIA and low density lipoprotein on the 10th day of cerebral ischemic hemispheric stroke (the accuracy of prediction is 93.5 %).

Keywords: ischemic hemispheric stroke; lipoprotein associated phospholipase A2; prediction